

**ASOCIACIÓN ENTRE EXPOSICIÓN EXTRA- E INTRA-DOMICILIARIA A MATERIAL PARTICULADO
PM_{2.5} Y FUNCIÓN AUTONÓMICA CARDIOVASCULAR EN POBLACIÓN ADULTA, SIN
ANTECEDENTE DE ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR SINTOMÁTICA, RESIDENTE EN
BUCARAMANGA COLOMBIA**

OSCAR ALBERTO ROJAS SÁNCHEZ



**UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
FACULTAD DE SALUD
ESCUELA DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE SALUD PÚBLICA
MAESTRÍA EN EPIDEMIOLOGÍA
BUCARAMANGA
2016**

**ASOCIACIÓN ENTRE EXPOSICIÓN EXTRA- E INTRA-DOMICILIARIA A MATERIAL PARTICULADO
PM_{2.5} Y FUNCIÓN AUTONÓMICA CARDIOVASCULAR EN POBLACIÓN ADULTA, SIN
ANTECEDENTE DE ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR SINTOMÁTICA, RESIDENTE EN
BUCARAMANGA COLOMBIA**

OSCAR ALBERTO ROJAS SÁNCHEZ

Trabajo para optar al título de
MAGÍSTER EN EPIDEMIOLOGÍA

Director:

VÍCTOR MAURICIO HERRERA GALINDO

MD, MSc, PhD

Codirectora:

LAURA ANDREA RODRÍGUEZ VILLAMIZAR

MD, MSc, PhD(c)

**UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
FACULTAD DE SALUD
ESCUELA DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE SALUD PÚBLICA
MAESTRÍA EN EPIDEMIOLOGÍA
BUCARAMANGA
2016**

DEDICATORIA

Doy gracias en primer lugar a Dios,
por mi vida y por permitirme consolidar
este proyecto. A él sea el honor y la gloria.

A mi esposa y amiga, por su cariño y apoyo
permanente en los momentos difíciles.

A mis hijos, padres y hermanos por ser
parte del motor de mi existencia.

La salud humana es un reflejo de la salud de la tierra
(Heráclito de Éfeso)

AGRADECIMIENTOS

El autor expresa sus agradecimientos, en primer lugar, al doctor Víctor Mauricio Herrera Galindo, docente de la Universidad Autónoma de Bucaramanga, quien como director, asesor y garante del trabajo de grado proporcionó la oportunidad de desarrollo de este proyecto. Asimismo, se extiende dicho agradecimiento a la codirectora, la doctora Laura Andrea Rodríguez Villamizar, docente de la Universidad Industrial de Santander y al doctor Kento Taro Magara, docente de la Universidad Pontificia Bolivariana, quienes con sus aportes y experiencia en el área aunó esfuerzos para aumentar la solidez del estudio.

Por otra parte, es importante dar los créditos suficientes a las instituciones que integraron el proyecto principal (Proyecto PCAPA), en el cual fue anidado este trabajo. La colaboración institucional a la cual se agradece estuvo conformada por: la Universidad Autónoma de Bucaramanga, la Universidad Pontificia Bolivariana, la Corporación autónoma para la Defensa de la Meseta de Bucaramanga (CDBM) y la Fundación Oftalmológica de Santander-Clínica Ardila Lülle (FOSCAL).

Igualmente, sin restarle importancia al orden, se agradece al grupo de trabajo de campo del proyecto principal (Proyecto PCAPA), integrado por: el Ingeniero Manuel Antonio Campos Malagón, la Jefe de enfermería Rocío Noriega y el Ingeniero Nelson Pinto. Además, también se agradece a cada uno de los participantes que hicieron parte del estudio principal.

Por último, se da un especial agradecimiento a cada uno de los profesores que de alguna forma aportaron su grano de arena al autor, desde el momento del ingreso a la carrera de enfermería UIS donde se forjó el carácter investigativo y se dieron las primeras bases teórico-prácticas de investigación en salud, hasta el momento actual de formación en la maestría en epidemiología UIS, donde se dio la ampliación y consolidación de conocimientos para el buen desempeño de un epidemiólogo.

CONTENIDO

	PÁG.
INTRODUCCIÓN	18
1. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO	20
2. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	21
2.1 HIPÓTESIS	21
3. OBJETIVOS	22
3.1 OBJETIVO GENERAL	22
3.1.1 Objetivos Específicos	22
4. MARCO TEÓRICO	23
4.1 CONTAMINACIÓN DEL AIRE	23
4.2 EFECTOS DE LA CONTAMINACIÓN DEL AIRE SOBRE LA SALUD HUMANA	25
4.3 EFECTOS DE LA EXPOSICIÓN A MATERIAL PARTICULADO SOBRE LA MORTALIDAD GENERAL, RESPIRATORIA Y CARDIOVASCULAR	27
4.4 EFECTOS DE LA EXPOSICIÓN A MATERIAL PARTICULADO Y MORBILIDAD CARDIOVASCULAR	30
4.5 MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS QUE SOPORTAN LA ASOCIACIÓN ENTRE EXPOSICIÓN A MATERIAL PARTICULADO Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR	32
4.5.1 Alteración de la función autonómica cardiovascular	32
4.5.1.1 Modulación de la actividad cardiovascular por el Sistema Nervioso Autónomo	32
4.5.1.2 Variabilidad de la frecuencia cardiaca	34

4.5.1.3	Alteración de la función autonómica cardiovascular por respuesta neurogénica refleja	37
4.5.1.4	Exposición a material particulado PM _{2.5} y su efecto sobre la variabilidad de la frecuencia cardíaca	37
4.5.2	Estrés oxidativo	38
4.5.3	Efecto directo del material particulado a nivel alveolocapilar	40
4.5.4	Estimulación histaminérgica de las vías respiratorias	40
5.	METODOLOGÍA	42
5.1	TIPO DE ESTUDIO	42
5.2	POBLACIÓN	42
5.3	CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LA MUESTRA	42
5.4	CÁLCULO DEL TAMAÑO DE MUESTRA	42
5.5	MUESTREO	44
5.6	VARIABLES	45
5.7	MEDICIÓN DE LA EXPOSICIÓN	45
5.8	MEDICIÓN DEL DESENLACE	47
5.9	MEDICIÓN DE COVARIABLES	48
5.10	PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS	49
5.11	PRUEBA PILOTO	52
5.12	EVALUACIÓN CRÍTICA DEL ESTUDIO	52
6.	CONSIDERACIONES ÉTICAS	55
7.	RESULTADOS	58
8.	DISCUSIÓN	75

9. CONCLUSIONES	81
10. RECOMENDACIONES	82
BIBLIOGRAFIA	89
ANEXOS	91

LISTA DE TABLAS

	PÁG.
Tabla 1. Parámetros de medición de la variabilidad de la frecuencia cardiaca	35
Tabla 2. Cálculo del tamaño de muestra	43
Tabla 3. Caracterización de los participantes del estudio, de acuerdo al sector	59
Tabla 4. Análisis bivariado entre predictores (discretos) y los parámetros de la VFC	67
Tabla 5. Análisis bivariado entre predictores (contínuos) y los parámetros de la VFC	69
Tabla 6. Resumen de los modelos de regresión en los que se evidenció una asociación entre exposición a PM2.5 y VFC	70

LISTA DE FIGURAS

	PÁG.
Figura 1. Diagrama de flujo de los participantes	58
Figura 2. PM _{2.5} extradomiciliario por sectores y períodos de muestreo	61
Figura 3. PM _{2.5} intradomiciliario por sectores y períodos de muestreo	62
Figura 4. PM _{2.5} intra y extradomiciliario del sector 1	62
Figura 5. PM _{2.5} intra y extradomiciliario del sector 2	63
Figura 6. PM _{2.5} intradomiciliario según horas de permanencia en casa	63
Figura 7. Correlación entre PM _{2.5} extradomiciliario, precipitación y temperatura del sector 1	64
Figura 8. Correlación entre PM _{2.5} extradomiciliario, precipitación y temperatura del sector 2	64
Figura 9. Análisis bivariado entre el PM _{2.5} intradomiciliario y los parámetros de la VFC	65
Figura 10. Análisis bivariado entre el PM _{2.5} extradomiciliario y los parámetros de la VFC	66

LISTA DE ANEXOS

	PÁG.
Anexo A. Consentimiento informado	92
Anexo B. Formato de recolección de la información	97
Anexo C. Análisis gráfico de la distribución y datos atípicos de la variable dependiente (6 componentes)	98
Anexo D. Evaluación de la transformación potencial para normalización de los componentes de la variable dependiente	99
Anexo E. Análisis gráfico de la distribución con la variable dependiente transformada (6 componentes)	100
Anexo F. Tablas del modelamiento con regresión lineal para la evaluación de la asociación entre exposición a PM _{2.5} a corto o largo plazo y los parámetros de VFC	101
Anexo G. Evaluación de la forma funcional de la variable independiente de interés en el contexto del modelo de efectos principales	109
Anexo H. Evaluación de supuestos a-posteriori del modelo final	114
Anexo I. Diagnóstico postestimación de casos influyentes o valores atípicos en los modelos significativos	118
Anexo J. Presupuesto	121
Anexo K. Variables	124
Anexo L. Cronograma de actividades	129
Anexo M. Listado de fármacos del SNA para tamizaje de medicamentos	130
Anexo N. Fotografías de soporte del trabajo en campo	132

LISTA DE ABREVIATURAS

- **ACS:** American Cancer Society (Sociedad Americana contra el Cáncer).
- **APHENA:** Air Pollution and Health: A combined European and North American Approach (Contaminación Atmosférica y Salud: un Enfoque Europeo y Norteamericano combinado).
- **CAPs:** Concentrated Ambient Particles (Partículas del Ambiente Concentradas).
- **CCI:** Coeficiente de Correlación Intraclase.
- **CDMB:** Corporación Autónoma Regional para la Defensa de la Meseta de Bucaramanga.
- **CE:** Carbono Elemental.
- **CEINCI:** Comité de Ética para la Investigación Científica de la UIS.
- **CIOMS:** Council for International Organizations of Medical Sciences.
- **CO:** Carbono Orgánico.
- **CVD:** Cardiovascular Disease.
- **DANE:** Departamento Nacional de Estadística.
- **DE:** Desviación Estándar.
- **DNA:** Deoxyribonucleic Acid (Ácido Desoxirribonucleico).
- **ECG:** Electrocardiograma.
- **ECV:** Enfermedad Cardiovascular.
- **EIC:** Enfermedades Isquémicas del Corazón.
- **EPOC:** Enfermedad Pulmonar Obstruictiva Crónica.
- **ESCALA:** Estudio de Salud y Contaminación del Aire en Latinoamérica.
- **FC:** Frecuencia Cardíaca.
- **FR:** Frecuencia Respiratoria.
- **GPAQ:** Global Physical Activity Questionnaire (Cuestionario Mundial de Actividad Física).
- **HF:** High Frequency (Frecuencias Altas).
- **HR:** Hazard Ratio (Cociente de Riesgo).
- **HTA:** Hipertensión Arterial.
- **IAM:** Infarto Agudo de Miocardio.
- **IC95%:** Intervalo de Confianza al 95 %.
- **IMC:** Índice de Masa Corporal.
- **JNC-VII:** Seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure (Séptimo informe del Comité Nacional Conjunto sobre la prevención, detección, evaluación y tratamiento de la presión arterial alta).
- **LF:** Low Frequency (Frecuencias Bajas).
- **METs:** Metabolic Equivalents (Equivalentes Metabólicos).

- **NADPH:** Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate (Nicotinamida Adenina Dinucleótido Fosfato).
- **NO₂:** Dióxido de Nitrógeno.
- **OMS:** Organización Mundial de la Salud.
- **PAD:** Presión Arterial Diastólica.
- **PAS:** Presión Arterial Sistólica.
- **PM:** Particulate Matter (Material Particulado).
- **PM_{2.5}:** Material Particulado con diámetro aerodinámico igual o menor a 2.5 micras.
- **PM₁₀:** Material Particulado con diámetro aerodinámico igual o menor a 10 micras.
- **pNN50:** Proportion of NN50 (Proporción de intervalos Normal a Normal mayores de 50 mseg).
- **RLM:** Regresión Lineal Múltiple.
- **RMSSD:** Root Mean Square of the Successive Differences (Raíz Cuadrada Media de las Diferencias Sucesivas).
- **ROS:** Reactive Oxygen Species (Especies Reactivas de Oxígeno).
- **RR:** Riesgo Relativo.
- **SDNN:** Standard Deviation of all NN intervals (Desviación Estándar de los intervalos Normal a Normal).
- **SNA:** Sistema Nervioso Autónomo.
- **SNP:** Sistema Nervioso Parasimpático
- **SNS:** Sistema Nervioso Simpático.
- **VEF:** Volumen Espiratorio Forzado.
- **VFC:** Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca.
- **VIH:** Virus de Inmunodeficiencia Humana.
- **VLf:** Very Low Frequency (Frecuencias Muy Bajas).

RESUMEN

TITULO: ASOCIACIÓN ENTRE EXPOSICIÓN EXTRA- E INTRA-DOMICILIARIA A MATERIAL PARTICULADO $PM_{2.5}$ Y FUNCIÓN AUTONÓMICA CARDIOVASCULAR EN POBLACIÓN ADULTA, SIN ANTECEDENTE DE ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR SINTOMÁTICA, RESIDENTE EN BUCARAMANGA COLOMBIA*

AUTOR: OSCAR ALBERTO ROJAS SÁNCHEZ**

PALABRAS CLAVE: Contaminación atmosférica, material particulado fino, función autonómica cardiovascular, variabilidad de la frecuencia cardiaca, adultos.

DESCRIPCION

Introducción: La contaminación atmosférica es un problema de salud pública mundial. Aunque se ha descrito el impacto de la contaminación atmosférica extra- e intra-domiciliaria en la morbi-mortalidad cardiorrespiratoria, la evidencia vinculando esta exposición con desenlaces intermedios como la variabilidad de la frecuencia cardiaca (VFC) es aún controversial.

Objetivo: Estimar la magnitud y la dirección de la asociación entre la exposición extra- e intra-domiciliaria a material particulado fino ($PM_{2.5}$) y la VFC como marcador de función autonómica cardiovascular en población adulta, sin antecedente de enfermedad cardiovascular (ECV) sintomática, residente en Bucaramanga, Colombia.

Metodología: Se realizó un estudio de corte transversal en 200 personas mayores de 40 años en el que se llevaron a cabo mediciones de $PM_{2.5}$ intradomiciliario durante 24 a 48 horas y $PM_{2.5}$ extradomiciliario durante ciclos de 6 días en 7 meses aproximadamente. Se evaluó la VFC mediante la estimación de parámetros en los dominios de tiempo y frecuencia a partir de señales electrocardiográficas de 5 minutos. La asociación entre exposiciones y desenlaces se determinó mediante análisis de regresión lineal múltiple.

Resultados: Se encontró asociación entre la exposición extra- e intra-domiciliaria a $PM_{2.5}$ y la VFC en los dominios del tiempo y frecuencia. Por cada aumento de $1 \mu g/m^3$ de $PM_{2.5}$ extradomiciliario se observó una reducción estadísticamente significativa en parámetros como el SDNN ($\beta = -0.007$; IC95%: $-0.014 -0.0002$) y el HF ($\beta = -0,002$; IC95%: $-0,003 - 0,0002$). Igualmente se encontraron otras asociaciones entre $PM_{2.5}$ intra- o extradomiciliario y los parámetros LF/HF y pNN50.

Conclusiones: Los resultados soportan la existencia de un impacto negativo de la exposición a $PM_{2.5}$ sobre la función autonómica cardiovascular de predominio parasimpático, en población general libre de ECV.

* Trabajo de Investigación.

** Facultad de Salud. Escuela de Medicina. Departamento de Salud Pública. Maestría en Epidemiología. Director: Víctor Mauricio Herrera Galindo. Codirectora: Laura Andrea Rodríguez Villamizar.

ABSTRACT

TITLE: ASSOCIATION BETWEEN OUTDOOR AND INDOOR EXPOSURE TO PM_{2.5} AND CARDIOVASCULAR AUTONOMIC FUNCTION IN ADULT POPULATION, WITH NO HISTORY OF SYMPTOMATIC CARDIOVASCULAR DISEASE, RESIDENT IN BUCARAMANGA COLOMBIA*

AUTHOR: OSCAR ALBERTO ROJAS SÁNCHEZ**

KEYWORDS: Air pollution, fine particulate matter, cardiovascular autonomic function, heart rate variability, adults.

DESCRIPTION

Introduction: Air pollution is a global public health problem. Although the impact of outdoor and indoor air pollution on cardiorespiratory morbidity and mortality has been described, the evidence linking this exposure to intermediate outcomes such as heart rate variability (HRV) is still controversial.

Objective: To estimate the magnitude and direction of the association between outdoor and indoor exposure to fine particulate matter (PM_{2.5}) and HRV as a marker of cardiovascular autonomic function in adult population, with no history of symptomatic cardiovascular disease (CVD), resident in Bucaramanga Colombia.

Methodology: A cross-sectional study was conducted in 200 people older than 40 years. Measurements of indoor PM_{2.5} during 24-48 hours and outdoor PM_{2.5} during 6-days cycles were carried out for approximately 7 months. Parameters of HRV in the time and frequency domains were estimated from 5-minutes electrocardiographic signals. The association between exposure and outcomes was determined by using linear multiple regression analysis.

Results: An association between exposure to outdoor and indoor PM_{2.5} and HRV, in both time and frequency domains was found. An increase of 1 µg/m³ in outdoor PM_{2.5} was associated with a statistically significant reduction in parameters such as the SDNN ($\beta = -0.007$; 95%CI: -0.014 -0.0002) and the HF ($\beta = -0,002$; 95%CI: -0,003 -0,0002). Similarly, associations between outdoor and indoor PM_{2.5} and the LF/HF and pNN50 were observed.

Conclusions: The results support the existence of a negative impact of the exposure to PM_{2.5} on cardiovascular autonomic function, mainly parasympathetic, in general population free of CVD.

* Research work.

** Faculty of Health. School of Medicine. Department of Public Health. Master in Epidemiology. Director: Víctor Mauricio Herrera Galindo. Codirector: Laura Andrea Rodríguez Villamizar.

INTRODUCCION

El ambiente ha cambiado a través de la historia de la humanidad principalmente debido a la misma actividad antropogénica. Pese a que dicho cambio ha tenido un gran impacto en la calidad de vida de las sociedades, también se ha asociado a efectos indeseables, específicamente, efectos adversos en la salud de los individuos. Según la OMS⁽¹⁾, en el contexto de la salud, “el ambiente son todos los factores físicos, químicos y biológicos externos a una persona y todos los comportamientos relacionados”, definición que identifica aquellos elementos con potencial impacto en el contexto de la salud.

La contaminación atmosférica incrementó dramáticamente a partir de la revolución industrial⁽²⁾ con la aparición y el auge de las máquinas de combustión a base de combustibles fósiles. Este desarrollo tecnológico, que permitió hacer más eficientes los procesos de generación de energía y manufactura, aunado a la creciente urbanización, ha resultado en un aumento del nivel de exposición poblacional a diversos contaminantes, a los cuales se les atribuye en la actualidad aproximadamente 1,3 millones de muertes y 8,8 millones de años de vida ajustados por discapacidad a nivel mundial^(1,2). Los efectos más estudiados de la contaminación del aire sobre la salud humana han sido los relacionados con los sistemas respiratorio y cardiovascular⁽³⁾.

El material particulado (PM, por sus siglas en inglés) es uno de los principales componentes de la contaminación atmosférica⁽⁴⁾. La fuente principal de contaminación del aire por PM en el ambiente urbano son los vehículos motorizados⁽⁵⁾. Los altos niveles de PM han sido asociados con mayor mortalidad total y secundaria a causas específicas como la de origen cardiovascular y su efecto es mayor con exposiciones crónicas^(6,7). Las asociaciones más fuertes con eventos en salud han sido encontradas con el PM de diámetro aerodinámico menor de 2.5 micras (PM_{2.5})^(8,9).

La exposición a PM_{2.5} se ha asociado a reducción de la variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC), un marcador indirecto de función autonómica cardiovascular⁽¹⁰⁾, cambio que a su vez constituye un predictor de mal pronóstico en pacientes con diagnóstico de falla cardíaca e infarto agudo de miocardio (IAM)⁽¹¹⁻¹³⁾.

Sin embargo, la exposición a PM_{2.5} relacionada con el efecto sobre la VFC, ha sido principalmente evaluada a nivel extradomiciliario, es decir, determinada para grandes áreas, mientras que pocos estudios han realizado la medición de la

exposición intradomiciliaria o personal, las cuales permiten una mejor caracterización (menor error de clasificación) de la exposición individual⁽¹⁴⁾.

Teniendo en cuenta lo anterior, el objetivo de esta investigación es estimar la magnitud y la dirección de la asociación entre la exposición extra- e intradomiciliaria a $PM_{2.5}$ y la VFC como marcador de función autonómica cardiovascular en población adulta, sin antecedente de enfermedad cardiovascular sintomática, residente en Bucaramanga, Colombia.

1. JUSTIFICACION DEL ESTUDIO

El ambiente es un t3pico que concierne a todos los seres humanos. La contaminaci3n del aire es un factor que podr3a ser modificado seg3n la OMS⁽¹⁾, y depende s3lo de la voluntad de los gobiernos, organizaciones o personas para que se realicen las acciones pertinentes.

La contaminaci3n del aire es un factor de riesgo que afecta a la totalidad de las personas y en este momento de la historia requiere un abordaje integral que permita reducir su impacto asociado a efectos adversos. En pa3ses de bajo y mediano ingreso la contaminaci3n del aire puede llegar a alcanzar niveles muy altos y superiores a los permitidos, esto principalmente debido a regulaciones permisibles, por lo cual el desarrollo de proyectos de investigaci3n en esta tem3tica constituye un ejercicio pertinente y altamente prioritario.

Con esta investigaci3n se abord3 uno de los efectos adversos asociados a la exposici3n a PM_{2.5}, espec3ficamente, su impacto sobre la salud cardiovascular. Esto se logr3 mediante la medici3n de la VFC, un marcador de la funci3n de control del sistema aut3nomico sobre el sistema cardiovascular que constituye a su vez un factor pron3stico, especialmente en poblaci3n con enfermedad cardiaca establecida.

En Colombia y Bucaramanga existen estudios anteriores que dan cuenta de efectos del material particulado sobre el sistema respiratorio, pero no hay ninguno que eval3e sus efectos en marcadores cardiovasculares como la VFC.

La investigaci3n es innovadora en la medida que se caracteriz3 de manera m3s completa tanto la exposici3n como el desenlace de estudio, esto es, porque se adicion3 a las mediciones extradomiciliarias de PM_{2.5}, las intradomiciliarias, y porque se estim3 par3metros de la VFC tanto en sus dominios de tiempo como de frecuencia.

2. PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Existe asociación entre la exposición extra- e intra-domiciliaria a material particulado con diámetro aerodinámico igual o inferior a 2.5 micras (PM_{2.5}) y la variabilidad de la frecuencia cardiaca como marcador de función autonómica cardiovascular en población adulta, sin antecedente de enfermedad cardiovascular sintomática, residente en Bucaramanga Colombia.

2.1 HIPOTESIS

Hipótesis nula:

No existe diferencia en las medias de los parámetros de la variabilidad de la frecuencia cardiaca entre adultos, sin antecedente de enfermedad cardiovascular sintomática, residentes de dos sectores de la ciudad de Bucaramanga con diferentes niveles de concentración de PM_{2.5}.

Hipótesis de investigación:

Existe diferencia en las medias de los parámetros de la variabilidad de la frecuencia cardiaca entre adultos, sin antecedente de enfermedad cardiovascular sintomática, residentes de dos sectores de la ciudad de Bucaramanga con diferentes niveles de concentración de PM_{2.5}.

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GENERAL

Estimar la magnitud y la dirección de la asociación entre la exposición extra- e intra-domiciliaria a $PM_{2.5}$ y la variabilidad de la frecuencia cardiaca como marcador de función autonómica cardiovascular en población adulta, sin antecedente de enfermedad cardiovascular sintomática, residente en Bucaramanga Colombia.

3.1.1 Objetivos Específicos

Determinar el nivel de exposición extra- e intra-domiciliario a $PM_{2.5}$ en población adulta de dos sectores de la ciudad de Bucaramanga.

Estimar la variabilidad de la frecuencia cardiaca, en los dominios de tiempo y de frecuencia, mediante el análisis de registro electrocardiográfico, en población adulta de dos sectores de la ciudad de Bucaramanga.

Determinar la asociación entre exposición a corto plazo a $PM_{2.5}$ extra- e intra-domiciliario (menor a una semana) y la variabilidad de la frecuencia cardiaca en los dominios de tiempo y de frecuencia, en población adulta de dos sectores de la ciudad de Bucaramanga.

Determinar la asociación entre exposición a largo plazo a $PM_{2.5}$ extra-domiciliario (mayor a una semana) y la variabilidad de la frecuencia cardiaca en los dominios de tiempo y de frecuencia, en población adulta de dos sectores de la ciudad de Bucaramanga.

4. MARCO TEORICO

4.1 CONTAMINACIÓN DEL AIRE

La contaminación del aire es un problema de salud pública cuyo impacto mundial ha incrementado dramáticamente en las últimas décadas. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) esta se define como “la contaminación del ambiente intradomiciliario o extradomiciliario por cualquier agente químico, físico o biológico que modifique las características naturales de la atmósfera”⁽¹⁵⁾. En este sentido, la exposición es por su naturaleza de gran magnitud y relevancia ya que afecta potencialmente a todas las personas, dependiendo del contexto en que se presente⁽³⁾, pero especialmente a grupos poblacionales susceptibles o vulnerables tales como niños, gestantes, ancianos y personas con enfermedades crónicas o con susceptibilidad genética⁽²⁾.

Por otra parte, cuando se habla de contaminación del aire generalmente se hace una división entre contaminación extradomiciliaria e intradomiciliaria. Según la OMS la contaminación del aire intradomiciliaria es aquella generada por combustibles sólidos, incluyendo la biomasa (madera, estiércol y residuos agrícolas) y el carbón, que son utilizados para cocinar o como calefacción. Por su parte la contaminación del aire extradomiciliaria es aquella generada tanto por fuentes antrópicas como naturales⁽¹⁵⁾.

En los registros oficiales de la OMS, se calcula que la contaminación atmosférica urbana causa 1,3 millones de muertes al año en todo el mundo, que afectan de forma desproporcionada a quienes viven en países de ingresos bajos o medios. Según sus estimados, la contaminación del aire de interiores es responsable del 2,7 % de la carga global de enfermedad y causa aproximadamente 2 millones de muertes prematuras, la mayoría en los países en desarrollo. Casi la mitad de esas muertes se deben a neumonías en menores de 5 años. Asimismo, la contaminación atmosférica causó 165000 muertes por cáncer de pulmón a nivel mundial en el año 2004. De ellas: 108000 fueron causadas por la contaminación del aire exterior; 36000 por combustibles sólidos utilizados para cocinar y calentarse y 21000 derivadas del tabaquismo pasivo⁽¹⁶⁾.

Los elementos contaminantes del aire pueden ser orgánicos o inorgánicos y hallarse en diferentes estados físicos como gaseoso, líquido o como material particulado (PM, por sus siglas en Inglés) en suspensión disperso en el aire⁽²⁾. Este último puede presentarse como una mezcla de partículas con diferentes diámetros aerodinámicos, cuya composición específica depende principalmente de

la fuente emisora pero que puede ser modificada por factores geográficos o meteorológicos⁽¹⁷⁾.

Las fuentes emisoras del PM pueden ser clasificadas “según el tipo” como naturales o antrópicas. Las naturales son principalmente la erosión, los incendios forestales, los volcanes y las plantas que producen polen. Estas partículas tienden a ser gruesas, con cortos periodos de permanencia en el aire y altas velocidades de sedimentación. En cambio las fuentes antrópicas son muy variadas e incluyen esencialmente las vinculadas con los procesos industriales y con aquellas máquinas o elementos que dependen de la quema de combustibles fósiles⁽¹⁸⁾. El PM es uno de los principales desechos de origen vehicular y de los procesos industriales, hecho que lo convierte en un indicador del grado de contaminación atmosférica. En las ciudades puede cobrar importancia su medición, determinación y la investigación de sus efectos sobre la salud humana⁽⁵⁾.

El PM urbano está compuesto principalmente por metales y compuestos orgánicos. La fuente principal de contaminación del aire en el ambiente urbano son los vehículos de motor. La combustión del diesel aporta aproximadamente 20% de la masa del material particulado aerotransportado, el cual es alrededor de 100 veces más alto que en las emisiones de vehículos de gasolina ⁽⁵⁾.

Según la naturaleza de las partículas emitidas, las fuentes emisoras de PM pueden ser primarias o secundarias. Las primarias son aquellas que emiten PM directamente a la atmósfera y se pueden dividir en fuentes de área, fijas o móviles. Las secundarias emiten sustancias que forman el PM a nivel atmosférico, a partir de precursores en fase gaseosa, mediante procesos físicos-químicos. Las partículas atmosféricas se pueden dividir en orgánicas e inorgánicas, dependiendo del proceso químico que transforma el precursor a PM⁽¹⁸⁾.

En términos de su caracterización, el PM se clasifica de acuerdo a su tamaño o diámetro aerodinámico dado su capacidad para penetrar en el sistema respiratorio y depositarse en él. El PM entre 2.5 y 10 micras de diámetro aerodinámico (PM₁₀), o también denominado PM grueso, corresponde a las partículas inhalables capaces de depositarse en el tracto respiratorio superior y el PM con un diámetro aerodinámico igual o inferior a 2.5 micras (PM_{2.5}), es conocido como PM fino y corresponde a la fracción respirable de partículas capaces de penetrar en la región alveolar del pulmón⁽⁸⁾.

Las fuentes emisoras que se fundamentan en procesos mecánicos, como las obras de construcción, la resuspensión del polvo de los caminos y el viento

pueden dar origen a partículas gruesas mientras que las fuentes de combustión dan origen a las partículas finas⁽¹⁹⁾. Los niveles de material particulado atmosférico se suelen expresar en forma de concentración de masa o número de partículas por unidad de volumen de aire ($\mu\text{g}/\text{m}^3$ ó n/cm^3)⁽⁴⁾.

En términos generales, el análisis del PM de una muestra atmosférica incluye las siguientes tres etapas: Primero, la cuantificación de la masa o gravimétrica, que involucra tomar una muestra obtenida de filtros (fibra de vidrio, cuarzo, teflón), generalmente con sistemas de bombeo de corrientes de aire de altos volúmenes y la concentración de partículas se calcula por medio de la diferencia en pesos del filtro antes y después del muestreo; Segundo, la caracterización de la distribución de las partículas de acuerdo a su tamaño siguiendo la clasificación ya expuesta; Y tercero, el análisis físico-químico de las fracciones particuladas, que permite determinar los tipos de compuestos que hacen parte de la muestra de PM obtenida, mediante técnicas de laboratorio. Las mediciones generalmente se hacen durante 24 horas de toma de muestra, obteniéndose promedios integrados de concentraciones de masa de partículas cuyos tamaños varían entre 0,1 y $100\mu\text{m}$ ⁽¹⁷⁾.

La contaminación del aire es por tanto un grave problema de salud pública, que tiene su origen en fuentes antrópicas principalmente. Como consecuencia de su exposición se ha desencadenado una serie de efectos adversos en las personas, que afectan su calidad de vida y su salud.

4.2 EFECTOS DE LA CONTAMINACIÓN DEL AIRE SOBRE LA SALUD HUMANA

Los efectos más estudiados de la contaminación del aire sobre la salud humana han sido los relacionados con los sistemas respiratorio y cardiovascular⁽³⁾.

Según la OMS la exposición a la contaminación del aire a nivel intradomiciliario puede conducir a infecciones respiratorias agudas bajas en niños menores de cinco años, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y cáncer de pulmón en adultos (donde se utiliza el carbón)⁽²⁰⁾.

Con relación al sistema respiratorio, los efectos agudos de la contaminación del aire, es decir, derivados de la exposición durante períodos cortos u ocasionales a altas concentraciones son muy variados e incluyen el incremento en la prevalencia de síntomas de reactividad bronquial, irritación de ojos, nariz y garganta e incremento en la exacerbación de los síntomas de personas con EPOC o Asma,

con necesidad subsecuente de incremento de la dosis de la medicación⁽²⁾. Asimismo conlleva a alta frecuencia de infecciones respiratorias agudas, un aumento del número de visitas a los servicios de urgencias, de hospitalizaciones por neumonía, cambios agudos en la función pulmonar, sumado a las altas tasas de ausentismo laboral y escolar ⁽²¹⁾.

Por otra parte, entre los efectos de la exposición crónica o aquellos que se derivan de la exposición a PM durante un período de tiempo prolongado, se encuentran el incremento en la incidencia y prevalencia del asma⁽²²⁾, cambios crónicos en la función pulmonar, bronquitis crónica, reducción crónica del volumen espiratorio forzado (VEF), disminución del desarrollo pulmonar en niños y jóvenes⁽²³⁾, y aumento en la incidencia de cáncer de pulmón ^(2,24). Según un estudio de Hystad y colaboradores⁽²⁵⁾, la incidencia de cáncer de pulmón está asociada principalmente a la exposición a dióxido de nitrógeno (NO₂) y PM_{2.5}.

A nivel del sistema cardiovascular, los estudios se han limitado a evaluar desenlaces agudos como vasoconstricción arterial, disfunción endotelial, efectos procoagulantes y trombóticos, arritmias, isquemia miocárdica, infarto agudo de miocardio(IAM), falla cardíaca, derrames cerebrales, incremento de las hospitalizaciones y las tasas de mortalidad, así como la relación de la exposición a PM con comorbilidades en las personas^(7,26). El principal desenlace al cuál ha sido asociada la contaminación atmosférica es el IAM^(27,28). En el espacio vehicular la exposición aguda a dicho tipo de contaminación ha sido asociada a IAM⁽²⁹⁾. Además el monóxido de carbono, uno de los principales compuestos de la combustión incompleta de los combustibles, se une a la hemoglobina e interfiere en el transporte de oxígeno hacia los tejidos y también se ha asociado con neonatos con bajo peso al nacer y muerte fetal, además de cambios en la función cognitiva de los niños⁽²⁾. El terreno de la evaluación de desenlaces a largo plazo relacionados con otros efectos del PM todavía es muy incipiente. Sin embargo un desenlace de interés que se ha estudiado es la génesis crónica de aterosclerosis^(7,26).

Con respecto a admisiones hospitalarias y contaminación del aire, en una revisión sistemática que evaluaba la asociación entre admisiones diarias por enfermedades respiratorias y cardíacas en personas mayores de 65 años, mientras que las admisiones por enfermedades respiratorias se redujeron con el incremento de la edad, para enfermedad cardíaca no hubo ninguna tendencia pero si mostró un considerable riesgo atribuible mayor que en la enfermedad respiratoria⁽³⁰⁾. Otro estudio de series de tiempo llevado a cabo en 119 condados de Estados Unidos, desde el año 2000 al 2008, que analizó las admisiones hospitalarias (tanto respiratorias como cardiovasculares) y la exposición a compuestos del PM_{2.5} como el Carbono Elemental (CE), Carbono Orgánico (CO),

Nitrato y Sulfato encontró asociaciones estadísticamente significativas entre cambios a corto plazo en el componente de Carbono Elemental y las admisiones hospitalarias de origen cardiovascular⁽³¹⁾.

Finalmente, existen estudios observacionales conducidos en la ciudad de Bucaramanga relacionados principalmente con el efecto de la contaminación atmosférica sobre síntomas respiratorios y asma. Un estudio por Rodríguez y colaboradores⁽³²⁾ que buscaba determinar la prevalencia de síntomas respiratorios indicativos de asma en la población preescolar y compararla entre zonas con diferentes niveles de contaminación atmosférica, según valores previos PM₁₀ y ozono, no encontró diferencias significativas entre las áreas pero si encontró que las fuentes de contaminación más frecuentes estaban dentro de las viviendas. Otro estudio de los mismos autores y multinivel que investigaba la asociación entre exposición a 3 diferentes niveles de contaminación atmosférica extradomiciliaria y la incidencia de síntomas respiratorios en población con enfermedad cardiovascular y respiratoria crónica, mostró que concentraciones de PM₁₀ mayores de 60 µg/m³ daba lugar a efectos respiratorios negativos. El análisis multivariado mostró además que la incidencia de síntomas respiratorios fue 60% y 74% más baja en los niveles de media y baja contaminación comparado con las áreas con altos niveles de contaminación⁽³³⁾.

Es claro entonces que la contaminación atmosférica si causa efectos en la salud de las personas y sus efectos adversos más estudiados y representativos son a nivel del sistema respiratorio y cardiovascular. Asimismo, los efectos más importantes que se han evidenciado son los desenlaces agudos, como por ejemplo el incremento notorio en las tasas de mortalidad.

4.3 EFECTOS DE LA EXPOSICIÓN A PM SOBRE LA MORTALIDAD GENERAL, RESPIRATORIA Y CARDIOVASCULAR

La mala calidad del aire en espacios interiores puede suponer un riesgo para la salud para más de la mitad de la población mundial. En los hogares donde se emplea la combustión de biomasa y carbón para cocinar y calentarse, los niveles de PM pueden ser entre 10 y 50 veces superiores a los recomendados en las directrices⁽¹⁶⁾.

La contaminación del aire, específicamente mayores niveles de exposición a PM, han sido asociados con mayor mortalidad total y secundaria a causas específicas como la de origen cardiovascular. Este efecto se ha observado tanto en exposiciones de corto como de largo plazo, sin embargo, la magnitud es mayor cuando la exposición a PM tiene un carácter crónico. En un estudio multicéntrico

llamado la iniciativa APHENA realizado en 47 ciudades Europeas, 90 grandes ciudades de Estados Unidos y 12 ciudades de Canadá, el análisis de múltiples estudios de series de tiempo mostró un incremento promedio de 0,2 a 0,6% en la mortalidad total por incremento de 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ de PM_{10} ambiental⁽⁶⁾.

La exposición prolongada a concentraciones elevadas de PM se ha asociado con una mayor mortalidad cardiovascular aguda⁽⁷⁾. Los eventos cardiovasculares, específicamente desenlaces duros como la muerte, han sido asociados a la contaminación atmosférica y principalmente atribuidos al PM_{10} , aunque las asociaciones son más fuertes con $\text{PM}_{2.5}$ ^(8,9).

En un estudio de cohorte llevado a cabo en Roma con 1265058 personas con edad mayor o igual a 30 años, la exposición a largo plazo a $\text{PM}_{2.5}$ se asoció con un aumento de la mortalidad no accidental [hazard ratio (HR) = 1,03; intervalo de confianza del 95 (IC95%): 1,02 a 1,03] por 10- $\mu\text{g}/\text{m}^3$ de $\text{PM}_{2.5}$. La asociación más fuerte se encontró para las enfermedades isquémicas del corazón (EIC) [HR = 1,10; IC95%: 1,06, 1,13) por 10- $\mu\text{g}/\text{m}^3$ de $\text{PM}_{2.5}$, seguidas de las enfermedades cardiovasculares y el cáncer de pulmón⁽³⁴⁾.

En China, uno de los países con los más altos niveles de contaminación por PM, un estudio conducido en 16 ciudades, entre 1996 y 2008, halló incrementos del 0,4% en la mortalidad general, 0,4% en la mortalidad cardiovascular y 0,6% en la mortalidad secundaria a causas respiratorias asociados a incrementos de 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ y ocurridos en promedio 2 días antes de los eventos⁽³⁵⁾.

El estudio de cohorte “Harvard six-cities” mostró asociación entre exposición a largo plazo a material particulado $\text{PM}_{2.5}$ y mortalidad⁽³⁶⁾. En esta cohorte se documentó un aumento del 21% en la mortalidad global y del 28% en la mortalidad cardiovascular por incremento de 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ en el nivel promedio del material particulado $\text{PM}_{2.5}$. Adicionalmente, el mismo nivel de exposición se asoció a mayor incidencia de cáncer pulmonar (RR=1,27; IC95%: 0,96-1,69). En contraposición, se observó que una reducción promedio de 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ de $\text{PM}_{2.5}$ se asoció a una disminución de la mortalidad general (RR=0,73; IC95%: 0,57-0,95). Otro estudio prospectivo⁽³⁷⁾, conducido por 16 años por la Sociedad Americana contra el Cáncer (ACS, por sus siglas en inglés), demostró incrementos del 6% en el riesgo de mortalidad total y del 12% en el riesgo de mortalidad cardiovascular atribuibles a un cambio de 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ de $\text{PM}_{2.5}$. En general, la exposición a largo plazo estuvo más fuertemente asociada con la mortalidad atribuible a enfermedades isquémicas del corazón, arritmias, insuficiencia cardíaca y paro cardíaco.

Los anteriores estudios, el “Harvard six-cities” y el de la ACS, fueron la base para que en el año 2005 la OMS estableciera como valores límites para los valores de $PM_{2.5}$, $10 \mu g/m^3$ para la media de mediciones anuales y $25 \mu g/m^3$ para la media de mediciones en períodos de 24 horas⁽³⁸⁾.

El efecto a largo plazo de la exposición a $PM_{2.5}$ muestra asociaciones fuertes con mortalidad en algunas poblaciones susceptibles, especialmente, aquellas con comorbilidades. Por ello es necesario referenciar un estudio que evaluó la exposición a largo plazo y la incidencia de eventos cardiovasculares en mujeres adultas y ancianas. Se estudiaron a 65893 mujeres postmenopáusicas, sin antecedente de enfermedad cardiovascular previa, en 36 áreas metropolitanas de Estados Unidos, con una media de seguimiento de 6 años. Un total de 1817 mujeres tuvieron uno o más eventos cardiovasculares, tanto fatales como no fatales. Un aumento de $10 \mu g/m^3$ en el nivel promedio del $PM_{2.5}$ se asoció con un incremento del 24% en el riesgo de un evento cardiovascular (HR=1,24; IC95%:1,09-1,41) y un aumento del 76% en el riesgo de muerte por enfermedad cardiovascular (HR=1,76; IC 95%: 1,25-2,47)⁽⁹⁾.

Un meta-análisis de estudios de series de tiempo conducidos en América Latina halló un incremento de 0,6% en el riesgo de mortalidad total por aumento de $10 \mu g/m^3$ de PM_{10} ⁽³⁹⁾. Posteriormente el estudio multicéntrico ESCALA (Estudio de Salud y Contaminación del Aire en Latinoamérica), llevado a cabo en 9 ciudades, mostró un incremento de 0,8% en el riesgo de mortalidad por causas naturales por cada aumento de $10 \mu g/m^3$ de PM_{10} . Para la mortalidad por causas específicas, el porcentaje de incremento en la mortalidad varió de 0,72% para la enfermedad cardiovascular al 2,44% para EPOC⁽⁴⁰⁾.

En el caso de Colombia en un estudio observacional de corte transversal, realizado por Martínez y colaboradores⁽⁴¹⁾ y cuyo objetivo fue evaluar el efecto de la contaminación atmosférica en la salud de la población de Medellín y el área metropolitana, se compararon dos grupos de personas con promedios de exposición a material particulado con diámetro aerodinámico menor a 10 micras (PM_{10}) de $30 \mu g/m^3$ y $60 \mu g/m^3$ respectivamente. El estudio mostró que un incremento en $10 \mu g/m^3$ de PM_{10} estaría asociado con un incremento hasta del 20% en las muertes por cáncer de pulmón, es decir un aumento de la tasa de mortalidad por cáncer de pulmón en 1.26 muertes por cada 100 mil habitantes y a un gradiente de $30 \mu g/m^3$ de PM_{10} un aumento de la mortalidad del 80%. Además, la tendencia señala un crecimiento en los últimos años a razón de 16 % por cada 5 años.

Otro estudio que abordó la evaluación del riesgo socioeconómico y de salud ambiental, estimó que la contaminación ambiental urbana tiene un costo promedio anual de 1500 billones de pesos, de los cuales dos terceras partes estarían asociadas al exceso de mortalidad y la tercera parte restante a la morbilidad⁽⁴²⁾. El mismo estudio estimó que cada año aproximadamente 6000 muertes son atribuidas a la contaminación atmosférica extra-domiciliaria y 1100 muertes adicionales a la intra-domiciliaria. Con relación a la ciudad de Bucaramanga, teniendo en cuenta que fueron datos suministrados para el estudio por el DANE, se estimó un 39% de muertes secundarias a causas de origen cardiopulmonar y por cáncer de pulmón con un nivel umbral de PM_{2.5} de 7.5 µg/m³, es decir con un límite inferior de 7.5 µg/m³ por abajo del cual se asumía no se daba ningún efecto en la mortalidad. Este valor de mortalidad fue el mayor en comparación con las otras áreas de estudio. La tasa cruda de mortalidad fue 5,3 por 1000 habitantes, ligeramente mayor que Bogotá que tuvo 4,9 e inferior que algunos municipios de Antioquia incluida la ciudad de Medellín que tuvo 5,7⁽⁴²⁾.

Las tasas de mortalidad muestran que el PM si tiene un efecto sobre ellas y que depende del nivel de exposición, ya que a mayor nivel de exposición mayor mortalidad total y secundaria a causas específicas como la de origen cardiovascular.

4.4 EFECTOS DE LA EXPOSICIÓN A PM Y MORBILIDAD CARDIOVASCULAR

En la actualidad las enfermedades crónicas y los cambios asociados al ambiente se consideran de gran impacto y relevancia para la salud de la población mundial en todas las clases sociales. Algunas de las enfermedades crónicas más importantes son las cardiovasculares y la repercusión puntual conocida de los contaminantes ambientales, según las investigaciones, también se da a este nivel. Por lo tanto, la prioridad es hacer investigación en esta área para determinar cuáles son los factores de riesgo asociados a las enfermedades ⁽³⁾.

El PM se ha asociado con un aumento proporcional de la morbilidad y mortalidad en la enfermedad cardiovascular y las asociaciones son más fuertes para el PM que para el resto de contaminantes atmosféricos⁽⁵⁾. Las exposiciones a PM se han asociado con enfermedades cardiovasculares como la isquemia miocárdica, infarto agudo de miocardio (IAM), falla cardiaca y además de la generación de arritmias. Pese a que desde mediados de 1990 se han encontrado asociaciones entre la contaminación atmosférica y eventos cardiovasculares, todos no han sido significativos⁽²⁶⁾.

El riesgo de enfermedad cardiovascular de tipo aterosclerótico es una de las manifestaciones que ha sido asociada a la exposición al PM. En un estudio de casos y controles de Pope y colaboradores⁽⁴³⁾ se evidenció que una elevación de $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ en la concentración de partículas finas del ambiente o partículas con un diámetro aerodinámico menor o igual a 2.5 micras ($\text{PM}_{2.5}$) se asoció con un riesgo igual al 4,5% (IC95%: 1,1-8,0) de desarrollar eventos isquémicos coronarios agudos (angina inestable e infarto de miocardio), y los efectos fueron mayores para los pacientes con enfermedad coronaria demostrada angiográficamente.

Por otra parte en un análisis conjunto de varias cohortes de Brook y colaboradores⁽⁴⁴⁾, se encontró que un aumento de $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ en la exposición al $\text{PM}_{2.5}$ fue relacionado con un riesgo del 0,44% de enfermedad isquémica del corazón (IC95%: 0,02%-0,86%), un riesgo de 0,57% de arritmias (IC95%: 0,01%-1,15%) y un riesgo de 1,28% de insuficiencia cardíaca (IC95%: 0,78% al 1,78%). Los eventos relacionados con enfermedad isquémica del corazón tuvieron una tendencia a incrementarse después de los 2 años de exposición.

El PM además se ha asociado con aumentos transitorios de la viscosidad del plasma, la disfunción endotelial y la alteración del control autónomo del corazón. La vía principal por la cual el PM contribuye a un aumento de riesgo cardíaco es iniciar y promover la progresión de la aterosclerosis, que es la causa subyacente de la mayoría de las enfermedades cardiovasculares. La contaminación del aire puede inducir aterosclerosis en las arterias periféricas, las arterias coronarias y la aorta⁽⁷⁾.

El infarto agudo de Miocardio (IAM) como otro de los desenlaces de la exposición a PM, en este caso a $\text{PM}_{2.5}$, fue asociado a la exposición a largo plazo en una investigación de Madriago y colaboradores⁽⁴⁵⁾. Se hizo un estudio de casos y controles con 4467 casos y 9072 controles pareados y se encontró que un aumento del rango intercuartílico en el $\text{PM}_{2.5}$ total, fue débilmente asociado con un aumento de 4% en el odds de IAM (IC95%: 0,96-1,11). La exposición a $\text{PM}_{2.5}$ a largo plazo produce cambios y permite el desarrollo y progresión de la aterosclerosis y en el momento que se produce inestabilidad de la placa aterosclerótica da origen a eventos cardiovasculares agudos (accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, arritmias y muerte súbita)⁽⁴⁶⁾.

En el caso de la falla cardíaca las asociaciones han sido encontradas tanto en exposiciones de corto como de largo plazo. Las hospitalizaciones por falla cardíaca se han asociado con cambios a corto plazo en la exposición a PM. Un estudio mostró que un incremento de $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ en el $\text{PM}_{2.5}$ fue asociado con un aumento de 1,28% (IC95%: 0,78-1,78) en las admisiones por falla cardíaca⁽⁴⁴⁾.

Por otra parte, la contaminación atmosférica se ha asociado con arritmias ventriculares, fibrilación auricular y alteraciones de la repolarización del ECG. Una parte considerable de la morbilidad y la mortalidad cardiovascular derivada de la exposición a PM se ha demostrado que se debe a las arritmias cardíacas, eventos isquémicos y muerte súbita. Un mecanismo posible y responsable de dichos eventos es la alteración de la función autonómica cardiovascular, que estaría llevando a inestabilidad eléctrica miocárdica⁽²⁶⁾.

Es preciso decir que la exposición a PM_{2.5} es un factor de riesgo cardiovascular que explica una parte de los desenlaces fatales o mórbidos cardiovasculares y que las exposiciones son consistentes tanto a largo como a corto plazo, pero dependiendo del tipo de enfermedad o comorbilidad, el tipo de exposición define su exacerbación o compromiso total. Para profundizar en la alteración fisiopatológica es necesario examinar los posibles mecanismos que la estén generando.

4.5 MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS QUE SOPORTAN LA ASOCIACIÓN ENTRE EXPOSICIÓN A PM Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

Los mecanismos fisiopatológicos propuestos y derivados del análisis de la exposición a material particulado y su efecto sobre el sistema cardiovascular son los siguientes: 1. Alteración de la función autonómica cardiovascular de forma refleja, que puede darse por aumento de la respuesta simpática y disminución de la actividad parasimpática con disminución de la VFC; 2. Estimulación de receptores H₂ de las vías respiratorias, que aumenta la actividad parasimpática con un posterior aumento de las medidas de VFC; 3. Estrés oxidativo a nivel pulmonar y cardíaco, con la generación de radicales libres (especies reactivas de oxígeno) y su influjo a nivel celular; 4. Efecto directo de los componentes del PM que traspasa la membrana alveolo-capilar^(14,44).

4.5.1 Alteración de la función autonómica cardiovascular.

4.5.1.1 Modulación de la actividad cardiovascular por el sistema nervioso autónomo: El sistema cardiovascular está constituido por órganos tubulares: el corazón y los vasos sanguíneos (arterias, capilares y venas). Es el encargado de distribuir la sangre a todo el organismo para llevar oxígeno, nutrientes u otras sustancias necesarias para mantener la homeóstasis y el funcionamiento celular. El corazón funciona como bomba mecánica. La bomba cardíaca genera su propia actividad por un sistema de conducción autónomo que se regula por la acción de un verdadero marcapaso natural, el nódulo sinusal. Asimismo la sangre es transportada por los vasos sanguíneos, que transportan desde la sangre con nutrientes del tracto gastrointestinal hasta la sangre que se intercambia en el

sistema respiratorio, que permite el intercambio gaseoso y la generación de sangre oxigenada, que es vital para el funcionamiento de los órganos y tejidos⁽⁴⁷⁾.

El sistema cardiovascular es necesario en el funcionamiento de todo el cuerpo y esta modulado por el sistema nervioso autónomo (SNA), este último puede modificar su actividad directamente por la influencia de agentes externos o internos. Dentro de los agentes externos, se encuentran los agentes ambientales, que pueden actuar como toxinas que se introducen al cuerpo e intensifican o deprimen la actividad del SNA, y en el caso en particular a nivel cardiovascular, generando estados patológicos⁽⁴⁸⁾.

El SNA, de acuerdo a su caracterización morfológica y funcional, se divide en sistema autónomo simpático (SNS) y sistema nervioso parasimpático (SNP). Fisiológicamente puede dar cabida a respuestas antagonistas a nivel de los órganos efectores inervados por el mismo, dependiendo de la división que sea estimulada; por tanto podemos hablar de que una víscera por ejemplo puede cambiar su estado de contracción a relajación como resultado de la activación de un sistema y la desactivación del otro, salvo algunos casos en que la actividad es complementaria o sinérgica. A nivel cardíaco la actividad nerviosa del SNS aumenta la frecuencia cardíaca, intensifica la contractibilidad y acelera la velocidad de conducción y en contraposición el SNP disminuye la frecuencia cardíaca, la contractibilidad y la velocidad de conducción. A nivel vascular el SNS juega un papel protagónico en la modulación del tono de los vasos sanguíneos^(48,49).

El SNA incluye todas las vías aferentes y eferentes que controlan la función visceral. La disautonomía indica disfunción autonómica, no se refiere a una enfermedad en particular. Las disautonomías pueden ser generalizadas o localizadas. Los síntomas de disautonomía son muy variados y por lo general, las enfermedades que afectan el SNA producen síntomas por hipoactividad o insuficiencia del mismo. La medición de la frecuencia cardíaca es de utilidad diagnóstica para evaluar la función autonómica⁽⁴⁹⁾.

La disautonomía puede ser causada por una serie de desórdenes, primarios o secundarios. Los primarios son disautonomías agudas o crónicas como la falla autonómica en Parkinson. Los secundarios son de tipo congénito, hereditario, por enfermedades metabólicas como la diabetes, inflamatorias como el síndrome de Guillan Barré, por infecciones como el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH), por neoplasias, cirugía, trauma, trastornos neurológicos varios, incluido además el síndrome de taticardia postural y el síncope mediado neurálgicamente⁽⁵⁰⁾.

El SNA es el integrador de la actividad cardiovascular y sus respuestas antagonistas mantienen el equilibrio propio del organismo. Dependiendo de su funcionamiento, se mantendrá al mismo tiempo el del sistema cardiovascular. La disfunción autonómica es un indicador fehaciente de la consecuente disfunción a nivel de los sistemas que inerva. Por tanto, para estudiar la función autonómica cardiovascular es necesario contar con un marcador de la función autonómica como la VFC, que de manera confiable permite evaluar la disautonomía.

4.5.1.2 Variabilidad de la frecuencia cardiaca (VFC): La medición de la variabilidad de la frecuencia cardiaca es un método de vanguardia para la evaluación de la función autonómica cardiovascular. La VFC “se define como la variación de la distancia entre los intervalos RR y depende de fluctuaciones en la estimulación del Sistema Nervioso Autónomo (SNA) sobre el corazón. La edad, el reflejo barorreceptor, la respiración, la temperatura y los cambios de postura, entre otros factores, influyen en la VFC”⁽¹⁰⁾.

Un aumento de la VFC es el producto del incremento de la actividad vagal o en la estimulación de la vía parasimpática del SNA y la reducción de la actividad simpática, mientras que la reducción de la VFC depende del aumento en la actividad eferente simpática y la reducción de la parasimpática. Caso contrario ocurre con la FC. Por tanto, los cambios en la FC se reflejan en la VFC⁽⁵¹⁾.

El estudio de la VFC comenzó en 1965 a partir de los trabajos de Hon and Lee en niños, al notar que el distrés fetal fue precedido por alteraciones en los intervalos de los latidos cardiacos. A finales de los años 80 adquirió relevancia clínica cuando la VFC se convirtió en un fuerte e independiente predictor de mortalidad luego de haber sufrido un IAM⁽¹²⁾. Otras aplicaciones clínicas de la VFC incluyen la enfermedad arterial coronaria, cardiomiopatía, HTA, EPOC, falla renal, diabetes, Alzheimer, leucemia, epilepsia, entre otras⁽⁵¹⁾. Para su medición se utilizan parámetros en el dominio del tiempo y en el dominio de las frecuencias (**Tabla 1**).

Tabla 1. Parámetros de medición de la variabilidad de la frecuencia cardiaca

Análisis en el Dominio del tiempo (MEDIDA)	Medida de dispersión de la amplitud del ciclo cardiaco alrededor de su media (INTERPRETACIÓN)
SDNN (Desviación estándar de los intervalos Normal a Normal ó RR, en los latidos cardiacos)	Medición global de la variabilidad de la frecuencia cardiaca
RMSSD (Raíz cuadrada de la media de la suma de los cuadrados de las diferencias entre los intervalos NN ó RR adyacentes)	Ambos parámetros tienen gran correlación con las altas frecuencias (HF) e indican actividad vagal
pNN50 (Porcentaje de intervalos RR adyacentes con diferencias mayores de 50 mseg. El porcentaje es el conteo de los mismos dividido entre el total de intervalos RR)	
Análisis en el Dominio de las frecuencias	Análisis espectral mediante análisis autorregresivo y/o la transformada rápida de Fourier
HF (Poder en el rango de las altas frecuencias. Rango de frecuencia de 0,15 a 0,40 Hz)	Se relacionan con la actividad vagal y respiratoria. Además se correlacionan con RMSSD y pNN50
LF (Poder en el rango de las bajas frecuencias. Rango de frecuencia de 0,04 a 0,15 Hz)	Reflejan actividad simpaticovagal; se correlacionan con SDNN
VLF (Poder en el rango de las muy bajas frecuencias. Rango de frecuencia de 0,003 a 0,04 Hz)	Las influyen la termorregulación y el sistema renina-angiotensina; se correlacionan con SDNN
LF/HF (Razón entre LF y HF)	Refleja el balance entre la actividad simpática y parasimpática.

Modificada de Riojas H, et al. (2006)-Uso de la variabilidad de la frecuencia cardiaca como marcador de los efectos cardiovasculares asociados con la contaminación del aire⁽¹⁰⁾. Se realizaron parte de las modificaciones con base en las directrices de la "Task Force-1996"⁽¹²⁾.

Cabe aclarar con respecto a las medidas del método del análisis en el dominio de la frecuencia o del espectro de poder de la frecuencia cardiaca, que su análisis espectral es porque permite descomponer las variaciones de la frecuencia cardiaca en componentes oscilatorios y definir la amplitud y frecuencia de sus componentes⁽¹⁰⁾. El espectro de frecuencia se caracteriza por la distribución de amplitudes para cada frecuencia de un fenómeno ondulatorio y superposición de ondas de varias frecuencias. La transformada rápida de Fourier es un método no paramétrico que analiza las frecuencias a través de una función matemática y el análisis autorregresivo es un método paramétrico en el cuál se asumen los intervalos RR como una función lineal⁽⁵²⁾.

Las medidas de la VFC pueden realizarse y analizarse con registros electrocardiográficos de duración prolongada (>18 horas) o corta duración(5 minutos)⁽¹⁴⁾. En mediciones de dominio del tiempo, registros con duración entre 2 y 6 minutos han mostrado un coeficiente de correlación intraclase (CCI) de 0,7⁽⁵³⁾. Adicionalmente “el análisis espectral realizado en todo el periodo de 24 horas, promediando sobre todo el periodo de 24 h, así como los resultados espectrales obtenidos a partir de segmentos más cortos (por ejemplo, 5 min) (sabiendo que los resultados de las bajas frecuencias-LF y altas frecuencias-HF de estos dos cálculos no son diferentes) proporcionan promedios de las modulaciones atribuibles a la LF y HF”⁽¹²⁾.

Con respecto a la investigación realizada sobre VFC, la mayoría, pero no todos los estudios muestran una reducción en general en las medidas de dominio del tiempo y de dominio de la frecuencia, induciendo a la disminución de la actividad del SNS periférico⁽²⁶⁾. La reducción de la VFC más fuerte se ha encontrado en las altas frecuencias (HF, por sus siglas en inglés). Sin embargo en algunos estudios con individuos sanos se ha encontrado aumento de la VFC⁽⁴⁴⁾.

Un claro beneficio clínico de la medición y análisis de la VFC en registros de larga duración se ha demostrado particularmente en la estratificación del riesgo luego de un IAM y en diagnóstico temprano de la neuropatía diabética⁽⁵⁴⁾. La reducción en la VFC es un predictor de mal pronóstico en pacientes con falla cardiaca por su incremento en el riesgo de mortalidad. Utilizada también como predictor de muerte súbita de origen cardiaco, incremento del riesgo de infarto de miocardio y eventos arrítmicos como la taticardia ventricular^(10,14). En la cohorte de Framingham los adultos mayores sanos tuvieron un sustancial aumento de la probabilidad de eventos cardiacos mayores asociados a la reducción de la VFC⁽⁵⁵⁾.

En un estudio que evaluaba la VFC en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica se encontró que una reducción en las bajas frecuencias (LF, por sus siglas en inglés) durante respiración controlada predijo muerte súbita (RR=2,8; IC95%: 1,2-6,8)⁽¹¹⁾. Otro estudio de cohorte prospectivo que buscaba evaluar la asociación de la VFC como factor pronóstico de morbi-mortalidad en pacientes en fase aguda (intrahospitalaria) de IAM y que evaluó desenlaces como mortalidad súbita, mortalidad no súbita, angina post-IAM, reinfarto, arritmia cardiaca e insuficiencia cardiaca en complicados versus no complicados encontró que en insuficiencia cardiaca con una fracción de eyección < 40% se estimó un RR de 3,26 (IC95%:1,76-6,04), para una edad mayor de 65 años un RR de 1,89 (IC95%: 1,01-3,53), para los valores bajos de HF un RR de 2,36 (IC95%: 1,1-5,06), y para valores bajos de LF un RR de 2,36 (IC95%: 1,1- 5,06)⁽¹³⁾.

La VFC es un método que permite analizar los cambios en la actividad autonómica por medio del análisis electrocardiográfico y dependiendo de su tiempo de análisis puede inclusive ser un fuerte predictor para el riesgo post-IAM.

4.5.1.3 Alteración de la función autonómica cardiovascular por respuesta neurogénica refleja: La VFC está asociada en forma inversa con los efectos del PM a nivel cardiovascular, y se ha convertido en una medida directa o marcador de la alteración de la función autonómica cardiovascular^(10,14). El mecanismo ha sido descrito principalmente como la inducción a nivel pulmonar de la activación de receptores que median la respuesta refleja del SNA. El PM depositado en el árbol pulmonar podría estimular reflejos nerviosos en el pulmón a través de los receptores directamente y, en consecuencia, alterar el equilibrio autonómico sistémico (es decir cambio y/o actividades del SNA o ajustes a barorreceptores)⁽²⁶⁾. Pero también podría ser explicado por la activación de otros receptores vasculares o cardiacos que sean estimulados por mediadores inflamatorios o por contacto con las partículas. Sin embargo de todos los mecanismos es el menos conocido⁽⁴⁴⁾.

4.5.1.4 Exposición a material particulado PM_{2.5} y su efecto sobre la variabilidad de la frecuencia cardiaca: La exposición a contaminación del aire por material particulado PM_{2.5} ha sido asociada con las medidas de VFC, tanto en sus parámetros de medición del tiempo como SDNN y RMSSD, así como también con sus parámetros de medición de la frecuencia como HF y LF, como una asociación inversa estadísticamente significativa. Un incremento promedio de 10 µg/m³ de PM_{2.5} está asociado significativamente con una disminución de los parámetros⁽¹⁴⁾.

La exposición a PM_{2.5} y su asociación con la VFC ha sido evaluada principalmente a nivel extradomiciliario. Son pocos los estudios que han realizado la medición de la exposición a nivel personal y casi inexistentes a nivel intradomiciliario en población sana sin antecedentes de enfermedad cardiovascular, coronaria, infarto de miocardio, EPOC. En un estudio⁽⁵⁶⁾ con medición intradomiciliaria se realizó un corte transversal sólo con 26 personas, con hipertensión y sin hipertensión, con edad promedio de 81 años, con una exposición de PM_{2.5} mayor de 15µg/m³, mostró como resultado la disminución de la VFC pero el estudio no tuvo representatividad ni suficiente tamaño de muestra. Asimismo, a nivel extradomiciliario se realizó únicamente análisis de la masa y no de la composición fisicoquímica.

En los estudios que evaluaron las exposiciones personales⁽⁵⁷⁻⁶⁰⁾, los diseños del estudio fueron longitudinales, en población general, ocupacional y jóvenes. En un

estudio no se encontró asociaciones significativas pero el tamaño de muestra fue sólo de 9 hombres. En los demás estudios se encontró asociación entre el incremento del PM_{2.5} y la disminución de las medidas de VFC, pero sólo se analizó la masa del PM y algunos compuestos gaseosos en un estudio.

En cuanto a estudios con muestreadores extradomiciliarios que si han analizado la composición físico-química de las partículas y su asociación con la disminución en las medidas, tanto en tiempo como en frecuencia, de la variabilidad de la frecuencia cardiaca, se encuentra un estudio⁽⁶¹⁾ que tuvo en cuenta componentes de PM_{2.5} como sulfato, nitrato, Carbono Orgánico (CO) y el carbono elemental (CE). Los resultados del estudio mostraron que la asociación fue más consistente para el sulfato. Otro estudio⁽⁶²⁾ analizó el efecto del sulfato y el CE y encontró una asociación significativa para el sulfato pero no encontró asociación con PM_{2.5} para la fracción de CE.

El sulfato ha sido asociado significativamente con disminución de la VFC en algunos estudios⁽⁶¹⁻⁶³⁾, que muestran como el cambio en la exposición al sulfato disminuye tres parámetros de medición de la VFC: la desviación estándar de los intervalos normal a normal (R-R) en los latidos cardiacos o SDNN (siglas en inglés)⁽¹⁰⁾; las altas frecuencias o HF y por último la raíz cuadrada media de las sucesivas diferencias NN o r-MSSD⁽¹⁰⁾.

4.5.2 Estrés oxidativo. La oxidación es un proceso bioquímico de pérdida de electrones o captación de átomos de oxígeno siempre asociado a otro llamado reducción (se captan electrones o se pierden oxígenos). Sin embargo, cuando existe un exceso de oxidación aparece el “estrés oxidativo”, que no se puede medir ni definir con un solo parámetro. Por tanto, todo proceso de oxidación se acompaña de un proceso de reducción. Son reacciones de óxido-reducción o reacciones redox entre pares conjugados. El oxígeno es un elemento imprescindible para la vida, pero por otro lado puede ser fuente de enfermedad a través de una producción incontrolada de radicales libres de oxígeno que dañan las macromoléculas y alteran los procesos celulares⁽⁶⁴⁾. El estrés oxidativo puede darse tanto a nivel local como sistémico⁽⁵⁾.

El proceso de estrés oxidativo se da por la generación de radicales libres o especies reactivas de oxígeno (ROS, siglas en inglés) y puede incrementarse por el PM de la contaminación atmosférica, tanto por su tamaño como por su área de superficie y su composición química⁽⁵⁾. Un exceso de radicales libres o moléculas o inclusive porciones de ellas, que presentan al menos un electrón desapareado en su orbital más externo son extraordinariamente reactivos, rompiendo así el equilibrio y generando el llamado estrés oxidativo⁽⁶⁴⁾.

Entre los radicales libres de oxígeno más importantes se encuentran el oxígeno molecular O_2 , el radical anión superóxido (O_2^-), el radical hidroxilo (HO^\cdot) y su precursor inmediato el peróxido de hidrógeno (H_2O_2). De los secundarios u orgánicos, el radical peroxilo (ROO^\cdot), el hidroperóxido orgánico ($ROOH$) y los lípidos peroxidados⁽⁶⁴⁾. El superóxido (O_2^-), uno de los principales radicales libres puede reaccionar con el óxido nítrico (NO) a nivel de la capa interna de los vasos sanguíneos y generar peroxinitrato, con un efecto subsecuente a nivel vascular, por disminución de la vasodilatación y aumento de la vasoconstricción de manera leve⁽⁵⁾.

El estrés oxidativo es un mecanismo fisiopatológico que ha sido propuesto entonces como uno de los más importantes para tratar de encontrar la relación entre la exposición a PM y los efectos a nivel cardiovascular y pulmonar^(2,5). El mecanismo de estrés oxidativo ha sido asociado con muchos efectos patológicos a nivel biológico, tanto a nivel celular y tisular. Una concentración baja de $PM_{2.5}$, es decir de $9.7 \mu g/m^3$, produce por medio del estrés oxidativo un daño a nivel del DNA en adultos jóvenes. Son pocos los estudios que han investigado la asociación entre exposición a PM y estrés oxidativo⁽⁴⁴⁾.

Para tratar de determinar la relación entre exposición a PM y a su vez su conexión con el estrés oxidativo se debe partir de los resultados generados en modelos animales. En un estudio con ratas⁽⁶⁵⁾, se asoció la exposición a PM con un incremento del estrés oxidativo a nivel cardíaco mediante señales autonómicas y que dicho estrés oxidativo estaba asociado con alteraciones en el corazón. Entonces podría pensarse que el estrés oxidativo tiene una íntima relación con la disfunción del SNA. El incremento del material particulado $PM_{2.5}$ ha mostrado una disminución de la HF (por sus siglas en inglés) una medida de frecuencia de la VFC relacionada con la actividad parasimpática y según Schuartz y colaboradores⁽⁶⁶⁾, esto parece estar mediado por especies reactivas de oxígeno.

Por otra parte, al tener en cuenta los componentes químicos del PM se podría pensar que ellos puedan estar interviniendo en la formación de las especies reactivas de oxígeno vía citocromo P-450 y ciclo redox. En un estudio que midió 8-OHdG, un marcador de estrés oxidativo encontró una asociación significativa entre el aumento de este marcador y el aumento de 1 a 3 días promedio de exposición previa a nitrato (NO_3) y el aumento de 1 día promedio de exposición a sulfato (SO_4) y ozono (O_3)⁽⁶¹⁾. Los componentes orgánicos, metales y compuestos solubles pueden estar generando los radicales libres por si solos o por reacción con algunos componentes específicos. El carbón negro tiene la capacidad de generar radicales libres de superóxido⁽⁵⁾.

Teniendo en cuenta que la composición fisicoquímica del PM aerotransportado tiene una amplia variabilidad, dicha composición ejerce un efecto proporcional

dependiendo de su composición sobre la generación de radicales libres. Según los modelos de experimentación con vasos sanguíneos aislados, el PM permite la generación de radicales libres tanto por su masa como por su composición química. En modelos animales, la generación de radicales libres se produce por estimulación de la oxidasa NADPH⁽⁵⁾.

Por tanto, sí parece vislumbrarse una asociación entre la exposición a PM y la alteración en la VFC por medio de estrés oxidativo, aunque en los estudios anteriores se ha observado poca diferencia entre si el efecto es por la caracterización química o física, así como se ha establecido relación entre la composición química también se ha establecido asociación entre la masa de PM_{2.5} y las medidas de VFC.

4.5.3 Efecto directo del PM a nivel alveolocapilar. Según esta hipótesis se plantea que el PM_{2.5} son partículas respirables, que al ser inhaladas pueden ser translocadas en la circulación sanguínea por acción los macrófagos y de los endocitos del epitelio pulmonar. Ya en la circulación sistémica se estaría llevando a cabo la estimulación o generación de mediadores proinflamatorios o prooxidativos⁽⁶⁷⁾. Es también posible que se incremente algunos mediadores vasoactivos o moléculas que tengan efectos adversos sobre el tejido cardiovascular, tales como la Endotelina 1 (ET-1), y podría ocurrir en el pulmón y la circulación sistémica sin la necesidad del antecedente de inflamación pulmonar⁽⁴⁴⁾.

4.5.4 Estimulación histaminérgica de las vías respiratorias. El sistema histaminérgico en el pulmón está compuesto por dos tipos de receptores que son H₁ y H₂. Los receptores H₁ tienen que ver con la respuesta antimicrobiana y los H₂ con la respuesta alérgica, es decir en el caso de los receptores H₁ son la primera línea de defensa a nivel pulmonar contra los patógenos externos y en el caso de los receptores H₂ son los que promueven la respuesta alérgica ante agentes del ambiente que ingresan a las vías respiratorias⁽⁶⁸⁾.

Según esta hipótesis, a nivel pulmonar cuando el PM es inhalado, tiene contacto con los receptores H₂, que median procesos alérgicos, y se inicia una fase inflamatoria aguda, con liberación de mediadores proinflamatorios, tipo citoquinas, además de la activación de la inmunidad celular y humoral. La acción de los macrófagos juega un papel preponderante en la respuesta⁽⁴⁴⁾.

Según un modelo animal con ratas, bajo condiciones controladas de laboratorio, las exposiciones a corto plazo a partículas de aire concentradas (CAPs, por sus

siglas en inglés), induce una respuesta inflamatoria significativa a nivel pulmonar, y dicha reacción está influenciada por la composición de las partículas⁽⁶⁹⁾.

Según los investigadores, los mecanismos biológicos son muy importantes para poder darle la plausibilidad biológica a la probable asociación entre el efecto del PM y los efectos a nivel cardiovascular, pero para ello es necesario mucha más investigación. Por tanto los mecanismos sólo son hipótesis que están puestas en consideración a la comunidad científica y su conocimiento es todavía muy escaso⁽²⁶⁾.

5. METODOLOGIA

5.1 TIPO DE ESTUDIO

Estudio observacional analítico de corte transversal.

5.2 POBLACIÓN

Personas mayores de 40 años, pertenecientes a dos sectores de la zona urbana de la ciudad de Bucaramanga, caracterizados por niveles históricos bajos y elevados de contaminación atmosférica por PM respectivamente y según la información de la red de monitoreo de la ciudad a cargo de la Corporación Autónoma Regional para la Defensa de la Meseta de Bucaramanga (CDMB), durante los años 2014 y 2015.

5.3 CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LA MUESTRA

Criterios de inclusión

- Adultos mayores de 40 años de edad.
- Residencia por un mínimo de 5 años en cualquiera de los dos sectores de estudio: uno con registro histórico de bajos niveles de contaminación por PM y otro con registro histórico de altos niveles de contaminación por PM.

Criterios de exclusión

- Tabaquismo actual.
- Antecedente de enfermedad cardiovascular (incluyendo angina, infarto de miocardio y enfermedad vascular periférica).
- Antecedente de enfermedad cerebrovascular.
- Enfermedad renal aguda o crónica.
- Mujeres en estado de gravidez.
- Enfermedades neurológicas (Parkinson, Demencia y Epilepsia).
- Enfermedades del comportamiento (enfermedad psiquiátrica, abuso de alcohol o sustancias psicoactivas) que limiten la capacidad del individuo para contestar preguntas o impidan la evaluación de la exposición y/o el desenlace.

5.4 CÁLCULO DEL TAMAÑO DE MUESTRA

Para el cálculo del tamaño de muestra se consideró la VFC, estimada en los dominios de tiempo y frecuencia. Por ello se tomó como variables: La desviación estándar de los intervalos Normal a Normal ó RR (SDNN, por sus siglas en inglés),

la raíz cuadrada de la media de la suma de los cuadrados de las diferencias entre los intervalos NN ó RR adyacentes (RMSSD, por sus siglas en inglés), las altas frecuencias (HF, por sus siglas en inglés) y las bajas frecuencias (LF, por sus siglas en inglés) (ver **Tabla 2**).

Para evaluar las variables descritas anteriormente, se optó por el tamaño de muestra con la probabilidad de encontrar diferencias relevantes mínimas, con un error alfa de 5% y un poder estadístico superior al 80%. La tabla de cálculo tiene el poder esperado en los escenarios de reducciones entre el 10 y el 50% de los parámetros de VFC y de tamaños de muestra de 100 y 150 participantes por grupo. Aunque se trató de un ejercicio prospectivo de recolección de datos, el tamaño de la muestra se fijó (entre 200-300) para efectos del análisis propuesto y en este sentido el cálculo del tamaño de muestra se centró en el cálculo del poder esperado.

Tabla 2. Cálculo del tamaño de muestra

Parámetro	Media (DE)*	Reducción (%)	Poder	
			n1/n2 (100/100)	n1/n2 (150/150)
SDNN	63.3 (25.8)	10	0.42	0.58
		20	0.94	0.99
		30	0.99	1.00
		50	1.00	1.00
RMSSD	48.6 (28.4)	10	0.23	0.32
		20	0.68	0.84
		30	0.95	0.99
		50	1.00	1.00
LF	1264.0 (1152.1)	10	0.12	0.16
		20	0.34	0.48
		30	0.65	0.82
		50	0.97	0.99
HF	701.3 (1168.9)	10	0.07	0.08
		20	0.14	0.19
		30	0.25	0.34
		50	0.56	0.74

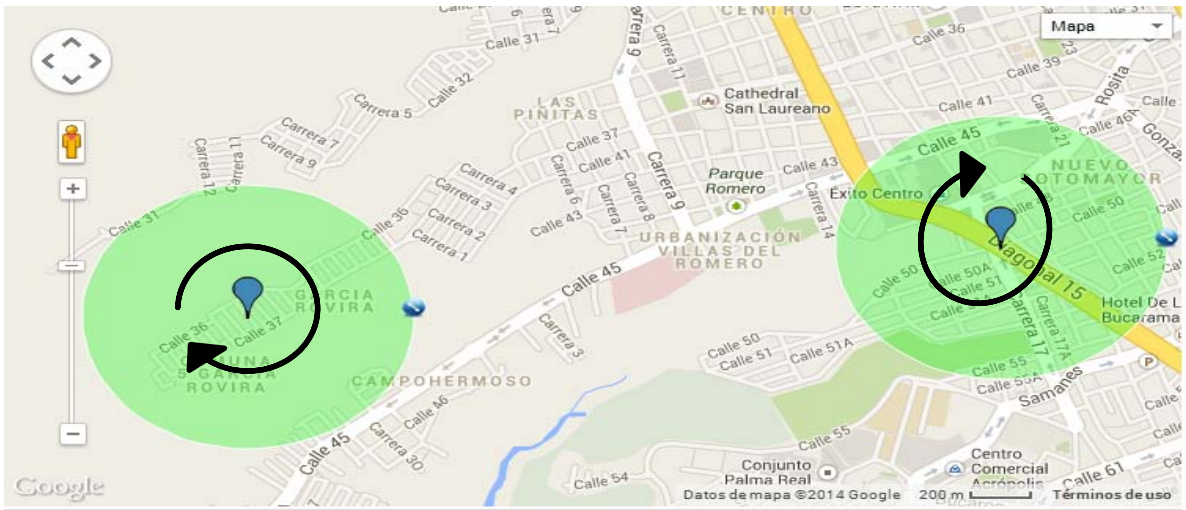
*Datos basados en un estudio de VFC en población Bumanguesa (Herrera et al.)

Se tomó la medida global de la VFC como referencia, es decir el parámetro SDNN, para determinar que debían ser muestreadas un total de 200 personas, teniendo en cuenta en ello consideraciones logísticas y de tiempo. Lo anterior permitiría evaluar el resto de variables incluídas en el cálculo de tamaño de muestra y sus cambios establecidos a manera de supuestos con un poder superior al 80%, excepto para el parámetro HF que necesitaría mayor tamaño de muestra o mayor porcentaje de reducción como se muestra en la **Tabla 2**.

5.5 MUESTREO

Se realizó un muestreo radial, no probabilístico y por conveniencia, a partir de cada uno de los dos puntos de monitoreo atmosféricos seleccionados. El estudio fue anidado en un estudio más grande que evaluó la exposición de PM_{2.5} sobre otros desenlaces. Cabe aclarar que el tipo de muestreo se hizo con base en las consideraciones exactas del estudio principal. La muestra de dicho estudio fueron 500 personas, de la cual se tomó la submuestra respectiva para aplicar los instrumentos de recolección de la información (ver **Anexos**). El criterio para la selección de la submuestra fue captar por conveniencia y de manera secuencial a los primeros 200 participantes efectivos.

Con base en la estrategia de muestreo radial a partir del punto de ubicación del muestreador extradomiciliario en cada sector de estudio (ver gráfico), se realizó la selección de una muestra de 200 personas, 100 por cada sector. Para ello se hizo una búsqueda de participantes casa por casa. En las casas en las cuales había una respuesta positiva al llamado y permitían la socialización del proyecto, se llevaba a cabo la aplicación de los criterios de inclusión y exclusión y quienes aceptaron voluntariamente participar luego de firmar el consentimiento informado (ver **Anexos**) fueron incluidos en el estudio, seleccionando una persona por vivienda.



Fuente: Google Maps. Adaptado por el Autor.

5.6 VARIABLES

Las variables (ver **Anexos**) que fueron incluidas en el análisis luego de la revisión pertinente de la literatura y según el criterio del investigador fueron las siguientes:

VARIABLES DEL INDIVIDUO:

- Biológicas: VFC (parámetros SDNN, RMSSD, pNN50, HF, LF y LF/HF), FC, PAS, PAD, FR, glicemia en ayunas.
- Antropométricas: IMC.
- Sociodemográficas: Ocupación, sexo, edad.
- Otras: Nivel de actividad física (GPAQ), uso de fármacos (colinérgicos, anticolinérgicos, adrenérgicos o antiadrenérgicos), antecedente de tabaquismo, antecedente de índice tabáquico, antecedente de diabetes mellitus tipo II, uso de solventes, uso de insecticidas.

VARIABLES DEL AMBIENTE:

- PM_{2.5} (intra-extradomiciliario).
- Temperatura ambiental extradomiciliaria del lugar de la toma de VFC.
- Temperatura ambiental extradomiciliaria de estación de monitoreo CDMB.
- Humedad relativa del lugar de la toma de VFC.
- Precipitación.

Otras: Día de la semana, sector.

5.7 MEDICIÓN DE LA EXPOSICIÓN

El monitoreo extradomiciliario de PM_{2.5} se realizó durante 7 meses y medio aproximadamente. Las muestras de PM_{2.5} se recolectaron en dos puntos diferentes, seleccionados con base en factores tales como: 1. disponibilidad de una estación de monitoreo de calidad del aire de la red local (CDMB) que proporcionara suficientes datos actuales e históricos de variables meteorológicas y concentraciones de PM₁₀; 2. Características demográficas que se ajustaran a los objetivos del estudio.

De esta manera, para la selección de las dos zonas de muestreo se tomaron como base los datos de la red de monitoreo de calidad del aire de la CDMB, que cuenta desde 2001 con información histórica de PM₁₀ en 8 puntos de monitoreo en Bucaramanga y su área metropolitana. Por tanto y teniendo en cuenta los reportes de PM₁₀ de los últimos siete años de monitoreo (2006-2012), se eligió la zona que registraba uno de los puntos de monitoreo con mayor concentración de PM₁₀ cerca de la zona centro de la ciudad (monitor ubicado en la carrera 17 con calle 50).

Esta presentaba niveles anuales promedio de PM₁₀ de 56,46 µg/m³. Inicialmente se había planeado hacer la medición en la estación del centro de la ciudad y con la mayor concentración de PM₁₀, pero por logística se hizo el desplazamiento a la siguiente estación en orden de importancia. La otra zona elegida fue una de las zonas con menor nivel histórico de PM₁₀ al occidente de la ciudad, correspondiente al barrio La Joya y circunvecinos, con concentraciones anuales promedio de 29,47 µg/m³. Además, estas zonas mantuvieron en promedio una diferencia de 27 µg/m³ en la concentración de PM₁₀ durante el período analizado comprendido entre los años 2006 y 2012.

En “cada punto de muestreo” se ubicó un muestreador extradomiciliario de volumen medio URG-3000ABC, que permitió coleccionar muestras de PM_{2.5} simultáneamente en 4 filtros a un flujo de aire de 8 litros por minuto. De los 4 filtros que coleccionaron muestras de PM_{2.5}, 2 fueron de fibra de cuarzo y 2 de membrana de teflón. Se analizó sólo 1 filtro de teflón por cada ciclo de muestreo. Los otros filtros fueron utilizados para realizar control de calidad y estimación de reproducibilidad de algunos análisis selectos del proyecto principal.

Los ciclos de muestreo fueron de seis días, de manera que los filtros se coleccionaban cada sexto día y se almacenaban en condiciones específicas de temperatura (21-22 °C) y humedad (50-60 %) en el laboratorio local. Luego manteniendo las condiciones anteriores y con el embalaje adecuado fueron enviados para pesaje en el Laboratorio de Higiene del Estado de Wisconsin – Estados Unidos (WSHL, por sus siglas en inglés). La masa total del PM extradomiciliario se determinó con los filtros de teflón por análisis gravimétrico utilizando balanzas de precisión (±0.001 mg). Lo anterior permitió determinar la concentración de material particulado PM_{2.5} a la que se exponían las personas en su sector.

Por otra parte, para la medición de la concentración de PM_{2.5} intradomiciliario se utilizaron bombas de monitoreo atmosférico de tipo personal TUFF que tenían una capacidad de flujos de aire hasta de 3 litros por minuto y fueron adaptadas para realizar un registro continuo durante 24 a 48 horas. Estas bombas de monitoreo se ubicaron al interior de la vivienda (sitio en donde fuera factible logísticamente la ubicación y la persona permaneciera la mayor cantidad de tiempo posible) manteniendo las indicaciones de instalación y seguridad del fabricante con el fin de garantizar la calidad de la medición. Se priorizó la inclusión de aquella persona que dentro del listado de residentes potencialmente elegibles reportara permanecer el mayor tiempo posible en la vivienda. Con el fin de captar posibles variaciones intradomiciliarias por efecto de menor concentración externa de PM_{2.5}, se tomaron dos registros en dos días consecutivos de la misma semana, incluyendo en algunos casos días entre semana y días del fin de semana. Por otra

parte, se proporcionó a la totalidad de los participantes un formato para el registro de sus actividades dentro y fuera del domicilio (incluyendo tipo, frecuencia y duración; diseñado en el estudio principal) durante los días en que se midieron los niveles de PM_{2.5}. Todas las mediciones de PM se realizaron previas a la evaluación de la VFC.

Las concentraciones intradomiciliarias fueron medidas tanto en el laboratorio de Wisconsin como en el laboratorio local. Los filtros se mantuvieron en condiciones adecuadas de refrigeración y en laboratorio local debían ser acondicionados con anterioridad a una temperatura constante de 21±2°C y una humedad relativa de 50±5%, por un mínimo de 24 horas para ser pesados.

Por último, para el cálculo de la concentración (masa/volumen) de PM_{2.5}, tanto extradomiciliario como intradomiciliario, fue necesario que el coordinador del componente ambiental (en el proyecto principal) hiciera el ajuste de la masa medida en el laboratorio de Wisconsin o local. Este consistió en tomar las concentraciones obtenidas en el laboratorio y ajustar por el caudal o flujo de aire durante el tiempo de muestreo, la presión atmosférica y la temperatura ambiental.

5.8 MEDICIÓN DEL DESENLACE

Se llevó a cabo una evaluación de la VFC por medio de un monitoreo electrocardiográfico ambulatorio, su posterior edición (de ser necesario) y análisis de dicha señal mediante el software WinCPRS. Las medidas que se obtuvieron del análisis en el dominio del tiempo fueron la desviación estándar de los intervalos Normal a Normal ó RR (SDNN, por sus siglas en inglés), la raíz cuadrada de la media de la suma de los cuadrados de las diferencias entre los intervalos NN ó RR adyacentes (RMSSD, por sus siglas en inglés) y el porcentaje de intervalos RR adyacentes con diferencias mayores de 50 mseg (pNN50). En el dominio de la frecuencia o poder espectral se obtuvieron las altas frecuencias (HF, por sus siglas en inglés), las bajas frecuencias (LF, por sus siglas en inglés) y la razón entre LF/HF.

Preparación del participante:

Se informó a cada participante que debía evitar el consumo de bebidas con cafeína o de alcohol al menos 8 horas antes de la evaluación, que se realizó los días sábado de cada semana de muestreo, entre las 6:30 y 9:30 de la mañana aproximadamente. Esto con el fin de minimizar el potencial efecto de variaciones circadianas entre los participantes. Por otra parte, dado que la evaluación de la VFC coincidió con la toma de muestras sanguíneas (como parte del protocolo del estudio original), los participantes debieron atender en condiciones de ayuno.

Protocolo de registro de la señal electrocardiográfica:

El registro de señal electrocardiográfica se realizó con una aplicación del software de captura de datos (WinCPRS: WINECG-S) mediante la localización de tres electrodos para establecer una derivación DII. Se utilizó un computador personal (portátil) en el cual se realizó el almacenamiento de la señal a través del software WinCPRS (Absolute Aliens Oy, Finlandia). Previa a la colocación de los electrodos, el paciente debía permanecer en reposo en posición decúbito supino por 5 minutos. Posterior a la colocación de los electrodos, se verificaba que el software estuviera registrando la señal en su interface de pantalla y se procedía a realizar un registro de señal electrocardiográfica digital de 10 minutos. Al finalizar el registro, se almacenaba la señal resultante en el disco duro del computador, empleando como nombre del archivo un número consecutivo en el proyecto, se retiraban los electrodos y el participante podía ponerse de pie.

En vista de que se estaba evaluando una variable fisiológica que dependía de las fluctuaciones del SNA, el protocolo de las mediciones además consideró lo siguiente: ubicar a la persona en un lugar libre de estímulos externos, luego se colocaba acostada en una camilla confortable en posición supina con un biombo alrededor diseñado para la privacidad de la persona y para aislar a la persona de distracciones.

Estimación de parámetros de la VFC:

La señal electrocardiográfica digital fue procesada empleando el software WinCPRS (Absolute Aliens Oy, Finlandia). En primer lugar, se abría el archivo de cada participante y a partir de la señal electrocardiográfica, se ubicaban en primer lugar los intervalos RR del registro, se hacía la edición pertinente de acuerdo al protocolo y algoritmo diseñado para ello. Para efectos de análisis se empleó exclusivamente los últimos 5 minutos (del total de 10 minutos) capturados. Una vez seleccionada la ventana de tiempo (entre el minuto 5 y el minuto 10) y realizada la edición, se procedía a estimar de manera automática los parámetros de los dominios de tiempo y frecuencia anteriormente descritos. Se tuvo en cuenta como tiempo válido de análisis del registro electrocardiográfico 5 minutos, acorde a las guías internacionales para la medición de esta variable. Finalmente, los valores de los parámetros fueron registrados en el formato de recolección de la información (ver **Anexos**), luego almacenados en una hoja de cálculo (Excel) y pareados con la información de la exposición y de otras covariables de cada participante.

5.9 MEDICIÓN DE COVARIABLES

Para la medición de la temperatura y la humedad en el sitio de toma de la VFC se utilizó un termohigrómetro digital HTC-2 con precisión de ± 1 °C y $\pm 5\%$

respectivamente. Los otros datos de variables meteorológicas fueron suministrados por la CDMB.

La FC y PA fueron capturadas con promedio de dos mediciones (antes y después de la VFC) mediante un monitor ambulatorio de presión arterial (Spacelabs). La FR fue observada de manera directa durante un minuto con promedio de dos mediciones. Se tomaron peso (con balanza digital de piso “health o meter profesional 800KL”; resolución o graduación: 0.1 kg) y talla el día de la toma de la VFC. En cuanto a los medicamentos, fueron evaluados por autoreporte y con verificación visual. La toma de glicemia fue realizada por un laboratorio certificado, el antecedente de tabaquismo e índice tabáquico se indagó por medio de entrevista y el uso de solventes o insecticidas con el formato entregado a los participantes en el momento del muestreo de PM_{2.5} intradomiciliario.

5.10 PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS

Base de datos

Para la digitación de la base de datos se utilizó el programa Excel y para el análisis el paquete de software estadístico Stata-v12.

Imputaciones

En los datos de temperatura atmosférica extradomiciliaria y precipitación se tenía una serie de 9 datos perdidos para el primer y segundo ciclo de muestreo, es decir 9 promedios diarios consecutivos de temperatura y precipitación correspondientes al sector 1, de los cuales 6 datos fueron de todo el primer ciclo y los otros 3 de la primera mitad del ciclo 2. Al primer ciclo (de 6 días) se le imputó el promedio de los datos de 1 semana antes de la serie. En el segundo ciclo se promedió el 50% de los datos disponibles y se les imputó a los 3 días faltantes. Por su parte, en el último ciclo de muestreo, correspondiente al sector 2, se tenía 5 de 6 datos perdidos y por tanto se imputó el promedio de los datos de una semana posterior. En cuanto al PM_{2.5} extradomiciliario, fue necesario realizar la imputación de la media de las concentraciones de PM_{2.5} a una serie de 14 datos perdidos en el sector número 1.

En los casos anteriores la causa de las pérdidas fue por falla en los sistemas de recolección de la información principalmente. Por tanto, se esperaría que el patrón de pérdida de los datos fuera completamente al azar e independiente de las variables de interés.

Estadística descriptiva y análisis bivariado

En primer lugar, se clasificaron las variables y se hizo una evaluación formal de la distribución de las variables continuas. De acuerdo a ello, se utilizó medias (desviaciones estándar), medianas (rangos intercuartílicos) o proporciones (porcentajes) respectivamente. Para variables no distribuidas normalmente, específicamente los componentes de la VFC, fueron previamente transformados tomando su logaritmo. Inicialmente ninguno de los parámetros presentó una distribución normal sino sesgada a la derecha (ver **Anexos**).

Para la evaluación de la transformación potencial a ser aplicada a los parámetros de variable dependiente (VFC) buscando variables normalmente distribuidas se analizó una gama de distribuciones funcionales para los datos bajo la hipótesis nula “la distribución puede normalizar la variable” (ver **Anexos**). Luego de los cálculos realizados en Stata v12, se encontró que la transformación logarítmica podría ser utilizada. Por tanto, se aplicó la transformación a los 6 parámetros, con lo cual mostraron una tendencia hacia la normalidad (ver **Anexos**).

Como parte del análisis bivariado, se evaluó la hipótesis de diferencias entre medias de dos o más grupos en las variables de interés y respecto al componente de la VFC analizado mediante la prueba de Mann-Whitney o Kruskal-Wallis, respectivamente. El nivel de significancia estadística utilizado fue 5% (prueba de hipótesis de dos colas).

Análisis multivariado

Se utilizó regresión lineal múltiple para determinar la asociación entre la exposición a PM_{2.5} y los parámetros de la VFC, evaluados cada uno de manera independiente, seguido de una evaluación de los supuestos a-posteriori. Para la estructuración de cada modelo de regresión lineal, se utilizó una estrategia backward. El criterio de inclusión de las variables cualitativas o las cuantitativas en el modelo multivariado fue una $p \leq 0,20$ en las pruebas estadísticas del análisis bivariado. En el modelo final se mantuvo las covariables significativamente asociadas a los parámetros de la VFC ($p < 0.05$) o que hubieran modificado la magnitud del coeficiente de regresión para la concentración de PM_{2.5} (cambio del coeficiente $> 10\%$).

Para evaluar la asociación entre exposición a corto plazo a PM_{2.5} extra- e intradomiciliario (menor a una semana) y la VFC (**Objetivo específico No. 3**), así como la asociación entre exposición a largo plazo a PM_{2.5} extradomiciliario (mayor a una semana) y la VFC (**Objetivo específico No. 4**), se realizó un modelamiento de cada uno de los seis parámetros evaluados en la prueba de función autónoma. Se evaluaron los siguientes modelos de manera progresiva: 1) crudo;

2) mínimamente ajustado, forzando la inclusión de la edad y el sexo, así como evaluando la interacción entre PM_{2.5} extra – intradomiciliario; 3) de efectos principales que incluyeran a todas las variables independientes relevantes (estadísticamente significativas o que fuesen confusoras) y 4) de efectos principales e interacciones (estadísticamente significativas) para llegar a un modelo final por parámetro (ver **Anexos**).

Los modelos finales fueron evaluados en cuanto al cumplimiento de supuestos *a posteriori* (ver **Anexos**). Se realizó con los residuales del modelo final. Para ello se graficó histogramas (normalidad) y diagramas de residuales versus los valores predichos de la variable dependiente (homocedasticidad). Además, se aplicaron a los residuales pruebas estadísticas complementarias como la Shapiro-Wilk (normalidad) y la prueba de Cook-Weisberg (homocedasticidad).

Asimismo, como parte de la evaluación del modelo final, los modelos estadísticamente significativos tuvieron una evaluación de casos influyentes o datos atípicos que afectarían potencialmente los coeficientes. Para ello se utilizó un método gráfico que agrupaba cada uno de los predictores del modelo (ver **Anexos**). Se buscó identificar potenciales casos influyentes que estuvieran ejerciendo un apalancamiento sustancial en el coeficiente del predictor o siendo valores atípicos en el contexto del modelo para cada predictor.

Algo importante en el caso de la exposición intra-domiciliaria a PM_{2.5} como en el de las otras variables medidas en dos visitas, fue la inclusión de la media de ambas mediciones durante el proceso de modelado. En el caso de la exposición a PM_{2.5} extra-domiciliario, la cual fue monitoreada de manera continua durante 7 meses y medio anterior a la determinación de la VFC, esta fue incorporada en los modelos como la media de la concentración estimada durante diferentes periodos de tiempo (por ejemplo, durante la semana inmediatamente anterior a la medición del desenlace). En los modelos de regresión para PM_{2.5} extradomiciliario se corrigió la correlación dada por la asignación de una exposición determinada a un mismo grupo de sujetos (no independencia). La corrección consistió en aplicar un estimador de varianza robusto (estimador sándwich de clúster). Finalmente, los modelos centrados en la evaluación del efecto de la exposición intradomiciliaria fueron ajustados por las concentraciones extradomiciliarias concurrentes (de la misma semana).

5.11 PRUEBA PILOTO

El objetivo de la prueba piloto fue evaluar la logística del proceso de medición de la señal electrocardiográfica, así como su procesamiento, análisis y reporte, empleado el equipo necesario y el software WinCPRS. Además, hacer correcciones a los instrumentos y modificaciones al protocolo de investigación, si fuera pertinente.

El procedimiento consistió en realizar la aplicación de los instrumentos de recolección de la información, incluida la medición de la señal electrocardiográfica a 3 personas independientes a la muestra del estudio. Para ello se tuvieron en cuenta las consideraciones respectivas sobre la medición del desenlace.

5.12 EVALUACIÓN CRÍTICA DEL ESTUDIO

En primer lugar, la medición de la exposición extradomiciliaria a $PM_{2.5}$ se hizo en un punto fijo de cada sector y sólo estimaba una concentración promedio de $PM_{2.5}$ para períodos de 6 días, la cual se asignaba a todos los individuos del ciclo de muestreo en el correspondiente sector. Si la asignación de una exposición fuera sistemáticamente diferente entre individuos con diferentes perfiles autonómicos, es decir asignarle más exposición a un perfil autonómico más desfavorable, podría dar lugar a un *potencial sesgo de medición o clasificación*. Se esperaría que personas con perfiles autonómicos desfavorables no optaran por residir en el área de alta contaminación, sino que el perfil autonómico fuera el resultado de la exposición a $PM_{2.5}$ derivado de la residencia en el sector específico. De lo contrario habría la posibilidad de causalidad inversa.

Un *potencial sesgo de selección* se presentaría si sistemáticamente se hubiera incluido participantes con un perfil desfavorable de función autonómica en el sector de alta contaminación, algo que por diseño no era posible considerando que dicho perfil solo fue conocido posterior a la inclusión.

Por otra parte, el tipo de muestreo que se realizó fue no probabilístico radial, es decir que teniendo en cuenta el punto de ubicación del muestreador de $PM_{2.5}$ en el sector correspondiente, a partir de ahí se empezó a tomar la muestra en forma radial con un área de recolección específica, pero con la limitante de la distancia válida para las mediciones, dado que la validez de la medición de la exposición es una función de la distancia al equipo. Si las personas que viven más cerca al monitor tenían un perfil diferencial de VFC podría dar cabida a un *potencial sesgo de medición*.

Asimismo, existía la posibilidad de un *potencial sesgo de selección* derivado de la no participación, ya que las personas tenían la autonomía para decidir si participaban o no en el estudio y como se describió anteriormente podía llegarse a muestrear personas con perfiles diferenciales de VFC. Es decir, el sesgo ocurriría por un lado si las personas que aceptaron participar fueron las personas con perfiles autonómicos más favorables o por el contrario si las personas que aceptaron participar fueron las personas con perfiles autonómicos más desfavorables.

Pero ante el interrogante de ¿Qué tan diferentes son los participantes en el estudio con respecto a los no participantes?, se puede decir que no se tuvo suficiente información para determinar directamente si las personas no participantes (elegibles) difirieron en cuanto a la distribución de la exposición del estudio, es decir, las concentraciones de material particulado PM_{2.5} en el ambiente intra o extra-domiciliario.

Dado que sólo los participantes tuvieron mediciones de VFC, no se puede establecer empíricamente la existencia de un perfil diferencial con respecto a los no participantes. Por otra parte, considerando la estrategia del muestreo, no se esperaría mayores variaciones en la exposición al PM_{2.5} extradomiciliario, ya que las viviendas se encontraban dentro de un radio entre 500 metros a 1 kilómetro de distancia a partir del muestreador. En el caso del PM_{2.5} intradomiciliario, al igual que para VFC, la ausencia de información en los no participantes no nos permite evaluar directamente la posibilidad de un sesgo de selección. Sin embargo, este solo operaría si el mecanismo de no aceptación se relacionara simultáneamente a perfiles específicos de contaminación intradomiciliaria y función autonómica, lo cual es improbable considerando que entre las principales causales de no participación estaba la disponibilidad de tiempo de las personas.

Por otro lado, con respecto a la evaluación de la VFC, a pesar de buscar mantener estables variables que pudieran afectar el SNA con la protocolización de las mediciones, variables internas de la persona como la frecuencia respiratoria, FC, presión arterial y consumo de alimentos o medicamentos y, externas como la temperatura ambiental y el nivel de actividad física, sabiendo además que las condiciones no eran estrictamente de laboratorio, se podría dar lugar a un *posible sesgo de medición o clasificación* si la medición de dichas variables fuese diferencial entre los sujetos del estudio a lo largo del espectro de exposición o *confusión residual* una vez se ajustó por ellas. Para tratar de mitigar esta posible fuente de error se buscó ser estricto con el protocolo de toma de la VFC (iguales instrumentos y métodos de medición en todos los participantes).

Por otra parte, dado que tanto las mediciones extra- e intradomiciliarias se realizaron generalmente previamente al registro de la señal electrocardiográfica, solo fue posible evaluar efectos acumulativos, pero no instantáneos de la exposición sobre la VFC.

Entre las estrategias que permitieron realizar una estimación más válida de la exposición, se encuentran la adición de mediciones mediante monitores intradomiciliarios (al interior de la casa), los cuales lograron caracterizar de manera más completa la exposición, reduciendo el error de clasificación de la misma. Por su parte, teniendo en cuenta el diseño del estudio (iguales equipos de medición tanto de la exposición como del desenlace o iguales procedimientos para la determinación de las concentraciones de $PM_{2.5}$ o de la VFC) se esperaría que no se hubiese presentado ningún sesgo de medición.

Teniendo en cuenta limitaciones y posibles fuentes de error como la distancia válida del monitor extradomiciliario y condiciones que no eran estrictamente de laboratorio para el monitoreo electrocardiográfico, además a pesar de la implementación de un protocolo para el monitoreo electrocardiográfico y la toma de muestras de $PM_{2.5}$, la adición de las mediciones intradomiciliarias, se espera que el impacto sobre la validez interna no fuera tan acentuado y por tanto el estudio tenga una muy buena validez interna. A su vez la validez externa dependerá del tipo de población al cual se quiera extrapolar los resultados, considerando que el estudio fue realizado en población urbana de una ciudad intermedia colombiana, sin antecedentes de enfermedad cardiovascular sintomática, comparando dos sectores con un nivel de concentración de $PM_{2.5}$ diferente y con las características propias de la población.

En conclusión, el diseño de este estudio hace que sea un aporte importante al conocimiento de los efectos que tiene la exposición a $PM_{2.5}$ sobre la VFC en adultos sin antecedente de enfermedad cardiovascular sintomática.

6. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Considerando la normatividad internacional vigente enmarcada en el código de Nuremberg, la declaración de Helsinki, el reporte Belmont, y las pautas CIOMS, no se evidenció ningún dilema ético, situación, procedimiento u otro, que afectara la ética de la presente investigación.

De acuerdo a los principios éticos fundamentales establecidos en el Reporte Belmont, se respetaron las personas participantes del estudio dándoles un trato como personas autónomas, posicionando en un nivel prioritario todas las inquietudes, sugerencias y decisiones que ellas tomaran con respecto a su participación en la investigación. Se buscó garantizar la beneficencia del estudio a través del mantenimiento del bienestar de los participantes durante los momentos que estuvieron expuestos a los procedimientos, se realizó intervenciones o procedimientos comunes como una entrevista y toma de algunas medidas antropométricas, un monitoreo intradomiciliario y extradomiciliario de contaminantes aéreos y un monitoreo electrocardiográfico. Las personas que se seleccionaron para el estudio pertenecían a dos áreas o barrios de la ciudad de Bucaramanga, con niveles históricos de baja y alta contaminación atmosférica, de tal modo que al realizar el estudio se tenía el propósito de ahondar en el conocimiento de dicha exposición para que fuera un punto de referencia para la toma de decisiones en salud pública por las autoridades competentes. Por otra parte, para garantizar el principio de justicia, las personas fueron seleccionadas secuencialmente o casa por casa en el barrio en el que residan y se realizaron los mismos procedimientos en todos los participantes con los beneficios descritos anteriormente. Teniendo en cuenta que el estudio tenía unos criterios de exclusión que restringía la participación de las personas con antecedentes de enfermedad cardiovascular, neurológica, renal, cerebrovascular, psiquiátrica, abuso de alcohol o sustancias psicoactivas y mujeres en estado de gravidez, es pertinente aclarar que dicha exclusión se realizó en base a referentes bibliográficos de antecedentes investigativos y con fundamento en las hipótesis de la investigación, sin la intención de vulnerar los derechos de algunas personas o grupos poblacionales.

A nivel local la investigación que se realizó está sujeta a la resolución 008430 de 1993 emanada por el Ministerio de salud de la República de Colombia. Teniendo en cuenta el artículo 11, capítulo 1°, Título II, según la categorización del riesgo para las personas que hacen parte de la investigación, la presente investigación fue catalogada como una “investigación con un riesgo mínimo”, ya que se realizaron procedimientos comunes y sencillos. Asimismo, se tuvieron presentes artículos importantes que están relacionados con el consentimiento informado para los participantes y evaluación de la vulnerabilidad.

Los antecedentes investigativos mostraron que se había llevado a cabo estudios a través de modelos animales, estudios observacionales analíticos y experimentales en humanos, pero a pesar de ello continúa la incertidumbre con respecto al mecanismo fisiopatológico que explica la asociación entre exposición a material particulado y la variabilidad de la frecuencia cardíaca.

Los riesgos que implicó la participación en el estudio fueron mínimos y estuvieron asociados a los procedimientos ya descritos. Además, se garantizó que los participantes no tuvieran ninguna alteración de su estado de salud y se buscó su confort en los procedimientos. Cabe aclarar que las mediciones de contaminación propuestas en este estudio involucraron muestreo del aire fuera y dentro del domicilio. En el primer caso, esta actividad la venía realizando la red de monitoreo de la ciudad y en el segundo, los equipos permanecieron dentro de las casas durante 24 a 48 horas. Adicionalmente la conducción del estudio complementó la información recolectada rutinariamente por la red de monitoreo de la ciudad en términos de cantidad de puntos de medición extra-domiciliario y caracterización del material contaminante.

Se solicitó el consentimiento informado por escrito a las personas para su participación en el estudio y se buscó garantizar su confidencialidad (ver **Anexos**). El mecanismo de confidencialidad utilizado fue la estrategia anonimizada ya que se tenía un conocimiento inicial de diversos factores, pero luego se disipaba dicho conocimiento. Cabe señalar que se tuvo en consideración la normatividad de reciente promulgación para el manejo de datos personales, que está contenida en la ley estatutaria N° 1581 del 2012, el decreto presidencial N° 1377 del 2013 y la resolución de rectoría UIS N° 1277 de 2013.

Al analizar la vulnerabilidad de los participantes, sabiendo que uno de los criterios de inclusión era personas adultas mayores de 40 años, se tuvo previsto que un grupo especial con riesgo de vulnerabilidad fueran los adultos mayores y para este grupo se tuvo en cuenta las consideraciones éticas pertinentes para minimizar los riesgos, y acorde con el principio de justicia fueron incluidos en el estudio.

Los criterios para prevenir conflictos de interés estuvieron definidos por: 1. La investigación que se realizó fue anidada en una investigación financiada por Colciencias y fondos privados; 2. Los investigadores realizaron este proyecto enmarcado en un contexto educativo, con una relación establecida por la institución responsable del programa educativo; 3. Se espera que los productos generados a partir del estudio sean de carácter conjunto y se integre tanto la formación integral del aprendiz de investigación como los beneficios del proceso investigativo para todas las partes involucradas.

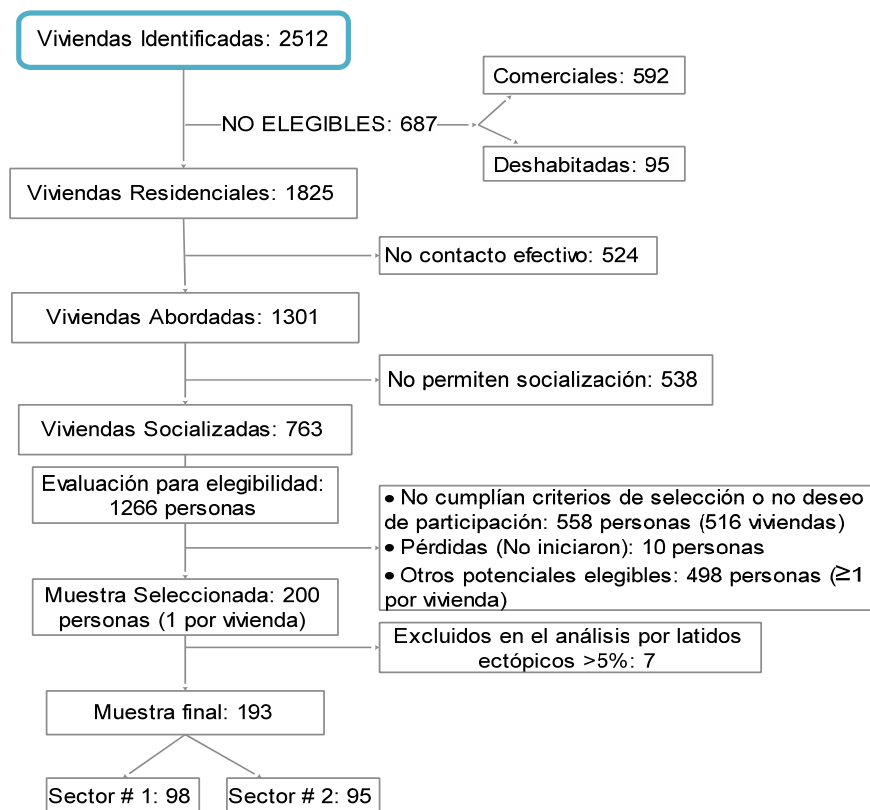
Los investigadores tenían los conocimientos necesarios y la experiencia en el área de salud ambiental que permitan dar fe del análisis serio y responsable frente a los aspectos éticos del estudio.

El Comité de Ética para la Investigación Científica de la UIS (CEINCI) aprobó el protocolo de la presente investigación al igual que el comité de ética de la UNAB. Se firmó el consentimiento informado antes de proceder a la realización del estudio.

7. RESULTADOS

Se realizó la identificación de 2512 viviendas localizadas en los dos sectores de estudio como se detalla en la **Figura 1**. De ellas, el 27,3 % no fueron elegibles ya que eran viviendas para uso comercial o estaban deshabitadas. Del total de viviendas residenciales, se logró contacto efectivo, es decir, con alguno de los residentes, en 1301 (71,3 %), de los cuales 763 (58,6 %) permitieron la socialización del estudio. En este número de viviendas residenciales, se llevó a cabo la aplicación de los criterios de inclusión y exclusión a un total de 1266 personas (≥ 1 por vivienda). Las personas que aceptaron voluntariamente participar y, que firmaron el consentimiento informado, fueron incluidas en el estudio principal. Entre estas, se tomó una muestra de 200 personas para la evaluación de función autonómica, de las cuales 7 debieron ser excluidas del análisis debido a que presentaban latidos ectópicos en ≥ 5 % de su trazado electrocardiográfico.

Figura 1. Diagrama de flujo de los participantes



ANÁLISIS DESCRIPTIVO

En primer lugar, con respecto a la medición de la exposición a PM extradomiciliario, la concentración de la fracción fina (PM_{2.5}) fue mayor en el sector con niveles históricos elevados de PM₁₀ (sector 1; mediana: 20,6 µg/m³; rango intercuartílico: 26,7 µg/m³) y menor en el sector con niveles históricos bajos (sector 2; mediana: 17,1 µg/m³; rango intercuartílico: 16,8 µg/m³), durante el período de estudio (25/10/14 a 31/05/15).

De la muestra de 193 personas incluidas en el análisis, 98 personas residían en el sector 1 y 95 residían en el sector 2. La distribución de las características sociodemográficas, factores de riesgo cardiovascular y de los parámetros de función autonómica fue similar en los dos sectores (ver **Tabla 3**), con excepción de una mayor proporción de participantes con antecedente de diabetes (9,2 % vs 7,4 %) e hipertensión arterial en el sector 1 (25,7 % vs 8,4 %).

En términos generales para los dos sectores, la mediana de edad fue de 56 años (rango intercuartílico [RI]: 15 años). El 79,3 % de las personas fueron mujeres, amas de casa, principalmente. El antecedente de tabaquismo (exfumadores) fue del 32,1 %. En este grupo, el 3,6 % de las personas presentaron un riesgo moderado a alto de desarrollar enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) de acuerdo al índice tabáquico. Con relación a la antropometría, el 71,5 % de las personas se encontraban en sobrepeso u obesidad (índice de masa corporal [IMC] ≥ 25 kg/m²). De acuerdo al cuestionario mundial de actividad física de la OMS (GPAQ, por sus siglas en inglés), el 70,5 % de las personas cumplió con la recomendación de alcanzar >600 METs-minuto/semana. También se encontró que el 5,7 % de los participantes utilizaba algún tipo de medicamento con efecto directo sobre el sistema nervioso autónomo, ya fuese con efecto adrenérgico, antiadrenérgico, colinérgico o anticolinérgico.

Tabla 3. Caracterización de los participantes del estudio, de acuerdo al sector

Variable	Sector 1* (n=98)	Sector 2† (n=95)
Edad (años)	59,1 (10,3)	54,7 (8,3)
Sexo (Femenino)	76 (77,6)	77 (81,1)
Ocupación		
Ama de casa	58 (59,2)	57 (60)
Otras	40 (40,8)	38 (40)
Antecedente de Diabetes	9 (9,2)	7 (7,4)
Antecedente de Exfumador	32 (32,7)	30 (31,6)
Antecedente de Índice tabáquico ‡		

Tabla 3. Continuación

Sin riesgo	95 (96,9)	91 (95,8)
Riesgo moderado	1 (1)	2 (2,1)
Riesgo intenso	2 (2)	1 (1)
Alto riesgo	0 (0)	1 (1)
Índice de Masa Corporal (OMS)		
Bajo peso	0 (0)	0 (0)
Normal	25 (25,5)	30 (31,6)
Sobrepeso	42 (42,9)	34 (35,8)
Obesidad	31 (31,6)	31 (32,6)
Presión Arterial (JNC-VII)		
Normal	24 (24,7)	49 (51,6)
Pre-hipertensión	48 (49,5)	38 (40)
HTA Estadio 1	23 (23,7)	7 (7,4)
HTA Estadio 2	2 (2)	1 (1)
Uso de Fármacos		
Colinérgicos	1 (1)	0 (0)
Anticolinérgicos	4 (4,1)	0 (0)
Adrenérgicos	2 (2)	0 (0)
Antiadrenérgicos	3 (3,1)	1 (1)
Ninguno	89 (89,8)	94 (99)
Actividad física (Recomendación OMS: >600 METs-minuto/semana)	73 (74,5)	63 (66,3)
Uso de Solventes	68 (69,4)	72 (75,8)
Uso de Insecticidas	13 (13,3)	8 (8,4)
Información recolectada durante toma de la VFC		
PAS (mmHg)	127,3 (21,5)	117 [19]
PAD (mmHg)	76 [10]	74 [12,5]
FC (lat./min)	64,8 (11,5)	67,5 [12,5]
FR (resp./min)	16,3 (3,9)	16,1 (3,6)
Ayuno(hrs)	12,5 [2,25]	12 [2,75]
Glicemia (mg/dL)	88 [12]	85 [14]
Actividad física (METs min/sem)	1440 [2760]	1440 [1920]
Temperatura atmosférica (°C)	26 (1,98)	28 (0,90)
Humedad relativa (%)	68,8 (9,75)	63,8 (5,1)
Parámetros de VFC		
Log-SDNN (ms)	3,35 (0,41)	3,37 (0,46)
Log-RMSSD (ms)	3,13 (0,64)	3,13 (0,56)
Log-LF (ms ²)	4,73 (1,35)	4,8 (1,16)
Log-HF (ms ²)	5,2 (0,94)	5,37 (1,06)
Log-pNN50	-3,34 (1,69)	-3,08 (1,46)
Log-LF/HF	0,48 (0,98)	0,57 (0,88)

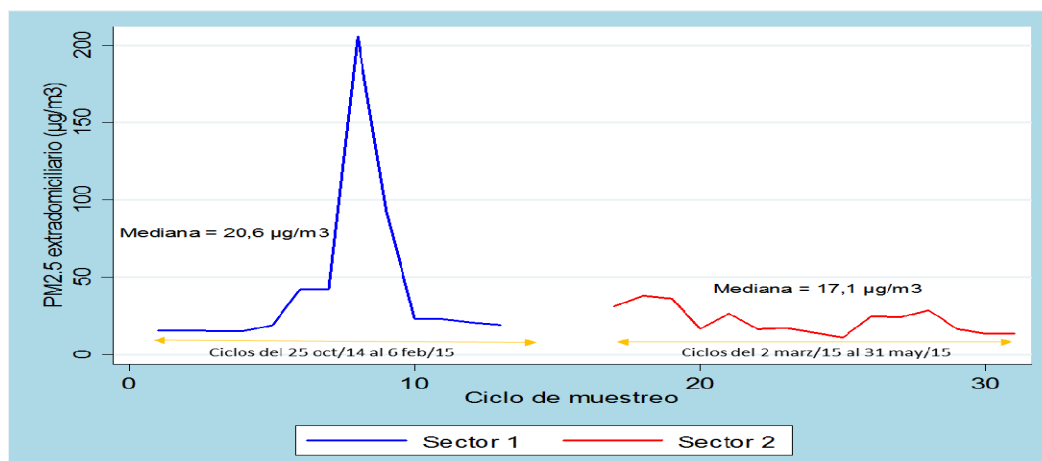
Los resultados son presentados como conteos (%), medias (DE) o medianas [rango intercuartílico]. La normalidad de las variables continuas fue evaluada de manera robusta mediante la prueba de Shapiro-Wilk. *Niveles históricos de PM₁₀ de 56,46 µg/m³, según la red de monitorización de calidad del aire de la CDMB, durante el período entre 2006 y 2012. †Niveles históricos de PM₁₀ de 29,47 µg/m³, según la red de monitorización de calidad del aire de la CDMB, durante el período entre 2006 y 2012. ‡En exfumadores.

Análisis de la exposición a material particulado PM_{2.5}

Los sectores de estudio presentaron una diferencia en sus concentraciones de PM_{2.5} tanto a nivel extradomiciliario como intradomiciliario: Se encontró que el sector 1 presentó una mayor concentración a nivel extradomiciliario, comparado con el sector 2, sin embargo, las viviendas del sector 1 tuvieron menores concentraciones intradomiciliarias que las del sector 2.

La medición de PM_{2.5} extradomiciliario se realizó durante dos períodos de manera no simultánea en los sectores de estudio (ver **Figura 2**). El período de muestreo del sector 1 incluyó 13 ciclos de muestreo (recambio de filtros cada 6 días) desde el día 25 de Octubre de 2014 hasta el 6 de Febrero de 2015. La mediana de concentración para este período fue de 20,6 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, con un nivel máximo de 205,6 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ observado durante el inicio de la época decembrina y un mínimo de 15,2 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (rango intercuartílico: 26,7 $\mu\text{g}/\text{m}^3$). El muestreo del sector 2 incluyó 15 ciclos (también de 6 días cada uno) desde el día 2 de Marzo hasta el 31 de Mayo de 2015. La mediana de concentración del período fue de 17,1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, con un nivel máximo de 38 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ y un mínimo de 10,9 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (rango intercuartílico: 16,8 $\mu\text{g}/\text{m}^3$).

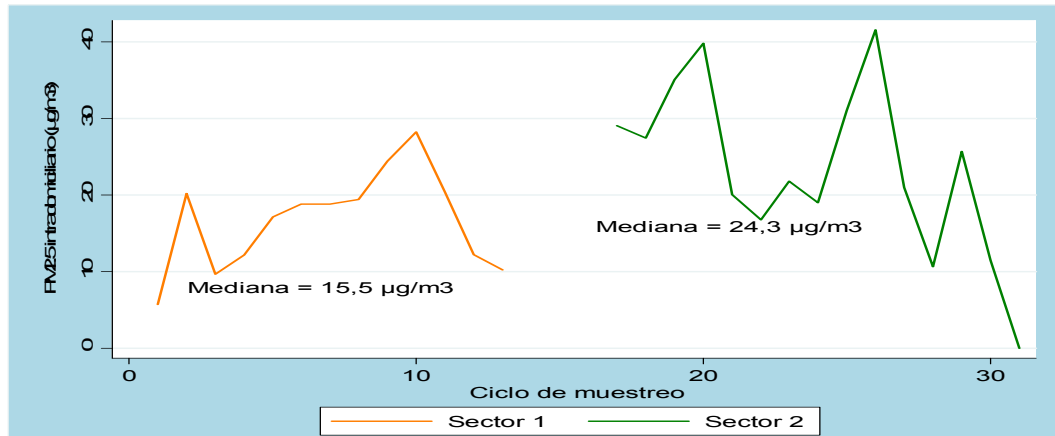
Figura 2. PM_{2.5} extradomiciliario por sectores y períodos de muestreo



La medición del PM_{2.5} intradomiciliario se llevó a cabo durante los mismos períodos de tiempo que el extradomiciliario en las viviendas de cada sector y los niveles reportados corresponden al promedio de concentraciones evaluadas durante dos días consecutivos (ver **Figura 3**). En el sector 1, la mediana de concentración fue de 15,5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, con un nivel máximo de 75,1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ y un mínimo de 0 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (rango intercuartílico: 9,1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$). En el sector 2 la mediana de

concentración fue de $24,3 \mu\text{g}/\text{m}^3$, con un nivel máximo de $94,14 \mu\text{g}/\text{m}^3$ y un mínimo de $0 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (rango intercuartílico: $18,4 \mu\text{g}/\text{m}^3$).

Figura 3. $\text{PM}_{2.5}$ intradomiciliario por sectores y períodos de muestreo



El análisis de correlación entre niveles de contaminación por $\text{PM}_{2.5}$ extra- e intradomiciliario mostró que esta fue moderada para el sector 1 (coeficiente de correlación de Spearman [rs]: 0,67; ver **Figura 4**) pero baja para el sector 2 (rs: 0,32; ver **Figura 5**).

Figura 4. $\text{PM}_{2.5}$ intra y extradomiciliario del sector 1

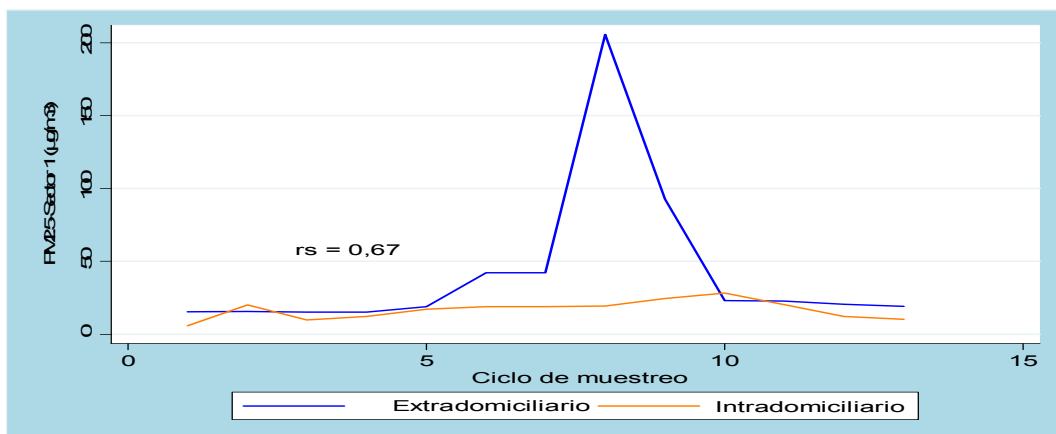
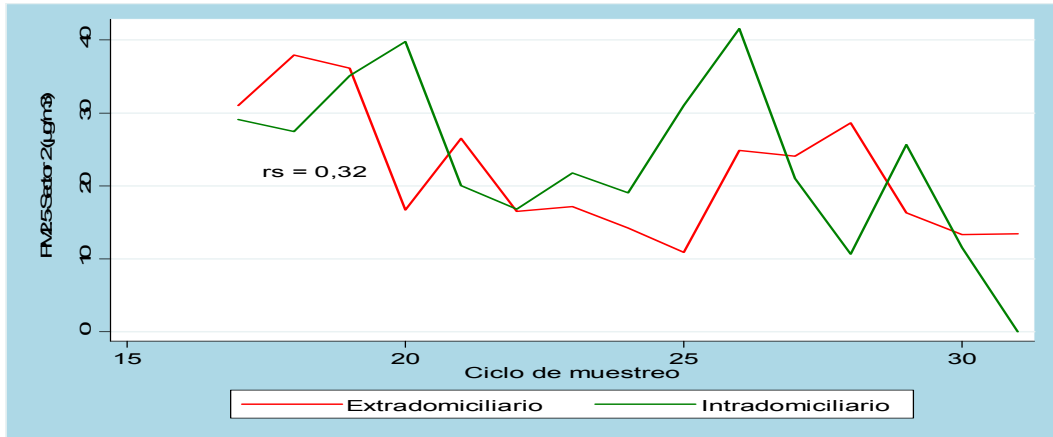
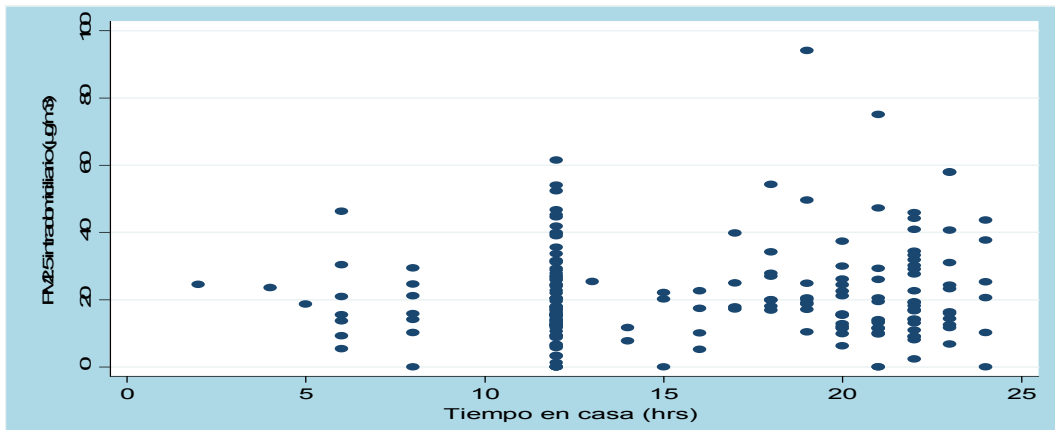


Figura 5. PM_{2.5} intra y extradomiciliario del sector 2



Adicionalmente, con el objetivo determinar si el tiempo de estadía de los participantes en sus domicilios se correlacionó con el nivel de exposición intradomiciliario, es decir, si pudiese constituir un potencial confusor de su asociación con el desenlace, se evaluó la asociación del autoreporte de la cantidad de horas que cada participante permanecía dentro de la casa durante un día promedio de la semana con la concentración del PM. Esto puede ser observado en la **Figura 6**.

Figura 6. PM_{2.5} intradomiciliario según horas de permanencia en casa.



La **Figura 6** evidencia una ausencia de proporcionalidad entre el tiempo de estadía en el domicilio y la concentración de PM_{2.5} intradomiciliario, con lo cual se puede inferir que la distribución de los tiempos es independiente de la exposición y

por extensión, que la estancia en el domicilio no operaría como un potencial confusor de la asociación entre PM y el desenlace de estudio.

Análisis de variables ambientales de interés

Teniendo en cuenta la importancia de variables ambientales como la temperatura y la precipitación en la concentración del PM_{2.5} extradomiciliario, se evaluó la correlación entre estas. Los resultados fueron coherentes de acuerdo a lo que se esperaría, como se muestra en las **Figuras 7 y 8**. Es decir, que a medida que aumentó la temperatura mayor cantidad de partículas fueron mantenidas dispersas en el aire (coeficientes de correlación positivos) y con el aumento de la precipitación se disminuyó la concentración de las partículas en el aire (coeficientes de correlación negativos).

Figura 7. Correlación entre PM_{2.5} extradomiciliario, precipitación y temperatura del sector 1

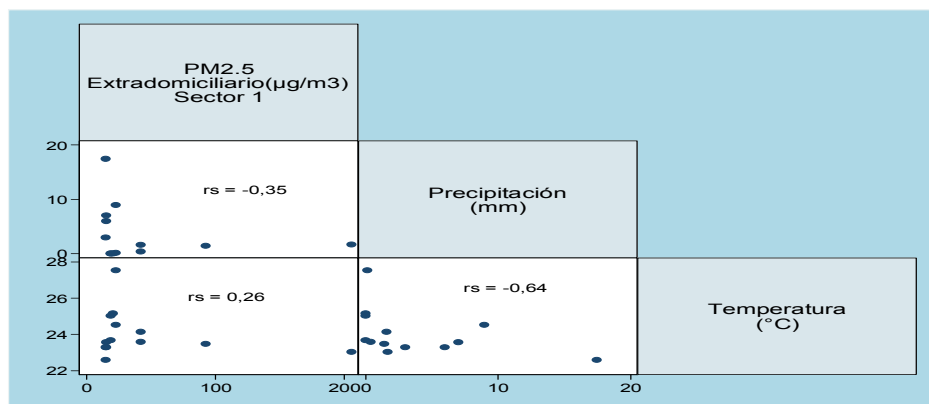
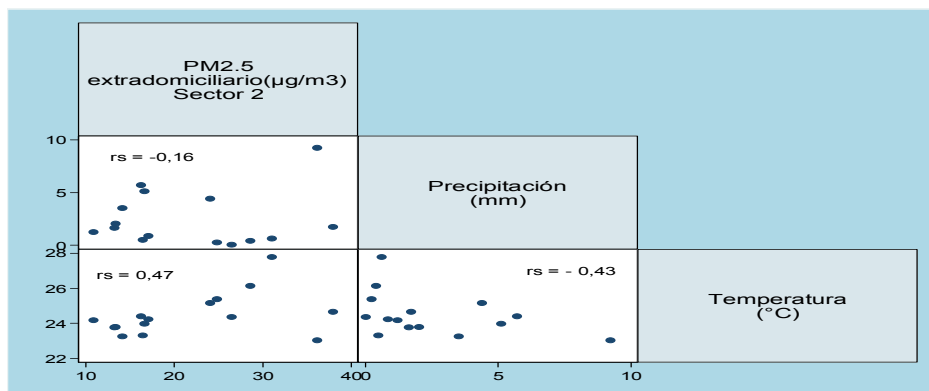


Figura 8. Correlación entre PM_{2.5} extradomiciliario, precipitación y temperatura del sector 2

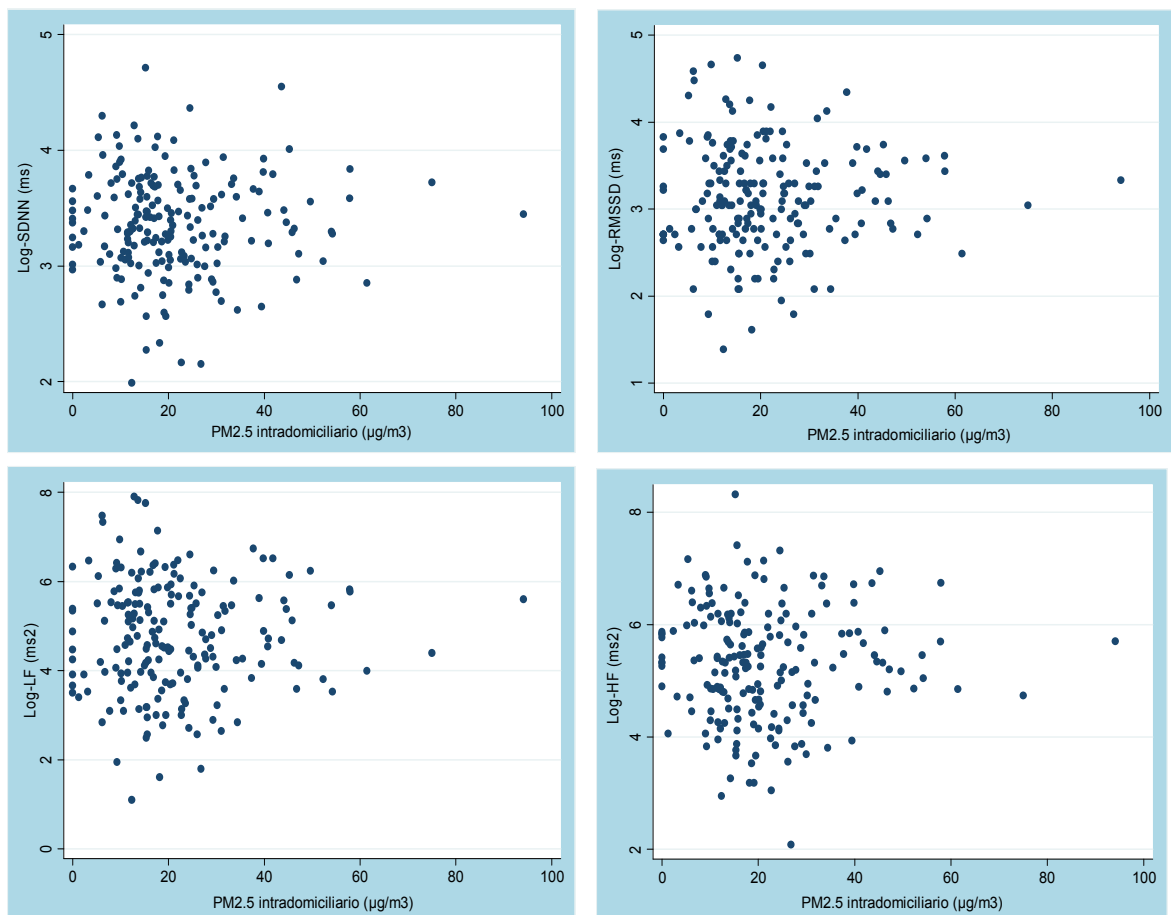


Análisis del desenlace

Con respecto a la variable dependiente, es decir la variabilidad de la frecuencia cardiaca (VFC), no se presentó diferencias estadísticamente significativas en los componentes de la VFC al comparar los sectores de estudio (ver **Tabla 4**). Tampoco se evidenció relación lineal alguna entre el PM_{2.5} intra- o extradomiciliario con ninguno de los parámetros de la VFC (ver **Figuras 9 y 10**).

Con el objetivo de identificar potenciales confusores, se realizó un análisis bivariado entre las variables independientes incluidas en el estudio y cada uno de los parámetros de la VFC (ver **Tabla 4**). Se observó que la presión arterial se asoció de manera estadísticamente significativa con casi la totalidad de los parámetros. Otros de los predictores que mostraron asociación significativa fueron: La ocupación de las personas, el sexo, el antecedente de diabetes, el uso de medicamentos antiadrenérgicos, el uso de insecticidas y el uso de solventes.

Figura 9. Análisis bivariado entre el PM_{2.5} intradomiciliario y los parámetros de la VFC



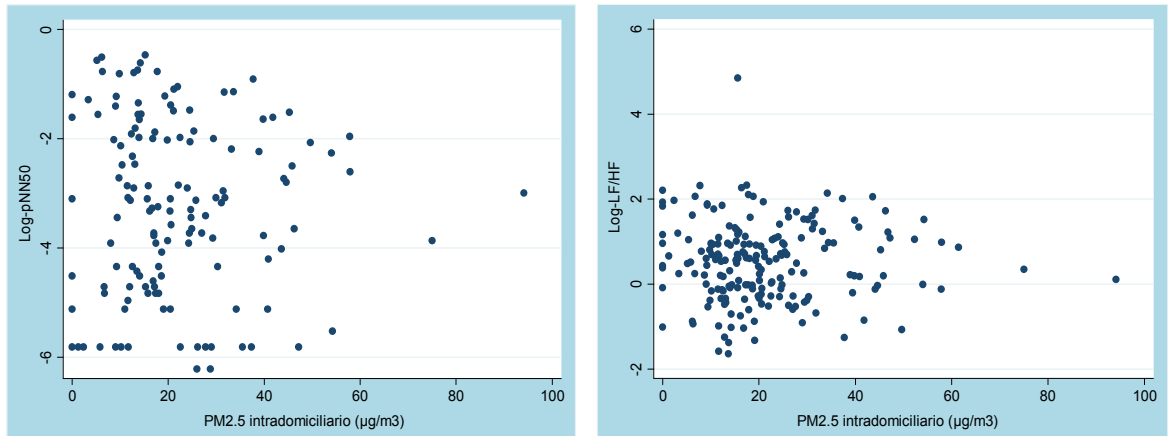
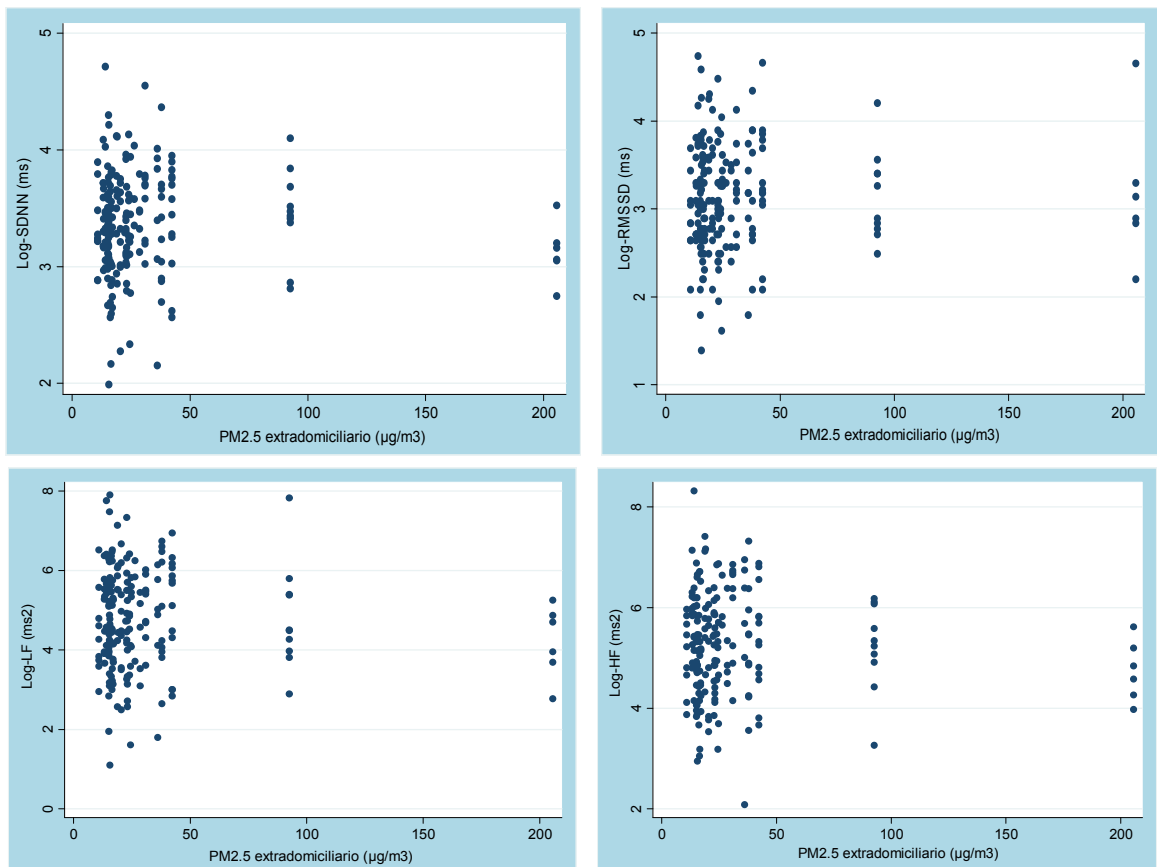


Figura 10. Análisis bivariado entre el PM_{2.5} extradomiciliario y los parámetros de la VFC



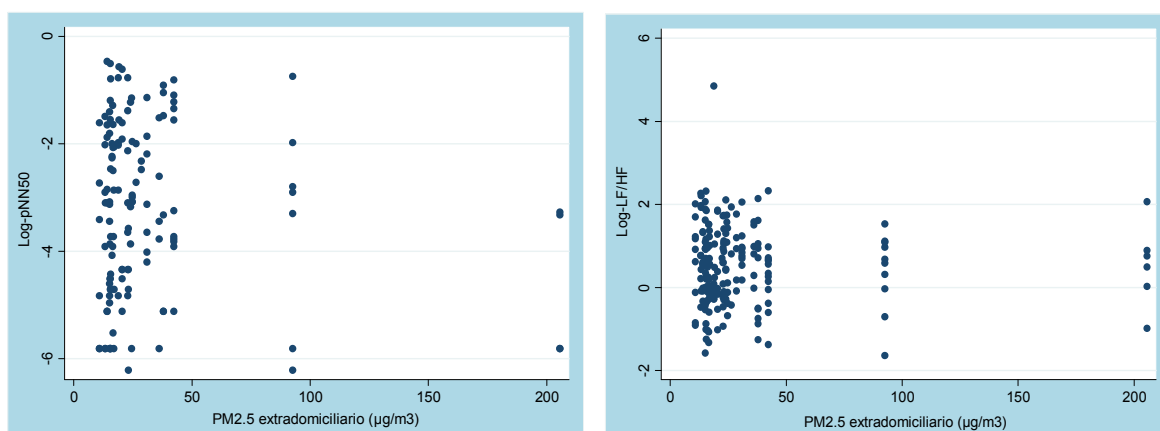


Tabla 4. Análisis bivariado entre predictores (discretos) y los parámetros de la VFC

Variable	Log-SDNN (ms)	Log-RMSSD(ms)	Log-LF (ms ²)	Log-HF (ms ²)	Log-pNN50	Log-LF/HF
Sector						
1 [†]	3,35 (0,41)	3,13 (0,64)	4,73 (1,35)	5,20 (0,94)	-3,39 (1,69)	0,48 (0,98)
2 [†]	3,37 (0,46)	3,13 (0,56)	4,80 (1,16)	5,37 (1,06)	-3,08 (1,46)	0,57 (0,88)
	[0,68]	[0,93]	[0,61]	[0,19]*	[0,37]	[0,39]
Sexo						
Masculino	3,26 (0,53)	2,96 (0,68)	4,19 (1,31)	5,21 (1,25)	-3,40 (1,50)	1,02 (0,92)
Femenino	3,39 (0,41)	3,17 (0,57)	4,91 (1,20)	5,30 (0,94)	-3,18 (1,61)	0,39 (0,90)
	[0,24]	[0,05]*	[0,002]*	[0,72]	[0,56]	[<0,001]*
Antecedente de Diabetes						
Si	3,33 (0,65)	3,11 (0,84)	4,24 (1,57)	5,11 (1,52)	-3,23 (1,57)	0,87 (0,84)
No	3,36 (0,42)	3,13 (0,58)	4,81 (1,22)	5,30 (0,95)	-3,22 (1,60)	0,49 (0,94)
	[0,81]	[0,73]	[0,08]*	[0,35]	[0,87]	[0,14]*
Antecedente de tabaquismo						
Si	3,33 (0,46)	3,07 (0,60)	4,65 (1,22)	5,24 (1,07)	-3,33 (1,59)	0,59 (0,79)
No	3,37 (0,43)	3,16 (0,60)	4,82 (1,27)	5,30 (0,98)	-3,17 (1,59)	0,49 (1,00)
	[0,45]	[0,38]	[0,39]	[0,4]	[0,63]	[0,41]
Uso de colinérgicos						
Si	3,75 (0,00)	2,89 (0,00)	4,48 (0,00)	6,33 (0,00)	-4,34 (0,00)	1,85 (0,00)
No	3,36 (0,44)	3,13 (0,60)	4,77 (1,26)	5,28 (1,00)	-3,21 (1,59)	0,51 (0,93)
	[0,27]	[0,63]	[0,79]	[0,24]	[0,45]	[0,15]*
Uso de anticolinérgicos						
Si	3,28 (0,70)	3,03 (1,14)	4,85 (2,03)	5,13 (1,05)	-2,43 (2,71)	0,27 (1,05)
No	3,36 (0,43)	3,13 (0,59)	4,76 (1,24)	5,29 (1,01)	-3,23 (1,58)	0,53 (0,93)
	[0,36]	[0,51]	[0,88]	[0,64]	[0,50]	[0,63]
Uso de adrenérgicos						
Si	3,34 (0,69)	2,96 (0,67)	4,65 (0,93)	5,69 (1,18)	-2,86 (0,00)	1,04 (0,25)
No	3,36 (0,44)	3,13 (0,60)	4,77 (1,26)	5,28 (1,01)	-3,22 (1,59)	0,52 (0,94)
	[0,95]	[0,67]	[0,82]	[0,61]	[0,78]	[0,30]

Tabla 4. Continuación

Uso de antiadrenérgicos						
Si	3,25 (0,22)	2,98 (0,20)	4,18 (0,40)	5,41 (0,91)	-5,02 (0,71)	1,24 (0,96)
No	3,36 (0,44) [0,50]	3,13 (0,61) [0,53]	4,78 (1,26) [0,23]	5,28 (1,01) [0,67]	-3,18 (1,58) [0,05]*	0,51 (0,93) [0,11]*
Uso de insecticidas						
Si	3,33 (0,47)	3,22 (0,70)	4,99 (1,45)	5,14 (1,10)	-2,25 (1,23)	0,16 (0,83)
No	3,36 (0,44) [0,91]	3,12 (0,59) [0,36]	4,74 (1,23) [0,31]	5,30 (1,00) [0,85]	-3,33 (1,59) [0,02]*	0,57 (0,94) [0,05]*
Uso de solventes						
Si	3,38 (0,43)	3,16 (0,61)	4,85 (1,23)	5,29 (0,98)	-3,16 (1,56)	0,44 (0,86)
No	3,30 (0,45) [0,28]	3,06 (0,59) [0,22]	4,53 (1,29) [0,09]*	5,27 (1,08) [0,83]	-3,41 (1,69) [0,48]	0,74 (1,09) [0,09]*
Actividad física (GPAQ-OMS)						
Si	3,33 (0,41)	3,13 (0,60)	4,73 (1,26)	5,24 (0,95)	-3,18 (1,56)	0,51 (0,93)
No	3,42 (0,49) [0,28]	3,13 (0,60) [0,78]	4,85 (1,24) [0,74]	5,39 (1,14) [0,30]	-3,31 (1,66) [0,67]	0,54 (0,96) [0,63]
Día semana-muestreo intradomiciliario						
Entre semana	3,34 (0,46)	3,12 (0,58)	4,75 (1,25)	5,22 (1,05)	-3,30 (1,58)	0,48 (0,88)
Fin de semana	3,4 (0,39) [0,36]	3,16 (0,65) [0,98]	4,81 (1,28) [0,78]	5,44 (0,86) [0,14]*	-2,99 (1,60) [0,30]	0,63 (1,06) [0,53]
Ocupación						
Ama de casa	3,31 (0,42)	3,06 (0,56)	4,70 (1,21)	5,15 (0,96)	-3,55 (1,59)	0,45 (0,90)
Otras	3,43 (0,46) [0,06]*	3,23 (0,64) [0,04]*	4,86 (1,32) [0,41]	5,48 (1,05) [0,05]*	-2,75 (1,48) [0,003]*	0,62 (0,98) [0,28]
Índice de Masa Corporal						
Normal	3,32 (0,43)	3,09 (0,50)	4,81 (1,14)	5,24 (1,01)	-3,30 (1,45)	0,43 (0,85)
Sobrepeso	3,38 (0,42)	3,13 (0,66)	4,72 (1,29)	5,35 (1,01)	-3,20 (1,65)	0,64 (0,99)
Obesidad	3,37 (0,48) [0,82]	3,16 (0,62) [0,65]	4,79 (1,32) [0,81]	5,24 (1,01) [0,7]	-3,17 (1,67) [0,90]	0,45 (0,94) [0,50]
Presión Arterial (JNC-VII)						
Normal	3,43 (0,40)	3,18 (0,49)	5,04 (1,05)	5,48 (0,96)	-3,05 (1,40)	0,44 (0,92)
Pre-hipertensión	3,38 (0,44)	3,20 (0,63)	4,83 (1,29)	5,30 (1,02)	-3,09 (1,70)	0,47 (0,98)
HTA Estadio 1	3,16 (0,46)	2,88 (0,68)	4,06 (1,28)	4,80 (0,95)	-4,07 (1,46)	0,75 (0,80)
HTA Estadio 2	3,24 (0,44) [0,05]*	2,73 (0,47) [0,02]*	4,19 (1,45) [0,003]*	5,44 (0,53) [0,02]*	-4,77 (1,47) [0,05]*	1,26 (1,00) [0,17]*
Antecedente de Índice tabáquico						
Sin riesgo	3,36 (0,44)	3,13 (0,60)	4,77 (1,26)	5,28 (1,01)	-3,20 (1,59)	0,51 (0,95)
R. moderado	3,31 (0,27)	2,93 (0,28)	4,29 (0,55)	5,39 (0,72)	-4,53 (1,32)	1,10 (0,18)
Riesgo intenso	3,67 (0,18)	3,70 (0,59)	5,41 (0,91)	5,91 (1,06)	-2,60 (1,40)	0,50 (0,15)
Alto riesgo	3,02 (0,00) [0,29]	2,48 (0,00) [0,19]*	3,22 (0,00) [0,34]	4,74 (0,00) [0,63]	0,00 (0,00) [0,28]	1,52 (0,00) [0,30]

Cada celda presenta medias (DE) y valores p (en corchetes) correspondientes a la prueba de hipótesis (Prueba Mann-Whitney ó Kruskal Wallis) de igualdad entre niveles de cada variable. *p≤0,20. †Niveles históricos de PM₁₀ de 56,46 µg/m³, según la red de monitorización de calidad del aire de la CDMB, durante el período entre 2006 y 2012. ‡Niveles históricos de PM₁₀ de 29,47 µg/m³, según la red de monitorización de calidad del aire de la CDMB, durante el período entre 2006 y 2012.

Por último, para extender la identificación de confusores en el caso de variables independientes continuas se llevó a cabo un análisis de correlación entre estas y los parámetros de la VFC (ver **Tabla 5**). Se encontró correlaciones inversas bajas y estadísticamente significativas (con un nivel de significancia del 5%) entre

algunos componentes y predictores como: la presión arterial sistólica, la edad, la frecuencia cardiaca y la glicemia. En otras palabras, a medida que aumenta una unidad del predictor evaluado, disminuye de manera significativa el logaritmo del parámetro de la VFC.

Tabla 5. Análisis bivariado entre predictores (contínuos) y los parámetros de la VFC

Variable	Log-SDNN (ms)	Log-RMSSD (ms)	Log-LF (ms ²)	Log-HF (ms ²)	Log-pNN50	Log-LF/HF
PAS (mmHg)	-0.161*	-0.086	-0.184 [†]	-0.225 [†]	-0.161*	-0.023
PAD (mmHg)	-0.126*	-0.062	-0.108	-0.095	-0.111*	0.034
Edad (años)	-0.153*	-0.225 [†]	-0.264 [†]	-0.243 [†]	-0.279 [†]	0.047
Temperatura ambiental (°C; día de VFC)	0.034	0.004	0.025	0.114*	0.027	0.089
FC (lat./min)	-0.221 [†]	-0.347 [†]	-0.203 [†]	-0.119*	-0.353 [†]	0.092
FR (resp./min)	-0.266*	-0.118*	-0.245*	-0.200*	-0.120*	0.083
Humedad Relativa (%; día de VFC)	-0.044	-0.028	-0.035	-0.084	-0.065	-0.053
Precipitación (mm)	-0.018	-0.005	-0.017	0.008	-0.064	0.037
Ayuno (hrs; día de VFC)	-0.075	-0.103	-0.065	-0.043	-0.104	0.018
Glicemia (mg/dL)	-0.066	-0.145*	-0.182 [†]	-0.085	-0.184 [†]	0.137*
Actividad física GPAQ (Mets/min/sem)	-0.046	0.019	0.006	-0.089	0.032	-0.050

*Coeficientes de correlación de Spearman con $p < 0,20$. [†]Coeficientes con $p < 0,05$.

ANÁLISIS MULTIVARIADO

De acuerdo a lo descrito en la metodología, la asociación entre exposición a PM_{2.5} tanto intra- como extradomiciliario y la VFC se evaluó de manera independiente para cada uno de los 6 parámetros derivados de la prueba de función autonómica. El proceso de selección de dichos modelos fue progresivo, iniciando con modelos crudos y avanzando a modelos más complejos que podían o no incluir interacciones. Este proceso, para cada parámetro, se presenta en las tablas presentadas en los documentos **Anexos**.

El compendio de los modelos que fueron significativos estadísticamente y que evidencian una asociación entre contaminación atmosférica por material particulado PM_{2.5} y variabilidad de la frecuencia cardiaca se muestran en la **Tabla6**.

Tabla 6. Resumen de los modelos de regresión en los que se evidenció una asociación entre exposición a PM_{2.5} y VFC

MODELO	Escala Logarítmica		Escala Porcentual		Valor p
	Coefficiente de regresión (β)	IC95%	Coefficiente de regresión (β)	IC95%	
PM _{2.5} Intradomiciliario (corto plazo)					
1. LF/HF	-0,012	-0,020 -0,003	-1,19	-1,91 -0,36	0,007
PM _{2.5} Extradomiciliario (corto plazo)					
2. pNN50	0,041	0,015 0,066	4,19	1,76 6,66	0,003
3. HF	-0,002	-0,003 -0,0002	-0,20	-0,34 -0,06	0,030
4. LF/HF	-0,009	-0,013 -0,006	-0,90	-1,23 -0,57	<0,001
PM _{2.5} Extradomiciliario (largo plazo)					
5. SDNN	0,052	0,001 0,104	5,34	0,30 10,63	0,046
6. LF/HF	-0,023	-0,044 -0,003	-2,27	-4,17 -0,34	0,028

Para la escala porcentual se utilizó las formulas: $[(e^{\beta} - 1) \times 100\%]$; $[(e^{(\beta \pm 1.96 \times EE)} - 1) \times 100\%]$. **Modelo 1:** Ajustado por material particulado PM_{2.5} extradomiciliario, edad, sexo, FC y la interacción entre material particulado PM_{2.5} intradomiciliario y extradomiciliario; **Modelo 2:** Ajustado por material particulado PM_{2.5} intradomiciliario, edad, sexo, la interacción entre material particulado PM_{2.5} intradomiciliario y extradomiciliario, FC, uso de insecticidas, actividad física-GPAQ y la interacción entre material particulado PM_{2.5} extradomiciliario con actividad física; **Modelo 3:** Ajustado por edad, sexo, PAS, PAD, FC, temperatura ambiental y ocupación; **Modelo 4:** Ajustado por material particulado PM_{2.5} intradomiciliario, edad, sexo, FC y la interacción entre material particulado PM_{2.5} intradomiciliario y extradomiciliario. Modelo 4=Modelo 1; **Modelo 5:** Ajustado por edad, sexo, PAS, PAD, FC, FR, temperatura ambiental y la interacción entre material particulado PM_{2.5} extradomiciliario con temperatura ambiental; **Modelo 6:** Ajustado por edad, sexo, FC, uso de solventes, actividad física-GPAQ y la interacción entre material particulado PM_{2.5} extradomiciliario con actividad física. **Importante:** Para tener en cuenta el impacto de las interacciones definidas en cada modelo sobre los coeficientes de regresión, por favor dirigirse a la interpretación de la mismas en el texto a continuación de la tabla.

A partir del análisis multivariado y teniendo en cuenta la **Tabla 6**, se puede decir que los datos no muestran una asociación entre PM_{2.5} intradomiciliario y los parámetros de la variabilidad de la frecuencia cardiaca, excepto por el parámetro en el dominio del tiempo LF/HF. Se encontró que por cada aumento en 1 µg/m³ de PM_{2.5} intradomiciliario había una reducción de aproximadamente 1,2 % en el parámetro LF/HF.

Por otra parte, la mayor parte de las asociaciones encontradas fueron entre el PM_{2.5} extradomiciliario, con exposición evaluada a corto o largo plazo, y los parámetros de la variabilidad de la frecuencia cardiaca, tanto en parámetros de dominio del tiempo como de las frecuencias.

Entre las asociaciones crudas encontradas están: Con exposición evaluada a corto plazo (menor a una semana según criterio del estudio), el parámetro en el

dominio del tiempo pNN50 mostró una relación directamente proporcional, es decir por cada aumento en $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ de $\text{PM}_{2.5}$ extradomiciliario hay un aumento de aproximadamente 4,2 % en el parámetro. Por su parte, en los parámetros del dominio de las frecuencias, los parámetros HF y LF/HF mostraron que por cada aumento en $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ de $\text{PM}_{2.5}$ extradomiciliario hay una reducción significativa de los mismos. Sin embargo, dicha reducción es menor al 1% aproximadamente. Siendo para el parámetro HF una reducción, desde el punto de vista numérico, casi insignificante. Con exposición evaluada a largo plazo (mayor a una semana según criterio del estudio), el parámetro en el dominio del tiempo SDNN mostró también una relación directamente proporcional, es decir por cada aumento en $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ de $\text{PM}_{2.5}$ extradomiciliario se produce un aumento de aproximadamente 5,3 % en el parámetro. A diferencia de él, el parámetro en el dominio de las frecuencias LF/HF tuvo una relación inversamente proporcional. Con la misma referencia de aumento en el $\text{PM}_{2.5}$, que para los parámetros anteriores, se dió una reducción de aproximadamente 2,3 %.

Para ampliar un poco más la información acerca de los modelos estructurados a partir de los datos, a continuación, se hará una descripción más detallada sobre cada uno de ellos, enfatizando en predictores de interés, interacciones significativas y diagnóstico del modelo en cuanto a su capacidad para ajustarse a los datos propios de la muestra de estudio:

$\text{PM}_{2.5}$ -LF/HF (corto plazo)

En la **Tabla 6**, este modelo aparece como dos modelos distintos (Modelo 1 y Modelo 4) pero son básicamente el mismo. Se hizo una disgregación de ellos para poder ver las dos caras que tiene el modelo. En este sentido, el modelo muestra una asociación inversamente proporcional tanto para $\text{PM}_{2.5}$ intradomiciliario como para $\text{PM}_{2.5}$ extradomiciliario con el parámetro LF/HF.

El modelo a diferencia de la gran parte de los otros modelos establecidos en este trabajo, muestra que para predictores importantes para tratar de explicar la variabilidad de la VFC, valga la redundancia, como la edad y la frecuencia cardiaca, la asociación es directamente proporcional.

Con respecto a la evaluación de interacciones, una interacción significativa que presenta el modelo fue la interacción entre material particulado $\text{PM}_{2.5}$ intradomiciliario y extradomiciliario ($p < 0,01$). Es preciso aclarar que, aunque el coeficiente de regresión de la interacción es positivo ($\beta = 0,0004$) al hacer la interpretación de las betas de las variables de interés de la manera pertinente

teniendo en cuenta la interacción, esta no afectaría en gran medida la relación inversamente proporcional descrita entre el PM_{2.5} intradomiciliario o extradomiciliario y el parámetro LF/HF.

En el modelo final, luego de hacer la evaluación de potenciales casos influyentes (ver **Anexos**), se encontró 3 observaciones específicas (ids: 246201, 251803 y 251501), para la mayoría de los predictores. Se analizó si podía ser por error en la digitación de los datos, pero no fue la causa, luego se excluyó cada una de las observaciones de manera independiente y se analizó el cambio en el coeficiente de PM_{2.5}. Sólo una observación (id: 251803) causó grandes cambios en el coeficiente, pero no fue excluida porque presentaba valores de predictores plausibles.

PM_{2.5}-pNN50 (corto plazo)

Entre las particularidades del modelo se resalta que la asociación fue directamente proporcional entre el particulado PM_{2.5} extradomiciliario y el parámetro evaluado. No obstante, se ingresaron dos interacciones al modelo con coeficientes de regresión negativos como la interacción entre material particulado PM_{2.5} intradomiciliario y extradomiciliario ($\beta = -0,00061$; IC95%: $-0,00119$ $-0,00003$; $p=0,04$) y la interacción entre material particulado PM_{2.5} extradomiciliario con actividad física ($\beta = -0,03087$; IC95%: $-0,05565$ $-0,00610$; $p=0,02$). Al tener en cuenta la magnitud y dirección de estas interacciones, hacen que el coeficiente de regresión del pNN50 tienda a cero o inclusive a ser inversamente proporcional.

Es preciso resaltar el cambio en la VFC de dos predictores que hicieron parte del ajuste del modelo como el uso de insecticidas y la actividad física. Por una parte, el uso de insecticidas mostró una asociación inversamente proporcional con un cambio del 50,6 % en el parámetro pNN50 y por otro lado hacer actividad física (recomendación OMS en GPAQ: >600 METs-minuto/semana) tuvo una asociación directamente proporcional, con un cambio de 132,2 % en el parámetro.

Por último, al realizar la inspección de las gráficas de la distribución de los residuos por cada uno de uno de los predictores del modelo para evaluar casos influyentes, en primer lugar, se debe señalar que los residuales están muy dispersos y aproximadamente su rango de distribución es entre -4 y $+4$. Por otra parte, se evidenció 3 observaciones específicas (ids: 334402, 347201 y 321102) como potenciales casos influyentes. Se analizó si podía ser por error en la digitación de los datos, pero no fue la causa, luego se excluyó cada una de las observaciones de manera independiente y se analizó el cambio en el coeficiente de PM_{2.5}. Dos de las observaciones tuvieron un efecto de apalancamiento

antagonista importante pero no se descartó ninguna de ellas ante la plausibilidad de los valores en cada uno de los predictores del modelo.

PM_{2.5}-HF (corto plazo)

El modelo tiene un predictor importante que es la temperatura ambiental del sitio de toma de la VFC; este, aunque perdió su significancia en el modelo final se dejó como un potencial confusor. No se encontró ninguna interacción importante para el modelo.

En relación a la evaluación de casos influyentes en la matriz gráfica, no se observó ningún caso en particular que pudiera estar ejerciendo un apalancamiento sustancial en los coeficientes de los predictores, ya que la distribución de los residuales fue muy homogénea y su rango estuvo entre aproximadamente -3 y +3.

PM_{2.5}-SDNN (largo plazo)

De este modelo se puede destacar que se introdujo una interacción significativa entre material particulado PM_{2.5} extradomiciliario con temperatura ambiental ($p=0,04$). El coeficiente de regresión de la interacción es negativo ($\beta= -0,002$) y al hacer la interpretación del beta de PM_{2.5} teniendo en cuenta la interacción con un promedio de temperatura ambiental de la población de estudio de 27 °C, esto cambia la relación directa a inversamente proporcional entre el PM_{2.5} extradomiciliario y el parámetro SDNN ($\beta= -0.007$; IC95%: -0.014 -0.0002).

En la evaluación de casos influyentes o datos atípicos se encontró que los residuales se distribuyeron uniformemente entre -1,5 y +1,5. Por tanto, no se encontró ningún caso o dato influyente de importancia.

PM_{2.5}-LF/HF (largo plazo)

El modelo muestra también, al igual que el Modelo 1, que para predictores importantes de la VFC como la edad y la frecuencia cardiaca la asociación con los mismos es directamente proporcional, aunque esta no debería ser así.

Un predictor importante incluido en el modelo fue el uso de solventes, este tuvo una asociación directamente proporcional con un cambio de 34 % en el parámetro.

Con respecto a la evaluación de interacciones, una interacción significativa que presenta el modelo fue la interacción entre material particulado $PM_{2.5}$ extradomiciliario con actividad física ($p=0,02$). El coeficiente de regresión de la interacción fue positivo ($\beta=0,0276$) y al hacer la interpretación del beta de $PM_{2.5}$ teniendo en cuenta la interacción, la asociación entre el $PM_{2.5}$ extradomiciliario y el parámetro LF/HF se cambia de inversa a directamente proporcional.

En el modelo final, luego de hacer la evaluación de potenciales casos influyentes o datos atípicos se encontró una observación específica (id: 246201), igual para todos los predictores. Se analizó si podía ser por error en la digitación de los datos, pero no fue la causa y al ser excluida la observación en un nuevo modelo de regresión no afectaba considerablemente el coeficiente de $PM_{2.5}$ (cambio del 2%), aunque si disminuía la variabilidad explicada; por tanto, la observación no fue excluida en el modelo final.

8. DISCUSIÓN

Los hallazgos de este estudio confirman la existencia de una asociación entre la exposición a $PM_{2.5}$ y la variabilidad de la frecuencia cardiaca como marcador de función autonómica cardiovascular, tanto en el corto como en el largo plazo. Dicha asociación tiende a ser inversa para parámetros relacionados con el tono vagal (parasimpático) como el pNN50 en el dominio de tiempo y el HF en el dominio de las frecuencias, pero exclusivamente en función de la exposición extradomiciliaria. Es decir, que mayores niveles de $PM_{2.5}$ en un sector se asociaron a un perfil de función autonómica cardiovascular menos favorable de sus habitantes. Un parámetro que refleja el balance simpático-parasimpático, es decir la razón LF/HF, también mostró una tendencia a tener una relación inversa con la exposición extradomiciliaria. Por su parte, la única asociación observada en el caso de la exposición intradomiciliaria fue inversa, con respecto al parámetro LF/HF. Otro índice significativo fue el SDNN, una medida que expresa en gran medida los cambios globales que se pueden dar en la VFC.

Lo que se esperaría según el estado del arte para que los resultados sean consistentes con estudios anteriores⁽¹⁴⁾, es que a mayor concentración de $PM_{2.5}$ sea menor la variabilidad de la frecuencia cardiaca, tanto en su dominio del tiempo como de las frecuencias. Pero en este estudio las asociaciones a primera vista dan la impresión que dependen de la influencia directa de otros predictores (confusores o moduladores) de la VFC, principalmente.

Una pregunta importante que viene a colación es ¿Qué relevancia tienen las asociaciones encontradas en la parte clínica? Se puede decir que los resultados confirman la existencia de asociación entre exposición a PM y la VFC, si bien de pequeña magnitud, consistente con los hallazgos hechos por otros autores en grupos poblacionales más susceptibles (por ejemplo, adultos mayores o pacientes con comorbilidad cardiovascular). No obstante, la relevancia de los hallazgos radica en la demostración de asociaciones entre la exposición y desenlaces cardiovasculares intermedios en población libre de enfermedad cardiovascular, con lo cual se extiende el espectro de población a riesgo, incluso a los bajos niveles de PM observados en este estudio.

En el contexto de este estudio también es importante discutir la diferencia de concentración entre el $PM_{2.5}$ intradomiciliario y extradomiciliario de cada uno de los sectores del estudio. Por un lado, el sector que había presentado históricamente mayores niveles de material particulado extradomiciliario (PM_{10}) presentó en este estudio concordancia en cuanto a mayor concentración de $PM_{2.5}$ extradomiciliario, pero la concentración de $PM_{2.5}$ intradomiciliario fue menor. En el otro sector las

concentraciones fueron totalmente opuestas. Por tanto, se esperaría que si fuera de la casa hay mayor contaminación atmosférica esto se vea reflejado en la distribución del contaminante en el intradomicilio. Sin embargo, es claro que el aire a nivel intradomiciliario depende de otros factores como lo señala Oyarzun⁽⁷⁰⁾ en una revisión de literatura “las principales fuentes de contaminación del aire intradomiciliario son el tabaquismo, la quema inadecuada de combustibles, el hacinamiento, y la convivencia y cohabitación con animales domésticos”.

No obstante, la calidad del aire intradomiciliario también depende de las características intrínsecas de la vivienda. Por lo tanto, la dispersión del material particulado en el intradomicilio va a estar mediada por características como el sistema de ventilación de la vivienda dado por el número de ventanas, puertas, sistema de aire acondicionado, el volumen de aire dentro de los espacios de la casa, entre otros⁽⁷⁰⁾. En fin, las diferencias que se han encontrado en cuanto al tipo de material particulado en cada sector pueden estar dadas por factores o características propias del intradomicilio.

En cuanto a los niveles de contaminación atmosférica extradomiciliaria, la OMS estableció en el año 2005 umbrales de referencia para el control de la contaminación del aire tanto para corto plazo (24 horas) como para largo plazo (1 año)⁽³⁸⁾. Según el ente rector, se estableció que la concentración de PM_{2.5} a corto plazo debía mantenerse en un promedio de 25 µg/m³ y la de largo plazo en 10 µg/m³ para que no se presentaran efectos perjudiciales significativos sobre la salud de las personas, específicamente en la mortalidad. Sin embargo, también se refirió que con la exposición a una concentración mínima de 3 a 5 µg/m³ se podría empezar a presentar efectos adversos en la salud⁽¹⁹⁾. Asimismo hay que resaltar que la OMS para tomar la decisión de fijar los límites, se basó en estudios urbanos como el “Harvard six-cities”⁽³⁶⁾ y el de la ACS⁽³⁷⁾, donde las concentraciones históricas promedio de PM_{2.5} fueron de 18 µg/m³ y 20 µg/m³, respectivamente⁽¹⁹⁾.

En este estudio, la mediana de concentración para este período de estudio fue de 20,6 µg/m³ en el sector 1, y de 17,1 µg/m³ en el sector 2. Teniendo en cuenta los referentes históricos que se tenían de los dos sectores, se esperaba que la diferencia fuera más alta. Sin embargo, algunos factores intrínsecos de la ciudad como el desarrollo de obras de infraestructura o la implementación de sistemas de transporte masivo, podrían estar propiciando la redistribución de los contaminantes, es este caso específicamente del PM.

Al observar los niveles históricos promedio de los estudios base de la OMS, se puede decir que no habría una diferencia sustancial con respecto a las concentraciones promedio de este estudio. Esto también permite hacer al estudio

más comparable y consistente en cuanto a la evaluación de la exposición. La asociación que ha evidenciado es principalmente como se refirió anteriormente, entre el PM_{2.5} extradomiciliario y los parámetros de la VFC, resaltando la tendencia a una relación inversamente proporcional y especialmente, en parámetros de tono parasimpático y el parámetro que representa hasta cierto punto un balance o buen equilibrio del SNA, en este caso el parámetro LF/HF.

Con respecto a lo antes mencionado, también es necesario pensar ¿hasta qué grado el punto de corte para definir duración de la exposición fue muy conservador, haciendo el corto y largo plazo comparables? Por su parte, teniendo en cuenta que el perfil de exposición, como se muestra en la **Figura 2** (con excepción del inicio de la temporada decembrina en el sector 1), fue relativamente constante durante el estudio, es pertinente decir que es posible que los sectores no tuvieran la suficiente variabilidad en la exposición para poder rechazar la hipótesis nula de este estudio.

En ese mismo orden de ideas, para contrastar el punto de corte para definir duración de la exposición en este estudio, se encontró un estudio realizado por Mordukhovich y colaboradores⁽⁷¹⁾ en el cual se realizó una medición de la exposición subcrónica (entre 3 a 84 días) y de largo plazo (1 año) a PM_{2.5} extradomiciliario. Un aspecto de resaltar es que fue un estudio realizado sólo en hombres. Las asociaciones fueron contrarias a lo visto en exposiciones a corto plazo generalmente. Ellos encontraron un incremento significativo o asociación positiva entre el PM_{2.5} y los parámetros LF y LF/HF. Además, la tendencia de la asociación fue más fuerte con el largo plazo. Es preciso decir que en el estudio también se encontró una asociación entre la exposición sostenida en el tiempo a PM_{2.5} extradomiciliario con los parámetros SDNN y LF/HF; y los resultados aquí plasmados fueron muy similares a los del estudio de Mordukhovich y colaboradores.

El anterior estudio permite aseverar que lo que se ha realizado es posiblemente una estimación de asociaciones en las cuales la exposición parece estar mejor definida como una exposición subcrónica o de mediano plazo. Esto también permite afirmar que no habría una diferencia muy significativa entre los modelos de corto y largo plazo que se han establecido, es decir que podrían estar representando casi lo mismo, teniendo en cuenta tanto el estudio de Mordukhovich y colaboradores como las directrices de la OMS.

Tanto la reducción en el parámetro PNN50 como en HF representan notoriamente una reducción en la actividad vagal o de la modulación del sistema parasimpático sobre el corazón. La alteración del equilibrio en las dos ramas del SNA

(representado hasta cierto grado en el parámetro LF/HF) y como tal, la reducción de la VFC trae consigo un aumento del riesgo de eventos cardiovasculares. Se podría decir que la fisiopatología de este mecanismo apunta hacia inestabilidad eléctrica miocárdica, arritmias cardiacas y eventos isquémicos pero esta hipótesis todavía necesita más investigación. Según Zanobetti y colaboradores⁽⁷²⁾, la contaminación atmosférica (por PM_{2.5} y carbón negro, este último está incluido en la composición química del PM_{2.5}) se ha asociado a depresión del segmento ST y alternancias de la onda T en personas con enfermedad coronaria o con vulnerabilidad cardiovascular a la contaminación atmosférica.

Las investigaciones también afirman que el “tono parasimpático” ejerce un efecto protector sobre el corazón. En un trabajo de revisión de Brack y colaboradores⁽⁷³⁾, se resalta que la estimulación vagal sobre el corazón tiene un efecto anti-arrítmico contra la generación inducida o espontánea de arritmias ventriculares. Además, señalan que los mecanismos subyacentes no han sido completamente caracterizados ni entendidos.

Es pertinente decir que en Latinoamérica no hay muchos estudios de este tipo que permitieran comparar los resultados que aquí se describen. Sin embargo se encontró uno realizado en México por Vallejo y colaboradores⁽⁵⁹⁾ cuyos resultados arrojaron una asociación negativa significativa entre la exposición aguda personal a PM_{2.5} y el parámetro pNN50.

Por otra parte, en un estudio realizado por He y colaboradores⁽⁵⁸⁾, que tiene algunas similitudes con este estudio en cuanto a criterios de inclusión pero realizado en otro tipo de población y con alrededor de la mitad del tamaño de muestra, se encontró reducciones significativas estadísticamente en los parámetros de VFC. Las reducciones fueron en los parámetros HF, LF y SDNN. Hay que resaltar que en cuanto a la medición del desenlace y de la exposición de interés ellos utilizaron una mejor caracterización de los mismos, ya que se hizo una medición simultánea del PM_{2.5} y del registro electrocardiográfico durante 24 horas de forma personal.

Asimismo, el método de análisis empleado para la exposición de interés fue por promedios móviles de 1 a 6 horas antes de evaluar la VFC. En cambio, en este estudio se realizó una medición de 24 a 48 horas del material particulado intradomiciliario o promedios de 6 días de recolección de material particulado extradomiciliario y subsecuente a ello se realizó la medición de la VFC, que fue analizada en un período de tiempo de 5 minutos. Una limitación del presente estudio fue la no simultaneidad en la mayoría de los casos de la medición del

desenlace y la exposición de interés. Sin embargo, algunas de las mediciones si fueron simultáneas.

En el estudio de He y colaboradores⁽⁵⁸⁾, se evaluó la asociación entre PM_{2.5} y la VFC en el corto plazo y se encontró asociación. Otro estudio realizado por Fan y colaboradores⁽⁷⁴⁾ también evaluó esta asociación a corto plazo en adultos sanos con mediciones personales de las variables de interés. Se encontró una asociación inversamente proporcional consistente entre el PM_{2.5} y el parámetro SDNN. Además, ellos sugieren que la exposición aguda pueda alterar la VFC sólo por un corto período de tiempo. La gran limitación de este estudio fue también un tamaño de muestra muy pequeño (n=11).

Según la literatura, la contaminación atmosférica tiene un efecto perjudicial en la salud humana, siendo los efectos cardiorrespiratorios los más observados y es necesario entender que en el caso de la VFC la alteración o disfunción base del SNA no sólo está dada por el material particulado sino también por otros contaminantes atmosféricos. En un estudio de Jia y colaboradores⁽⁷⁵⁾, también en adultos sanos, en el cual se midió PM_{2.5} extradomiciliario y otros contaminantes atmosféricos se buscó establecer la asociación entre las concentraciones de Ozono y los índices en el dominio de las frecuencias (HF,LF y LF/HF) ajustando por los demás contaminantes. Se encontró una asociación significativa entre el aumento en la concentración del Ozono y la disminución del parámetro HF. En los otros índices las asociaciones fueron marginales. Una gran limitación estadística de dicho estudio fue un tamaño de muestra de tan sólo 20 personas.

La mayor cantidad de estudios realizados en cuanto a la asociación entre PM_{2.5} y VFC han sido focalizados hacia personas con enfermedades cardiovasculares subyacentes como enfermedad coronaria, HTA, post-IAM y son pocos los estudios realizados con adultos sanos. Entre las fortalezas y particularidades de este estudio que es bueno discutir como parte de una posible extrapolación de los resultados a otras poblaciones, se debe considerar en primer lugar que se realizó un estudio en población adulta, con edad igual o superior a 40 años, relativamente sana, sin antecedente de enfermedad cardiovascular sintomática, en 2 sectores específicos de una ciudad intermedia colombiana.

Entre las limitaciones del estudio se encuentran: 1. Inicialmente se había planteado seleccionar una muestra aleatoria de participantes para realizar un monitoreo personal durante 8 a 10 horas que permitiera reducir la probabilidad de clasificación incorrecta de la exposición, pero por costos y logística no fue factible. Inclusive lo ideal habría sido que a las 200 participantes se les hubiera realizado una medición personal durante al menos 24 horas; 2. No se realizó medición

simultánea de las variables de interés por motivos de logística y tiempo; 3. No se midió otros contaminantes atmosféricos importantes como los gaseosos que pueden causar confusión residual en los resultados; 4. En los casos de los parámetros LF/HF y pNN50 de la VFC fueron transformados sin tener una transformación potencial factible para normalizar los datos. A partir de ello, ¿son válidas las inferencias con los mismos en los modelos finales significativos?

Con respecto a la última limitación, se puede decir que, de acuerdo al análisis gráfico inicial de los parámetros, estos no seguían una distribución normal. No obstante, cuanto se aplicó una prueba de hipótesis para tratar de determinar qué tipo de transformación (o forma funcional) podría lograr un mejor ajuste de la distribución, se encontró que la logarítmica resultaba apropiada para 4 (SDNN, RMSSD, HF, LF) de los 6 parámetros, mientras que para los 2 restantes dicha transformación resultó en alguna mejoría de la distribución, razón por la cual se optó por mantenerla para la totalidad de los parámetros.

Se asume entonces que la presunción de normalidad en la distribución de las variables de desenlace (parámetros de la VFC) es importante en la estimación, sin embargo, se debe anotar que es bien conocido que los estimadores (coeficientes de regresión) son consistentes en presencia de desviaciones de dicha presunción, especialmente en situaciones como en el análisis actual, en las que el tamaño de muestra no es una limitación. Por otra parte, el error estándar (y por ende los intervalos de confianza) se subestiman en presencia de una distribución que difiera de la normal. Esto significa que para el caso particular de los 2 parámetros en cuestión el análisis de regresión podría sobrestimar su significancia estadística.

Finalmente es importante agregar que dada la correlación (agregación) de los participantes en función de sus lugares de residencia, en el análisis se implementó estimadores de varianza robusta que en últimas procuran restituir la variación, contrarrestando en parte cualquier subestimación introducida por la violación de la presunción de normalidad.

9. CONCLUSIONES

- Con base en los resultados del estudio se puede decir que si existe asociación entre los altos niveles de $PM_{2.5}$ intra o extradomiciliario y la disminución de la variabilidad de la frecuencia cardiaca.
- No se encontró diferencia en las medias de los parámetros de la variabilidad de la frecuencia cardiaca de los residentes de dos sectores de la ciudad de Bucaramanga con diferentes niveles históricos de concentración de $PM_{2.5}$.
- Se evidenció concordancia en el sector con niveles históricos de PM_{10} altos de presentar mayores concentraciones de material particulado $PM_{2.5}$ extradomiciliario, pero menores niveles de material particulado $PM_{2.5}$ intradomiciliario. Caso contrario ocurrió en el sector con niveles históricos de PM_{10} bajos, ya que este presentó menores concentraciones de material particulado $PM_{2.5}$ extradomiciliario, pero mayores niveles de material particulado $PM_{2.5}$ intradomiciliario.
- La medición de la exposición realizada en este estudio puede describirse mejor como una exposición a mediano plazo, dado la ventana de tiempo que fue ingresada en los análisis estadísticos.

10. RECOMENDACIONES

- Para tratar de establecer un mejor modelo, es necesario tratar de realizar la medición de todos los posibles contaminantes atmosféricos que puedan causar un efecto sobre la VFC, de tal manera que se pueda explicar mejor el efecto de la contaminación atmosférica sobre la VFC.
- Para buscar compensar los costos de hacer mediciones de contaminación atmosférica de forma personal y VFC, se podría llevar a cabo un estudio en un numero de sujetos relativamente pequeño, pero realizándoles medidas repetidas o durante el tiempo y para lo cual existe métodos estadísticos apropiados para el análisis.

CITAS BIBLIOGRÁFICAS

1. OMS. WHAT IS THE ENVIRONMENT IN THE CONTEXT OF HEALTH? [Internet]. 2001. Available from: http://www.who.int/quantifying_ehimpacts/publications/preventingdisease2.pdf
2. Arbex MA, Santos UDP, Martins LC, Hilário P, Saldiva N, Alberto L, et al. Air pollution and the respiratory system. *J Bras Pneumol*. 2012;38(5):643–55.
3. Künzli N, Perez L. Evidence based public health - the example of air pollution. *Swiss Med Wkly*. 2009 May 2;139(17-18):242–50.
4. Carceller X. El material particulado atmosférico. Congreso Nacional de Medio Ambiente. Cumbre de desarrollo Sostenible. [Internet]. conama8.org. [cited 2013 Mar 4]. Available from: http://www.conama8.org/modulodocumentos/documentos/AEs/AE9/AE9_doc_XavierQuerol.pdf
5. Miller MR, Shaw CA, Langrish JP. From particles to patients: oxidative stress and the cardiovascular effects of air pollution. *Futur cardiol*. 2012;8(4):577–602.
6. Samoli E, Peng R, Ramsay T, Pipikou M, Touloumi G, Dominici F, et al. Acute effects of ambient particulate matter on mortality in Europe and North America: results from the APHENA study. *Environ Health Perspect*. 2008 Nov;116(11):1480–6.
7. Sun Q, Hong X, Wold LE. Cardiovascular effects of ambient particulate air pollution exposure. *Circulation*. 2011;121(25):2755–65.
8. Fierro M. Particulate matter [Internet]. 2001. p. 1–11. Available from: http://www.airinforow.org/pdf/Particulate_Matter.pdf
9. Miller, K., Siscovick, D., Sheppard, L., Shepherd, K., Sullivan, J., Anderson G. Long-term exposure to air pollution and incidence of cardiovascular events in women. *N Engl J Med* , 356, 447-458. 2007;356.
10. Riojas-rodríguez H, C M, Holguin F, González-hermosillo A, Romieu I. Uso de la variabilidad de la frecuencia cardiaca como marcador de los efectos cardiovasculares asociados con la contaminación del aire. *Salud Publica Mex*. 2006;48(4):348–57.
11. La Rovere MT, Pinna GD, Maestri R, Mortara A, Capomolla S, Febo O, et al. Short-Term Heart Rate Variability Strongly Predicts Sudden Cardiac Death in Chronic Heart Failure Patients. *Circulation*. 2003 Jan 13;107(4):565–70.
12. Task Force of The European Society of Cardiology and The North American, Society of Pacing and Electrophysiology G. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Eur Heart J*. 1996;17:354–81.
13. Rueda O, Mendoza T, Vargas L, Zambrano N, Mendoza A. Variabilidad de la frecuencia cardiaca como variable pronóstica de morbi-mortalidad en la fase aguda (intra-hospitalaria) del infarto del miocardio. *Rev Medica Sanitas*.

- 2009;12(3):36–53.
14. Pieters N, Plusquin M, Cox B, Kicinski M, Vangronsveld J, Nawrot TS. An epidemiological appraisal of the association between heart rate variability and particulate air pollution: a meta-analysis. *Heart*. 2012 Aug;98(15):1127–35.
 15. OMS. Air Pollution [Internet]. Available from: http://www.who.int/topics/air_pollution/en/
 16. OMS. Calidad del aire y salud [Internet]. 2011. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs313/es/index.html>
 17. Sbarato V, Basan R, Manzo P, Ortega JE, Campos M, Salort MR. Análisis y Caracterización del Material Particulado. Córdoba, Argentina. Córdoba; 1997.
 18. García Lozada HM. Evaluación del riesgo por emisiones de partículas en fuentes estacionarias de combustión. Estudio de caso: Bogotá. 1a Edición. Bogotá: Editorial Universidad Nacional de Colombia; 2009. 3-7 p.
 19. OMS. Guías de calidad del aire de la OMS relativas al material particulado, el ozono, el dióxido de nitrógeno y el dióxido de azufre. Actualización mundial 2005. Ginebra: Ediciones de la OMS; 2005. p. 4–25.
 20. World Health Organization. Health impacts of indoor air pollution [Internet]. Available from: http://www.who.int/indoorair/health_impacts/en/
 21. Pope C a, Bates D V, Raizenne ME. Health effects of particulate air pollution: time for reassessment? *Environ Health Perspect*. 1995 May;103(5):472–80.
 22. Gowers AM, Cullinan P, Ayres JG, Anderson HR, Strachan DP, Holgate ST, et al. Does outdoor air pollution induce new cases of asthma? Biological plausibility and evidence; a review. *Respirology*. 2012 Aug;17(6):887–98.
 23. Gauderman W, Avol E, Gilliland F, Vora H, Duncan T, Kiros B, et al. The effect of air pollution on Lung development from 10 to 18 years of age. *N Engl J Med*. 2004;351(11):1057–68.
 24. Biggeri A, Bellini P, Terracine B. Metanalysis of the italian studies on short-term effects of air pollution. *Epidemiol Prev*. 2001;2 suppl:1–71.
 25. Hystad P, Demers P a, Johnson KC, Carpiano RM, Brauer M. Long-term Residential Exposure to Air Pollution and Lung Cancer Risk. *Epidemiology*. 2013 May 14;24(2):762–72.
 26. Brook RD. Cardiovascular effects of air pollution. *Clin Sci (Lond)*. 2008 Sep;115(6):175–87.
 27. Peters A, Dockery DW, Muller JE, Mittleman MA. Increased Particulate Air Pollution and the Triggering of Myocardial Infarction. *Circulation*. 2001 Jun 12;103(23):2810–5.
 28. Bhaskaran K, Hajat S, Armstrong B, Haines A, Herrett E, Wilkinson P, et al. The effects of hourly differences in air pollution on the risk of myocardial infarction: case crossover analysis of the MINAP database. *BMJ*. 2011;343(d5531):1–11.
 29. Mannocci A, Lojodice B, Boccia A, La Torre G. Systematic review of the literature regarding the risk of mortality, cancer and cardiovascular diseases in professional drivers. *Ig Sanita Pubbl*. 2013;69(2):155–70.

30. Anderson HR, Atkinson RW, Bremner S a., Marston L. Particulate air pollution and hospital admissions for cardiorespiratory diseases: are the elderly at greater risk? *Eur Respir J*. 2003 May 1;21(Supplement 40):39S – 46s.
31. Levy J, Diez D, Dou Y, Barr C, Dominici F. A meta-analysis and multisite time-series analysis of the differential toxicity of major fine particulate matter constituents. *Am J Epidemiol*. 2012;175(11):1091–9.
32. Rodríguez L, Rey J, Herrera, AB et al. Prevalencia de síntomas respiratorios indicativos de asma y asociación con contaminación atmosférica en preescolares de Bucaramanga, Colombia. *Biomédica*. 2010;30:15–22.
33. Rodríguez- Villamizar L, Castro-ortiz H, Rey-serrano JJ. The effects of air pollution on respiratory health in susceptible populations : a multilevel study in Bucaramanga , Colombia Efectos de la contaminación atmosférica en la salud respiratoria de población susceptible : un estudio multinivel en Bucaramanga ,. *Cad Saúde Pública*. 2012;28(4):749–57.
34. Cesaroni G, Badaloni C, Gariazzo C, Stafoggia M, Sozzi R, Davoli M, et al. Long-term exposure to urban air pollution and mortality in a cohort of more than a million adults in Rome. *Environ Health Perspect*. 2013 Mar;121(3):324–31.
35. Chen R, Kan H, Chen B, Huang W, Bai Z, Song G, et al. Association of particulate air pollution with daily mortality: the China Air Pollution and Health Effects Study. *Am J Epidemiol*. 2012;175(11):1173–81.
36. 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 Respir Crit Care Med*. 2006 Mar 15;173(6):667–72.
37. Pope CA, Burnett RT, Thurston GD, Thun MJ, Calle EE, Krewski 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.
38. OMS. Guías de calidad del aire actualización mundial. 2005.
39. Cifuentes LA, Krupnick AJ, Ryan RO, Toman MA. *Urban Air Quality and Human Health in Latin America and the Caribbean*. Washington D.C.; 2005.
40. Romieu I, Gouveia N, Cifuentes L, De Leon A, Junger W, Vera J, et al. Multicity study of air pollution and mortality in Latin America (the ESCALA study). *Res Rep Heal Eff Inst*. 2012;171:5–86.
41. Martínez E, Quiroz C, Daniels F, Montoya A. *Contaminación atmosférica y efectos sobre la salud de la población*. Medellín; 2007.
42. Larsen B. Colombia. *COST OF ENVIRONMENTAL DAMAGE, A Socio-Economic and Environmental Health Risk Assessment*. 2004.
43. Pope 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 Dec 5;114(23):2443–8.
44. Brook RD, Rajagopalan S, Pope CA, Brook JR, Bhatnagar A, Diez-Roux A V, et al. Particulate matter air pollution and cardiovascular disease: An update to the scientific statement from the American Heart Association.

- Circulation. 2010 Jun 1;121(21):2331–78.
45. Madrigano J, Kloog I, Goldberg R, Coull B a, Mittleman M a, Schwartz J. Long-term exposure to PM_{2.5} and incidence of acute myocardial infarction. *Environ Health Perspect*. 2013 Feb;121(2):192–6.
 46. Branz Nogueira J. Air pollution and cardiovascular disease. *Rev Port Cardiol*. 2009;28(6):715–33.
 47. Liotta D, Del Río M. Sistema Cardiovascular. Anatomía fisiología fisiopatología. Buenos Aires; 1995. 1-41 p.
 48. Barret K, et al. Sistema nervioso autónomo. *Ganong fisiología médica*. 23rd ed. 2010. p. 261–71.
 49. Saadia D. Disfunción Autonómica. [Internet]. Buenos Aires; p. 1–16. Available from: http://www.revistachilenadeepilepsia.cl/revistas/revista_a4_1_marzo2003/a4_1_tr_disfunsion.pdf
 50. Mathias CJ. Pathophysiology of cardiac autonomic disorders. In: Malik M, editor. *Clinical guide to cardiac autonomic test*. 1st ed. The Netherlands: Kluwer Academic Publishers; 1998. p. 29–45.
 51. Marques Vanderle LC, Pastre CM, Hoshi R, Dias de Carvalho T, Fernandes de Godoy M. Basic notions of heart rate variability and its clinical applicability. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2009;24(2):205–17.
 52. Hartikainen JE, Tahvanainen KU, Kuusla TA. Short term measurement of heart rate variability. In: Malik M, editor. *Clinical guide to cardiac autonomic test*. 1st ed. The Netherlands; 1998. p. 149–76.
 53. Schroeder E. Repeatability of Heart Rate variability measures. *J Electrocardiol*. 2004;37(3):1–7.
 54. Hedman AE, Malik M. Long-term measurement of heart rate variability. In: Malik M, editor. *Clinical guide to cardiac autonomic test*. 1st ed. The Netherlands: Kluwer Academic Publishers; 1998. p. 194–238.
 55. Lauer MS. Autonomic function and prognosis. *Cleve Clin J Med*. 2009 Apr;76 Suppl 2:S18–22.
 56. Liao D, Creason J, Shy C, Williams R, Watts R, Zweidinger R. Daily variation of particulate air pollution and poor cardiac autonomic control in the elderly. *Environ Health Perspect*. 1999 Jul;107(7):521–5.
 57. Riediker M, Cascio WE, Griggs TR, Herbst MC, Bromberg P a, Neas L, et al. Particulate matter exposure in cars is associated with cardiovascular effects in healthy young men. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004 Apr 15;169(8):934–40.
 58. He F, Shaffer M, Li X, Rodríguez-Colon S, Wolbretteb D, Williams R, et al. Individual-level PM_{2.5} exposure and the time course of impaired heart rate variability: the APACR Study. *J Expo Sci Environ Epidemiol*. 2011;21:65–73.
 59. Vallejo M, Ruiz S, Hermosillo AG, Borja-Aburto VH, Cárdenas M. Ambient fine particles modify heart rate variability in young healthy adults. *J Expo Sci Environ Epidemiol*. 2006;16(2):125–30.
 60. Wu S, Deng F, Niu J, Huang Q, Liu Y, Guo X. Association of heart rate variability in taxi drivers with marked changes in particulate air pollution in

- Beijing in 2008. *Environ Health Perspect*. 2010 Jan;118(1):87–91.
61. Chuang K-J, Chan C-C, Su T-C, Lee C-T, Tang C-S. The effect of urban air pollution on inflammation, oxidative stress, coagulation, and autonomic dysfunction in young adults. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007 Aug 15;176(4):370–6.
 62. Luttmann-Gibson H, Suh HH, Coull B a, Dockery DW, Sarnat SE, Schwartz J, et al. Short-term effects of air pollution on heart rate variability in senior adults in Steubenville, Ohio. *J Occup Environ Med*. 2006 Aug;48(8):780–8.
 63. Chuang K-J, Chan C-C, Su T-C, Lin L-Y, Lee C-T. Associations between particulate sulfate and organic carbon exposures and heart rate variability in patients with or at risk for cardiovascular diseases. *J Occup Environ Med*. 2007 Jun;49(6):610–7.
 64. Guerra JIE. Estrés oxidativo , enfermedades y tratamientos antioxidantes. *An Med Interna*. 2001;18(6):326–35.
 65. Rhoden CR, Wellenius G a, Ghelfi E, Lawrence J, González-Flecha B. PM-induced cardiac oxidative stress and dysfunction are mediated by autonomic stimulation. *Biochim Biophys Acta*. 2005 Oct 10;1725(3):305–13.
 66. Schwartz J, Park SK, O'Neill MS, Vokonas PS, Sparrow D, Weiss S, et al. Glutathione-S-transferase M1, obesity, statins, and autonomic effects of particles: gene-by-drug-by-environment interaction. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005 Dec 15;172(12):1529–33.
 67. Franchini M, Mannucci PM. Thrombogenicity and cardiovascular effects of ambient air pollution. *Blood*. 2011 Sep 1;118(9):2405–12.
 68. Jutel M, Blaser K, Akdis C a. Histamine in chronic allergic responses. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2005 Jan;15(1):1–8.
 69. Saldiva PHN, Clarke RW, Coull B a, Stearns RC, Lawrence J, Murthy GGK, et al. Lung inflammation induced by concentrated ambient air particles is related to particle composition. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002 Jun 15;165(12):1610–7.
 70. Oyarzún M. Contaminación aérea y sus efectos en la salud. *Rev Chil enfermedades Respir*. 2010;26:16–25.
 71. Mordukhovich I, Coull B, Kloog I, Koutrakis P, Vokonas P, Schwartz J. Exposure to sub-chronic and long-term particulate air pollution and heart rate variability in an elderly cohort: the Normative Aging Study. *Environ Heal. Environmental Health*; 2015;14(1):87.
 72. Zanobetti A, Gold DR, Stone PH, Suh HH, Schwartz J, Coull B a, et al. Reduction in heart rate variability with traffic and air pollution in patients with coronary artery disease. *Environ Health Perspect*. 2010 Mar;118(3):324–30.
 73. Brack KE, Winter J, Ng GA. Mechanisms underlying the autonomic modulation of ventricular fibrillation initiation - Tentative prophylactic properties of vagus nerve stimulation on malignant arrhythmias in heart failure. *Heart Fail Rev*. 2013;18(4):389–408.
 74. Fan ZT, Meng Q, Weisel C, Laumbach R, Ohman-Strickland P, Shalat S, et al. Acute exposure to elevated PM2.5 generated by traffic and cardiopulmonary health effects in healthy older adults. *J Expo Sci Environ*

- Epidemiol. Nature Publishing Group; 2009;19(5):525–33.
75. Jia X, Song X, Shima M, Tamura K, Deng F, Guo X. Acute effect of ambient ozone on heart rate variability in healthy elderly subjects. *J Expo Sci Environ Epidemiol.* Nature Publishing Group; 2011;21(5):541–7.

BIBLIOGRAFIA

BARRET, Kim E. *et al.* Sistema nervioso autónomo. Ganong fisiología médica. 23rd ed. México: McGraw-Hill Companies, Inc., 2010. p. 261–71.

BROOK, Robert D. *et al.* Particulate matter air pollution and cardiovascular disease. An update to the scientific statement from the American Heart Association. In: *Circulation*. Vol. 121, No 21 (Jun, 2010); p. 2331–78.

GUERRA, Erejalde JI. Estrés oxidativo, enfermedades y tratamientos antioxidantes. En: *Anales de Medicina Interna*. Vol. 18, No 6 (2001); p.326–35.

HARTIKAINEN, Juha. *et al.* Short term measurement of heart rate variability. In: Malik M, editor. *Clinical guide to cardiac autonomic test*. 1st ed. The Netherlands: Kluwer Academic Publishers; 1998. p. 149–76.

HEDMAN, Antti E and MALIK, Marek. Long-term measurement of heart rate variability. In: Malik M, editor. *Clinical guide to cardiac autonomic test*. 1st ed. The Netherlands: Kluwer Academic Publishers; 1998. p. 194–238.

HE, Fan. *et al.* Individual-level PM_{2.5} exposure and the time course of impaired heart rate variability: the APACR Study. In: *Journal of exposure science & environmental epidemiology*. Vol. 21 (2011); p. 65–73.

MILLER, Mark R. *et al.* From particles to patients: oxidative stress and the cardiovascular effects of air pollution. In: *Future cardiology*. Vol. 8, No 4 (2012); p. 577–602

ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD (OMS). Guías de calidad del aire de la OMS relativas al material particulado, el ozono, el dióxido de nitrógeno y el dióxido de azufre. Actualización mundial 2005. Ginebra: Ediciones de la OMS; 2005. p. 4–25.

ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD. *Publicado en inglés por la Oficina Regional de Europa de la OMS bajo el título OMS Guías de calidad del aire Actualización Mundial 2005*. Informe de la reunión del grupo de trabajo. Alemania; 2005. p. 1-34.

PIETERS, Nicky. *et al.* An epidemiological appraisal of the association between heart rate variability and particulate air pollution: a meta-analysis. In: *Heart*. Vol. 98, No 15 (Aug, 2012); p.1127–35.

RIOJAS-RODRÍGUEZ, Horacio. *et al.* Uso de la variabilidad de la frecuencia cardiaca como marcador de los efectos cardiovasculares asociados con la contaminación del aire. En: *Salud Pública de México*. Vol. 48, No 4 (Jul-Ago. 2006); p. 348–57.

TASK FORCE OF THE EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY AND THE NORTH AMERICAN, SOCIETY OF PACING AND ELECTROPHYSIOLOGY. American Heart Association Inc. European Society of Cardiology. In: *Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use*. En: *European Heart Journal*. Vol 17 (Mar, 1996); p. 354–81.

VANDERLEI, Luis C. *et al.* Basic notions of heart rate variability and its clinical applicability. In: *Brazilian Journal Of Cardiovascular Surgery*. Vol. 24, No 2 (May, 2009); p. 205–17.

ANEXOS

Anexo A. Consentimiento informado (Fuente: Proyecto PCAPA)

PROYECTO

Efecto de la exposición extra- e intra-domiciliaria a contaminación por material particulado con diámetros aerodinámicos menores de 2.5 micras en los niveles de presión arterial de 24 horas y de aterosclerosis subclínica en población adulta residente en Bucaramanga

CONSENTIMIENTO INFORMADO INDIVIDUAL

Lea cuidadosamente esta información sobre el estudio. Siéntase en completa libertad de preguntar al personal del estudio todo aquello que no entienda. Cuando haya comprendido la información y si decide continuar su participación, deberá firmar este documento, del que usted recibirá un original firmado.

El Grupo de Cardiología Preventiva de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Autónoma de Bucaramanga (UNAB) y el Grupo de Investigaciones en Ingeniería Sanitaria y Ambiental de la Universidad Pontificia Bolivariana (UPB), realizarán una investigación para poder conocer cuáles son los niveles de contaminación (debida a contaminantes muy pequeños que pueden llegar al interior de los pulmones) tanto al exterior como al interior de las viviendas de dos sectores de la ciudad de Bucaramanga. Esta investigación nos ayudará a establecer si dichos niveles de contaminación están por encima de las normas ambientales establecidas por el gobierno y si tienen algún efecto nocivo sobre la salud de la población, específicamente, si aquellas personas que viven en sectores con niveles más altos de contaminación tienen mayores cifras de presión arterial y/o un mayor riesgo de enfermedades del corazón. Para este estudio se espera que participen 500 personas mayores de 40 años, no fumadoras, cuya participación es absolutamente voluntaria y no afectará de ninguna forma su atención médica.

¿POR QUÉ FUE USTED ELEGIDO PARA PARTICIPAR EN ESTE ESTUDIO?

Porque usted pertenece a un grupo de personas mayores de 40 años, no fumadoras, que residen en sectores de la ciudad de Bucaramanga cercanos a un equipo de medición de contaminación atmosférica perteneciente a la red de la Corporación Autónoma Regional para la Defensa de la Meseta de Bucaramanga (CDMB). La información recolectada por estos equipos durante los últimos años nos ha permitido identificar aquellos sectores con niveles de contaminación baja y alta (no necesariamente por encima de las normas establecidas).

¿COMO SERÁ SU PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO?

Su participación en el estudio requiere de los siguientes procedimientos, que usted podrá libremente aceptar o rechazar:

Realizaremos una primera visita a su casa, en la que le haremos algunas preguntas acerca de las condiciones de su vivienda, su estilo de vida y de antecedentes de enfermedades suyas y de su familia. Posteriormente, instalaremos, en un área de su casa (sala o comedor), un equipo pequeño que medirá el nivel de contaminación. Este equipo funciona como una bomba que succiona aire del ambiente de su casa y acumula contaminantes durante un día completo en un filtro. Paralelamente les solicitaremos a algunas de las personas, que seleccionaremos al azar, que porten durante 8-10 horas una bomba para medir contaminación a donde quiera que se desplacen. Este equipo consta de una bomba como la descrita antes, que se cuelga a nivel de la cintura (por ejemplo, al cinturón) y de un tubo plástico, flexible y delgado conectado a ella y a un muestreador metálico pequeño que se cuelga en la camisa del participante. El equipo opera automáticamente, con baterías, succionando aire de los lugares donde el participante esté durante el tiempo de registro. Al finalizar dicho tiempo la bomba se apaga y el participante puede retirarla.

El segundo día volveremos a su casa para recoger el filtro usado y colocar uno nuevo en la bomba de contaminación ubicada en su casa. En esta misma ocasión, recogeremos la bomba de contaminación que usted portó el día anterior (si fue seleccionado para esto), le colocaremos un equipo que le medirá automáticamente la presión arterial en uno de sus brazos cada media hora durante un día completo y le daremos instrucciones para su adecuado uso. Es posible que al inflarse automáticamente el brazalete de este equipo usted sienta alguna incomodidad, sin embargo, esta molestia será similar a la de una toma de presión arterial hecha en un consultorio por un médico.

Finalmente, el tercer día retornaremos a su casa para recoger la bomba medidora de contaminación y el equipo de medición de presión arterial. En esta ocasión, le invitaremos a participar de dos actividades adicionales que nos permitirán conocer mejor su riesgo de enfermedades del corazón: Para la primera actividad, lo invitaremos a asistir al salón comunal o centro de salud de su barrio para medirle su peso, su talla y sus circunferencias de cintura y cadera, le tomaremos una muestra de sangre (debe asistir en ayunas) para medir sus niveles de azúcar, colesterol y triglicéridos, y le realizaremos un examen de su ritmo cardiaco (similar a la toma de un electrocardiograma). Para la segunda actividad, lo invitaremos a realizarse una ecografía de su cuello que nos permitirá saber el estado de sus arterias. Nosotros programaremos su cita y usted deberá desplazarse a las instalaciones de Radiólogos Especializados de Bucaramanga en la Clínica Carlos Ardilla Lulle.

La bomba de contaminación que le solicitaremos portar si es seleccionado podría incomodarle en la medida que al realizar la succión produzca algo de ruido, pero por lo demás es segura y trabaja automáticamente. Por otra parte, las muestras de sangre serán tomadas por personal calificado, con equipos desechables. Es posible que durante la toma de sangre sienta un leve dolor, le aparezca un morado en el área del pinchazo o presente escaso sangrado, en cuyo caso se hará compresión para detenerlo. El procedimiento para la

evaluación de ritmo cardiaco, como en el caso de la toma de un electrocardiograma convencional, no implica riesgo para su salud. Finalmente, en el caso de la ecografía, es decir, del examen que nos permitirá tener una imagen de sus arterias, esta prueba no requiere preparación de su parte, la administración de medicamentos o pinchazos, ni causa algún tipo de dolor.

Entre 6 meses y 1 año después de las primeras visitas lo contactaremos nuevamente para repetir las mediciones de presión arterial (durante un día) y de contaminantes en su casa. Tenga en cuenta que usted recibirá los resultados de los exámenes que se le practiquen durante el estudio y recibirá orientación sobre las medidas que debe tomar en caso de anormalidad, específicamente, de la necesidad de atender a una consulta con el médico de su institución prestadora de servicios de salud.

Cualquier pregunta posterior con respecto a este estudio la puede dirigir al Dr. Víctor Mauricio Herrera Galindo, quien es el investigador principal y quien pertenece a la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Autónoma de Bucaramanga (teléfono: 6781080 / celular: 3012885773) y/o al Comité de Ética de Investigación de la misma universidad.

GARANTÍAS PARA SU PARTICIPACIÓN

La información se mantendrá bajo estricta confidencialidad y no se utilizará su nombre o cualquier otra información que pueda identificarlo personalmente.

Los procedimientos y exámenes que se le practiquen en este estudio no tendrán costo. Ni usted, ni otra persona involucrada en el estudio, recibirá beneficios sociales, políticos, económicos o laborales, como pago por su participación.

Su participación es completamente voluntaria y tiene el derecho de retirarse en cualquier momento del estudio si usted así lo desea.

ACEPTACIÓN

He leído y entendido la información contenida en este documento. Todas las preguntas que tenía relacionadas con el estudio me fueron explicadas. Entiendo que puedo rehusarme a participar en el momento que desee y que recibiré un original de este consentimiento firmado y fechado.

Yo, _____, de manera voluntaria dispongo ser incluido(a) en el estudio **“Efecto de la exposición extra- e intra-domiciliaria a contaminación por material particulado con diámetros aerodinámicos menores de 2.5 micras en los niveles de presión arterial de 24 horas y de aterosclerosis subclínica en población general residente en Bucaramanga”**.

Nota: La Resolución 008430/93 del Ministerio de Salud Nacional exige escribir el nombre del participante, su firma o huella digital y su identificación personal. Requiere también la firma de dos testigos con su nombre, dirección, fecha de la firma y parentesco con el participante.

Participante		
Nombre:		
Cédula No.		
Expedida en:		
Municipio de residencia:		
Dirección:		
Teléfono:		
<hr style="width: 50%; margin: auto;"/> Firma		Huella índice derecho

Nota: La Resolución 008430/93 del Ministerio de Salud Nacional exige escribir el nombre del participante, su firma o huella digital y su identificación personal. Requiere también la firma de dos testigos con su nombre, dirección, fecha de la firma y parentesco con el participante.

Testigo 1	
Nombre:	
Cédula No.	
Expedida en:	
Municipio de residencia:	
Dirección:	
Teléfono:	
Parentesco:	
<hr style="width: 50%; margin: auto;"/> Firma	

Testigo 2	
Nombre:	
Cédula No.	
Expedida en:	
Municipio de residencia:	
Dirección:	
Teléfono:	
Parentesco:	
<hr style="width: 60%; margin: 0 auto;"/> Firma	

Reservado para el investigador que brinda el consentimiento

En nombre del estudio **“Efecto de la exposición extra- e intra-domiciliaria a contaminación por material particulado con diámetros aerodinámicos menores de 2.5 micras en los niveles de presión arterial de 24 horas y de aterosclerosis subclínica en población general residente en Bucaramanga”**, me comprometo a guardar la identidad de _____ como participante y acepto su derecho a conocer el resultado de todas las pruebas realizadas y a retirarse del estudio a su voluntad en cualquier momento.

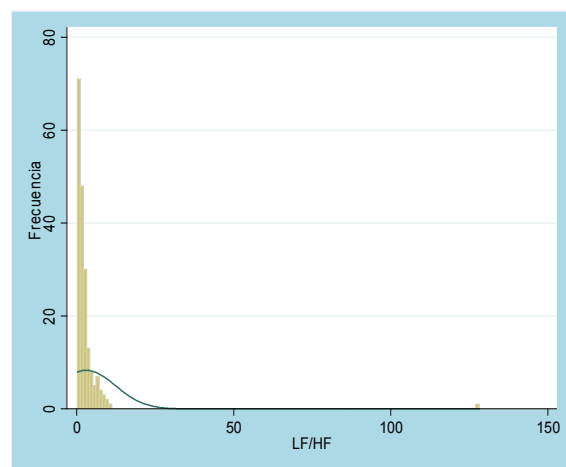
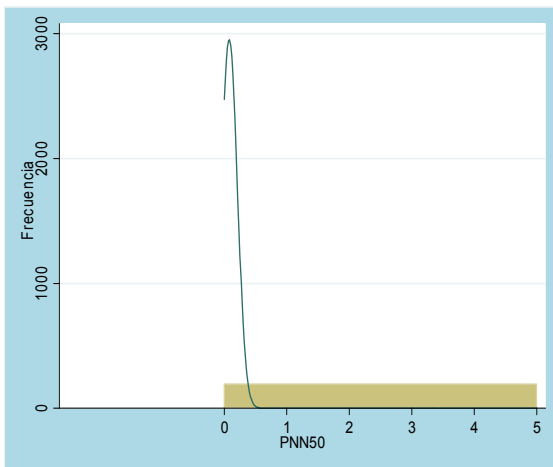
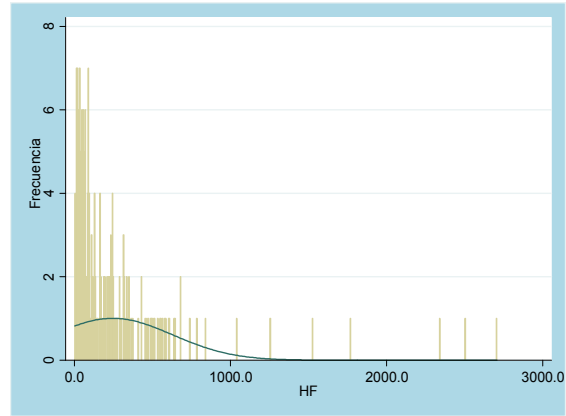
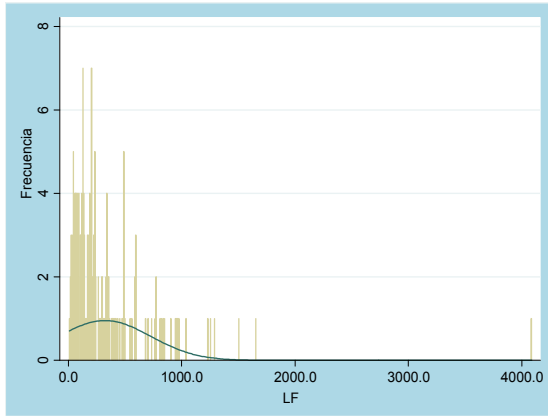
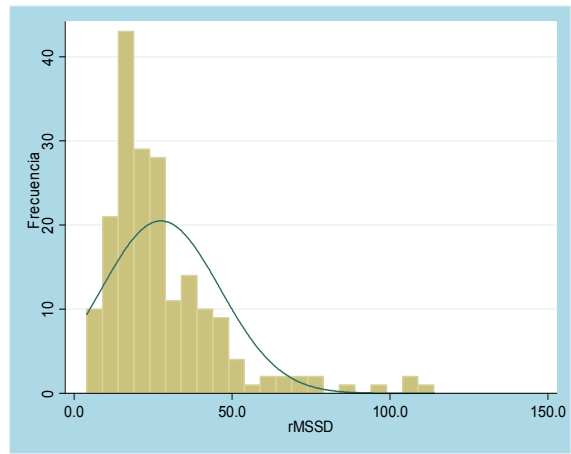
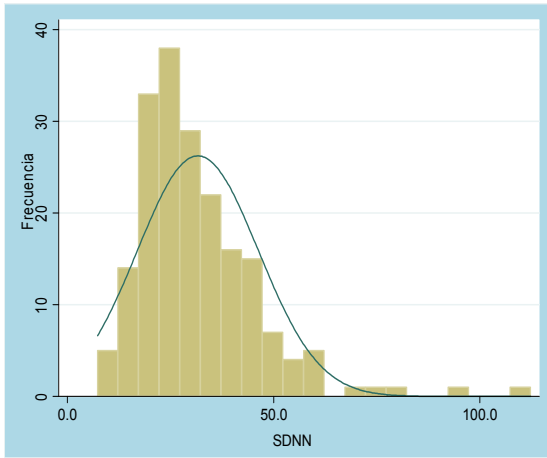
Por el estudio	
Nombre:	
Cédula No.	
<hr style="width: 60%; margin: 0 auto;"/> Firma <hr style="width: 10%; margin: 0 auto;"/> dd mm aa	

Grupo de Cardiología Preventiva - Facultad de Ciencias de la Salud UNAB
Calle 157 N° 19-55 El Bosque, Floridablanca
Teléfono: 6781080

Anexo B. Formato de recolección de la información

Código													
Exposición extra- e intra-domiciliaria a material particulado PM2.5 y función autonómica cardiovascular en población adulta de Bucaramanga (Estudio PM2.5-VFC)													
IDENTIFICACION													
1. Fecha de entrevista:		dd	mm	año	2. Fecha de nacimiento								
3. Edad _____ años		4. Sexo: Fem.		dd	mm								
		Masc.		año	5. Dirección:								
7. Ocupación: _____		6. Teléfonos: _____											
INFORMACIÓN DURANTE TOMA DE LA VFC													
8. A continuación se relaciona variables de importancia al momento de hacer el monitoreo electrocardiográfico:													
No.	Variable	5 minutos antes	fin procedimiento	Promedio									
1	Temperatura ambiental												
2	Frecuencia cardiaca												
3	Presión arterial												
4	Frecuencia respiratoria												
5	Humedad Relativa												
9. Horas de ayuno: _____ hrs													
10. Toma muestra (sangre): SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>		11. Medidas antropométricas:											
		Peso _____ Kg		IMC: _____									
		Talla _____ Mts											
INFORMACION DE ANTECEDENTES													
12. Medicamentos de uso frecuente:													
Medicamento	SI	NO											
Colinérgicos (neogitgina, carbacol, pilocarpina...)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>											
Anticolinérgicos(buscapina, flavoxato, b-ipratropio...)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>											
Adrenérgicos(clonidina, salbutamol, terbutalina)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>											
Antiadrenérgicos(prazosin, ergolamina, metoprolol...)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>											
18. Antecedente de diabetes: SI <input type="checkbox"/> tiempo: _____ años NO <input type="checkbox"/>													
19. Glicemia en ayunas: _____ mg/dL													
INFORMACION DEL AMBIENTE													
20. A continuación se relaciona las variables del ambiente (de la semana de medición de la VFC)													
Precipitación: _____ mm		Humedad relativa: _____ %											
PM2.5: Extradomiciliario: _____ µg/m ³		Intradomiciliario: _____ µg/m ³											
21. Uso de solventes durante monitoreo de PM2.5 intradomiciliario: SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>													
22. Uso de insecticidas durante monitoreo de PM2.5 intradomiciliario: SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>													
INFORMACIÓN DE LA VFC													
23. A continuación se relacionan los parámetros de VFC tomados del monitoreo electrocardiográfico (software WINCPRS)													
Medidas en el dominio del tiempo <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr><td style="width: 50%;">SDNN</td><td style="width: 50%;"></td></tr> <tr><td>rMSSD</td><td></td></tr> <tr><td>pNN50</td><td></td></tr> </table>	SDNN		rMSSD		pNN50		Medidas en el dominio de la frecuencia <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr><td style="width: 50%;">LF</td><td style="width: 50%;"></td></tr> <tr><td>HF</td><td></td></tr> <tr><td>LF/HF</td><td></td></tr> </table>	LF		HF		LF/HF	
SDNN													
rMSSD													
pNN50													
LF													
HF													
LF/HF													

Anexo C. Análisis gráfico de la distribución y datos atípicos de la variable dependiente (6 componentes)



Anexo D. Evaluación de la transformación potencial para normalización de los componentes de la variable dependiente

Transformati on	formul a	chi 2(2)	P(chi 2)
cubi c	sdnn^3	.	0.000
square	sdnn^2	.	0.000
i denti ty	sdnn	62.68	0.000
square root	sqrt(sdnn)	20.38	0.000
log	log(sdnn)	3.24	0.198
1/(square root)	1/sqrt(sdnn)	29.49	0.000
i nverse	1/sdnn	72.09	0.000
1/square	1/(sdnn^2)	.	0.000
1/cubi c	1/(sdnn^3)	.	0.000

Transformati on	formul a	chi 2(2)	P(chi 2)
cubi c	rmssd^3	.	0.000
square	rmssd^2	.	0.000
i denti ty	rmssd	71.28	0.000
square root	sqrt(rmssd)	29.59	0.000
log	log(rmssd)	1.11	0.574
1/(square root)	1/sqrt(rmssd)	25.80	0.000
i nverse	1/rmssd	.	0.000
1/square	1/(rmssd^2)	.	0.000
1/cubi c	1/(rmssd^3)	.	0.000

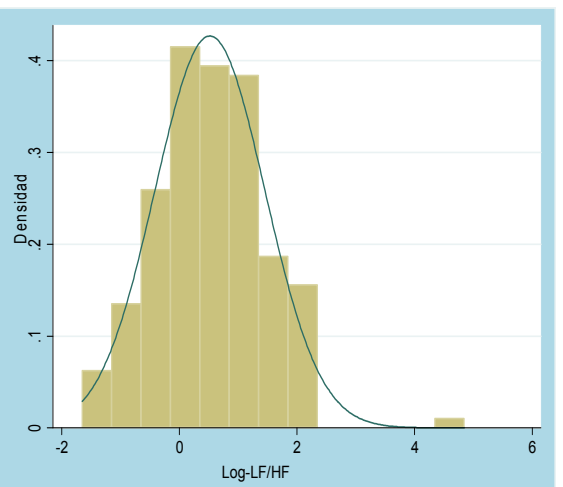
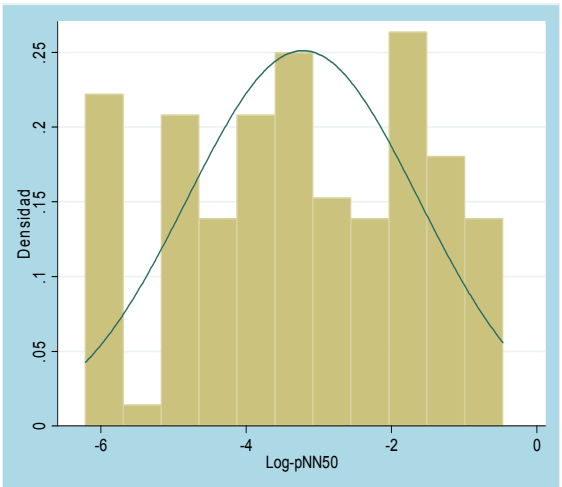
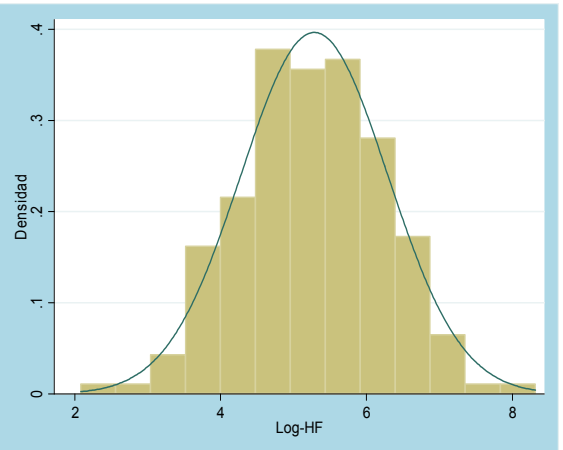
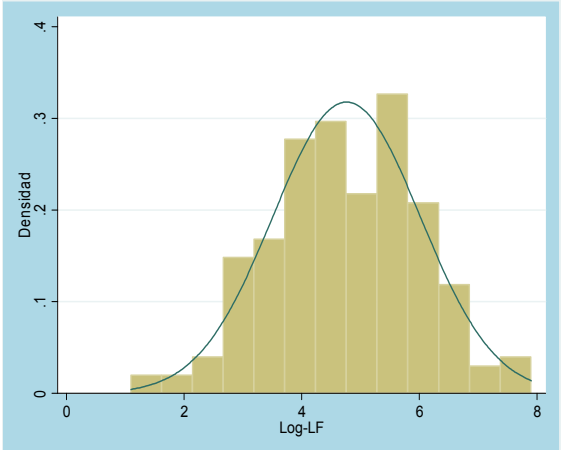
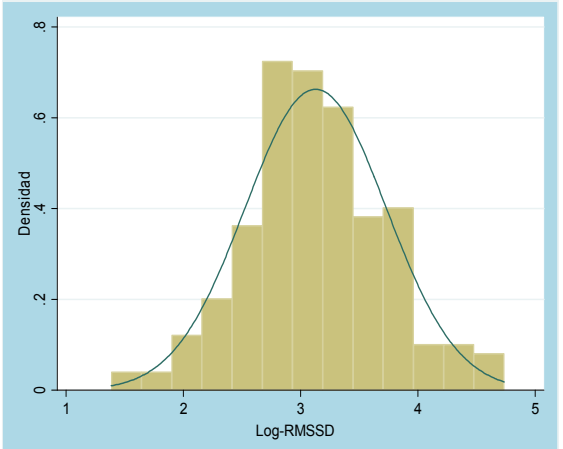
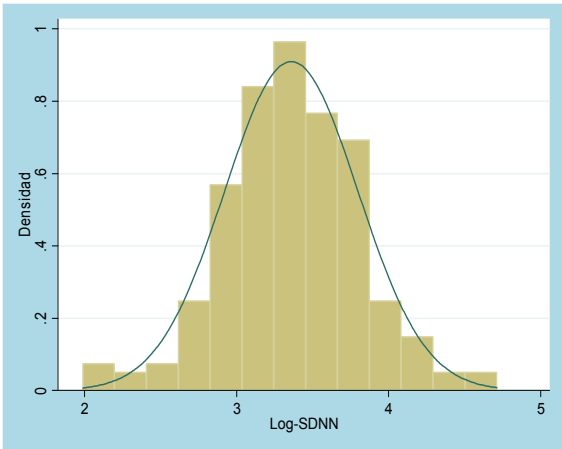
Transformati on	formul a	chi 2(2)	P(chi 2)
cubi c	lf^3	.	0.000
square	lf^2	.	0.000
i denti ty	lf	.	0.000
square root	sqrt(lf)	58.51	0.000
log	log(lf)	0.44	0.801
1/(square root)	1/sqrt(lf)	73.47	0.000
i nverse	1/lf	.	0.000
1/square	1/(lf^2)	.	0.000
1/cubi c	1/(lf^3)	.	0.000

Transformati on	formul a	chi 2(2)	P(chi 2)
cubi c	hf^3	.	0.000
square	hf^2	.	0.000
i denti ty	hf	.	0.000
square root	sqrt(hf)	60.40	0.000
log	log(hf)	0.32	0.851
1/(square root)	1/sqrt(hf)	.	0.000
i nverse	1/hf	.	0.000
1/square	1/(hf^2)	.	0.000
1/cubi c	1/(hf^3)	.	0.000

Transformati on	formul a	chi 2(2)	P(chi 2)
cubi c	PNN50^3	.	0.000
square	PNN50^2	.	0.000
i denti ty	PNN50	73.47	0.000
square root	sqrt(PNN50)	23.47	0.000
log	log(PNN50)	.	.
1/(square root)	1/sqrt(PNN50)	.	.
i nverse	1/PNN50	.	.
1/square	1/(PNN50^2)	.	.
1/cubi c	1/(PNN50^3)	.	.

Transformati on	formul a	chi 2(2)	P(chi 2)
cubi c	LfHF2^3	.	0.000
square	LfHF2^2	.	0.000
i denti ty	LfHF2	.	0.000
square root	sqrt(LfHF2)	.	0.000
log	log(LfHF2)	11.52	0.003
1/(square root)	1/sqrt(LfHF2)	26.27	0.000
i nverse	1/LfHF2	.	0.000
1/square	1/(LfHF2^2)	.	0.000
1/cubi c	1/(LfHF2^3)	.	0.000

Anexo E. Análisis gráfico de la distribución con la variable dependiente transformada (6 componentes)



Anexo F. Tablas del modelamiento con regresión lineal para la evaluación de la asociación entre exposición a PM_{2.5} a corto o largo plazo y los parámetros de VFC

Tabla I. Modelos de regresión lineal para la evaluación de la asociación entre exposición a PM_{2.5} a corto plazo y el parámetro SDNN

Variable	Modelo Crudo*	Modelo mínimamente ajustado	Modelo de efectos principales	Modelo Final [†]
PM _{2.5} Intradomiciliario (por 1 µg/m ³)	0,00037 [-0,00401 0,00474]	0,00022 [-0,00436 0,00481]	0,00091 [-0,00293 0,00475]	0,00091 [-0,00293 0,00475]
PM _{2.5} Extradomiciliario (por 1 µg/m ³)	-0,00057 [-0,00203 0,00090]	-0,00023 [-0,00324 0,00277]		
Edad		-0,00853 [-0,01466 -0,0024]	-0,01317 [-0,02020 -0,00614]	-0,01317 [-0,02020 -0,00614]
Sexo		0,09590 [-0,07336 0,26515]	0,11999 [-0,02734 0,26734]	0,11999 [-0,02734 0,26734]
Interacción entre PM _{2.5} intra y extradomiciliario		-0,00001 [-0,00014 0,00011]		
PAS			0,00693 [0,00074 0,01312]	0,00693 [0,00074 0,01312]
PAD			-0,01071 [-0,02093 -0,00050]	-0,01071 [-0,02093 -0,00050]
FC			-0,01953 [-0,02635 -0,01270]	-0,01953 [-0,02635 -0,01270]
FR			-0,02157 [-0,03655 -0,00658]	-0,02157 [-0,03655 -0,00658]

Cada celda presenta el coeficiente de regresión lineal (β) y su intervalo de confianza del 95% (IC95%). *Modelo estimado independientemente para PM_{2.5} intra o extradomiciliario y el logaritmo del parámetro. [†]Coeficiente de correlación múltiple (R^2) = 0,29.

Tabla II. Modelos de regresión lineal para la evaluación de la asociación entre exposición a PM_{2.5} a corto plazo y el parámetro RMSSD

Variable	Modelo Crudo*	Modelo mínimamente ajustado	Modelo de efectos principales	Modelo Final [†]
PM _{2.5} Intradomiciliario (por 1 µg/m ³)	0,00047 [-0,00554 0,00647]	0,00309 [-0,00330 0,00950]		
PM _{2.5} Extradomiciliario (por 1 µg/m ³)	0,00053 [-0,00039 0,00145]	0,00354 [-0,00072 0,00780]	0,00113 [0,00033 0,00194]	0,00113 [0,00033 0,00194]
Edad		-0,01250 [-0,02249 -0,00250]	-0,01966 [-0,02846 -0,01087]	-0,01966 [-0,02846 -0,01087]

Sexo		0,16147 [-0,01734 0,34027]	0,19848 [0,03346 0,36349]	0,19848 [0,03346 0,36349]
Interacción entre PM _{2.5} intra y extradomiciliario		-0,00014 [-0,00033 0,00005]		
PAS			0,01030 [0,00198 0,01863]	0,01030 [0,00198 0,01863]
PAD			-0,01458 [-0,02772 -0,00143]	-0,01458 [-0,02772 -0,00143]
FC			-0,03899 [-0,04413 -0,03385]	-0,03899 [-0,04413 -0,03385]

Cada celda presenta el coeficiente de regresión lineal (β) y su intervalo de confianza del 95% (IC95%). *Modelo estimado independientemente para PM_{2.5} intra o extradomiciliario y el logaritmo del parámetro. †Coeficiente de correlación múltiple (R^2) = 0,41.

Tabla III. Modelos de regresión lineal para la evaluación de la asociación entre exposición a PM_{2.5} a corto plazo y el parámetro LF

Variable	Modelo Crudo*	Modelo mínimamente ajustado	Modelo de efectos principales	Modelo Final†
PM _{2.5} Intradomiciliario (por 1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$)	0,00083 [-0,01169 0,01335]	0,00590 [-0,00605 0,01786]	0,00368 [-0,00647 0,01383]	0,00368 [-0,00647 0,01383]
PM _{2.5} Extradomiciliario (por 1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$)	-0,00186 [-0,00455 0,00083]	0,00418 [-0,00425 0,01261]		
Edad		-0,03565 [-0,05480 -0,01650]	-0,04644 [-0,06482 -0,02805]	-0,04644 [-0,06482 -0,02805]
Sexo		0,57222 [0,19814 0,94630]	0,59890 [0,20269 0,99511]	0,59890 [0,20269 0,99511]
Interacción entre PM _{2.5} intra y extradomiciliario		-0,00027 [-0,00064 0,00009]		
PAS			0,01950 [0,00330 0,03569]	0,01950 [0,00330 0,03569]
PAD			-0,02685 [-0,05342 -0,00027]	-0,02685 [-0,05342 -0,00027]
FC			-0,06504 [-0,08281 -0,04726]	-0,06504 [-0,08281 -0,04726]
FR			-0,05004 [-0,08916 -0,01092]	-0,05004 [-0,08916 -0,01092]
Glicemia			-0,00420 [-0,00963 0,00123]	-0,00420 [-0,00963 0,00123]

Cada celda presenta el coeficiente de regresión lineal (β) y su intervalo de confianza del 95% (IC95%). *Modelo estimado independientemente para PM_{2.5} intra o extradomiciliario y el logaritmo del parámetro. †Coeficiente de correlación múltiple (R^2) = 0,41.

Tabla IV. Modelos de regresión lineal para la evaluación de la asociación entre exposición a PM_{2.5} a corto plazo y el parámetro HF

Variable	Modelo Crudo*	Modelo mínimamente ajustado	Modelo de efectos principales	Modelo Final [†]
PM _{2.5} Intradomiciliario (por 1 µg/m ³)	0,00043 [-0,00960 0,01047]	-0,00723 [-0,01480 0,00034]		
PM _{2.5} Extradomiciliario (por 1 µg/m ³)	-0,00226 [-0,00427 -0,00024]	-0,00672 [-0,01294 -0,00051]	-0,00158 [-0,00299 -0,00016]	-0,00158 [-0,00299 -0,00016]
Edad		-0,02934 [-0,04255 -0,01613]	-0,03433 [-0,05141 -0,01724]	-0,03433 [-0,05141 -0,01724]
Sexo		-0,02817 [-0,39713 0,34079]	0,01514 [-0,31579 0,34607]	0,01514 [-0,31579 0,34607]
Interacción entre PM _{2.5} intra y extradomiciliario		0,00023 [-0,00008 0,00054]		
PAS			0,01021 [-0,00371 0,02412]	0,01021 [-0,00371 0,02412]
PAD			-0,01824 [-0,04205 0,00557]	-0,01824 [-0,04205 0,00557]
FC			-0,03442 [-0,05235 -0,01650]	-0,03442 [-0,05235 -0,01650]
Temperatura ambiental			0,01968 [-0,04600 0,08536]	0,01968 [-0,04600 0,08536]
Ocupación			0,00105 [-0,00230 0,00439]	0,00105 [-0,00230 0,00439]

Cada celda presenta el coeficiente de regresión lineal (β) y su intervalo de confianza del 95% (IC95%). *Modelo estimado independientemente para PM_{2.5} intra o extradomiciliario y el logaritmo del parámetro. [†]Coeficiente de correlación múltiple (R^2) = 0,20.

Tabla V. Modelos de regresión lineal para la evaluación de la asociación entre exposición a PM_{2.5} a corto plazo y el parámetro pNN50

Variable	Modelo Crudo*	Modelo mínimamente ajustado	Modelo de efectos principales	Modelo Final [†]
PM _{2.5} Intradomiciliario (por 1 µg/m ³)	-0,00223 [-0,01999 0,01552]	0,02434 [0,00456 0,04412]	0,01856 [-0,00019 0,03730]	0,01543 [-0,00310 0,03396]
PM _{2.5} Extradomiciliario (por 1 µg/m ³)	-0,00469 [-0,00991 0,00053]	0,02334 [0,00972 0,03697]	0,01322 [-0,00008 0,02651]	0,04069 [0,01522 0,06616]
Edad		-0,0402126 [-0,06677 -0,01366]	-0,04941 [-0,07319 -0,02563]	-0,04558 [-0,06841 -0,02275]
Sexo		0,07568 [-0,47284 0,62420]	0,39362 [-0,31349 1,10072]	0,46523 [-0,25317 1,18363]
Interacción entre		-0,00121	-0,00070	-0,00061

PM _{2.5} intra y extradomiciliario		[-0,00174 -0,00068]	[-0,00128 -0,00011]	[-0,00119 -0,00003]
FC			-0,08330 [-0,11382 -0,05279]	-0,08236 [-0,11357 -0,05115]
Uso de Insecticidas			-0,91062 [-1,51275 -0,30849]	-0,70564 [-1,33064 -0,08064]
Actividad física				0,84222 [0,10673 1,57772]
Interacción entre PM _{2.5} extradomiciliario y actividad física				-0,03087 [-0,05565 -0,00610]

Cada celda presenta el coeficiente de regresión lineal (β) y su intervalo de confianza del 95% (IC95%). *Modelo estimado independientemente para PM_{2.5} intra o extradomiciliario y el logaritmo del parámetro. †Coeficiente de correlación múltiple (R^2) = 0,30.

Tabla VI. Modelos de regresión lineal para la evaluación de la asociación entre exposición a PM_{2.5} a corto plazo y el parámetro LF/HF

Variable	Modelo Crudo*	Modelo mínimamente ajustado	Modelo de efectos principales	Modelo Final†
PM _{2.5} Intradomiciliario (por 1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$)	-0,00040 [-0,00972 0,00893]	-0,01314 [-0,02313 -0,00315]	-0,01151 [-0,01971 -0,00331]	-0,01151 [-0,01971 -0,00331]
PM _{2.5} Extradomiciliario (por 1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$)	-0,00040 [-0,00173 0,00094]	-0,01090 [-0,01674 -0,00507]	-0,00920 [-0,01267 -0,00574]	-0,00920 [-0,01267 -0,00574]
Edad		0,00631 [-0,00832 0,02094]	0,00639 [-0,00789 0,02068]	0,00639 [-0,00789 0,02068]
Sexo		-0,60039 [-0,91436 -0,28642]	-0,67191 [-1,03763 -0,30619]	-0,67191 [-1,03763 -0,30619]
Interacción entre PM _{2.5} intra y extradomiciliario		0,00050 [0,00025 0,00076]	0,00040 [0,00023 0,00056]	0,00040 [0,00023 0,00056]
FC			0,03316 [0,02018 0,04614]	0,03316 [0,02018 0,04614]

Cada celda presenta el coeficiente de regresión lineal (β) y su intervalo de confianza del 95% (IC95%). *Modelo estimado independientemente para PM_{2.5} intra o extradomiciliario y el logaritmo del parámetro. †Coeficiente de correlación múltiple (R^2) = 0,19.

Tabla VII. Modelos de regresión lineal para la evaluación de la asociación entre exposición a PM_{2.5} a largo plazo y el parámetro SDNN

Variable	Modelo Crudo*	Modelo mínimamente ajustado	Modelo de efectos principales	Modelo Final†
PM _{2.5} Extradomiciliario	-0,00146 [-0,00611 0,00319]	-0,00206 [-0,00630 0,00218]	-0,00019 [-0,00343 0,00306]	0,05236 [0,00106 0,10366]

(por 1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$)				
Edad		-0,00872 [-0,01509 -0,00235]	-0,01329 [-0,02046 -0,00611]	-0,01290 [-0,02048 -0,00531]
Sexo		0,09876 [-0,06682 0,26434]	0,11591 [-0,031994 0,26382]	0,11162 [-0,03183 0,25508]
PAS			0,00681 [0,00120 0,01242]	0,00725 [0,00151 0,01298]
PAD			-0,01076 [-0,02109 -0,00042]	-0,01099 [-0,02132 -0,00066]
FC			-0,01939 [-0,02610 -0,01269]	-0,01962 [-0,02664 -0,01260]
FR			-0,02127 [-0,03837 -0,00416]	-0,02092 [-0,03793 -0,00392]
Temperatura ambiental				0,08781 [-0,00478 0,18040]
Interacción entre $\text{PM}_{2.5}$ extradomiciliario y temperatura ambiental				-0,00220 [-0,00432 -0,00008]

Cada celda presenta el coeficiente de regresión lineal (β) y su intervalo de confianza del 95% (IC95%). *Modelo estimado sólo para $\text{PM}_{2.5}$ extradomiciliario y el logaritmo del parámetro. †Coeficiente de correlación múltiple (R^2) = 0,29.

Tabla VIII. Modelos de regresión lineal para la evaluación de la asociación entre exposición a $\text{PM}_{2.5}$ a largo plazo y el parámetro RMSSD

Variable	Modelo Crudo*	Modelo mínimamente ajustado	Modelo de efectos principales	Modelo Final†
$\text{PM}_{2.5}$ Extradomiciliario (por 1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$)	-0,00037 [-0,0081 0,00732]	-0,00126 [-0,00924 0,00672]	0,00076 [-0,00558 0,00711]	0,12424 [0,06075 0,18772]
Edad		-0,01252 [-0,02278 -0,00227]	-0,02002 [-0,02887 -0,01118]	-0,01962 [-0,02854 -0,01069]
Sexo		0,16333 [-0,01565 0,34232]	0,22767 [0,08101 0,37434]	0,23492 [0,09743 0,37241]
PAS			0,010287 [0,00211 0,01847]	0,01119 [0,00284 0,01955]
PAD			-0,01472 [-0,02755 -0,00188]	-0,01526 [-0,02845 -0,00207]
FC			-0,03806 [-0,04311 -0,03300]	-0,03806 [-0,04372 -0,03240]
Antecedente de índice tabáquico			-0,24012 [-0,49623 0,01599]	-0,25365 [-0,48747 -0,01983]
Riesgo moderado				
Riesgo intenso			0,62608 [-0,19741 1,44957]	0,64598 [-0,16714 1,45910]
Alto riesgo			-0,27837 [-0,43002 -0,12671]	-0,29372 [-0,44174 -0,14570]
Temperatura				0,15131

ambiental				[0,05046 0,25215]
Interacción entre PM _{2,5} extradomiciliario y temperatura ambiental				-0,00509 [-0,00766 -0,00253]

Cada celda presenta el coeficiente de regresión lineal (β) y su intervalo de confianza del 95% (IC95%). *Modelo estimado sólo para PM_{2,5} extradomiciliario y el logaritmo del parámetro. †Coeficiente de correlación múltiple (R^2) = 0,44.

Tabla IX. Modelos de regresión lineal para la evaluación de la asociación entre exposición a PM_{2,5} a largo plazo y el parámetro LF

Variable	Modelo Crudo*	Modelo mínimamente ajustado	Modelo de efectos principales	Modelo Final†
PM _{2,5} Extradomiciliario (por 1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$)	-0,00357 [-0,01761 0,01046]	-0,00628 [-0,02069 0,00813]	-0,00074 [-0,01031 0,00884]	0,02719 [0,00356 0,05082]
Edad		-0,03619 [-0,05648 -0,01591]	-0,04657 [-0,06741 -0,02574]	-0,04456 [-0,06465 -0,02448]
Sexo		0,58476 [0,21401 0,95551]	0,57741 [0,23442 0,92039]	0,57122 [0,22221 0,92023]
PAS			0,01875 [0,00046 0,03705]	0,02019 [0,00221 0,03817]
PAD			-0,02571 [-0,05392 0,00251]	-0,02667 [-0,05449 0,00114]
FC			-0,065878 [-0,07731 -0,05445]	-0,06564 [-0,07764 -0,05364]
FR			-0,04681 [-0,08830 -0,00532]	-0,04038 [-0,08304 0,00228]
Glicemia			-0,00354 [-0,00705 -0,00004]	-0,00388 [-0,00736 -0,00040]
Uso de solventes			-0,22874 [-0,57511 0,11763]	-0,22503 [-0,56011 0,11004]
Actividad física				0,93019 [0,15727 1,70311]
Interacción entre PM _{2,5} extradomiciliario y actividad física				-0,03643 [-0,06304 -0,00981]

Cada celda presenta el coeficiente de regresión lineal (β) y su intervalo de confianza del 95% (IC95%). *Modelo estimado sólo para PM_{2,5} extradomiciliario y el logaritmo del parámetro. †Coeficiente de correlación múltiple (R^2) = 0,44.

Tabla X. Modelos de regresión lineal para la evaluación de la asociación entre exposición a PM_{2,5} a largo plazo y el parámetro HF

Variable	Modelo Crudo*	Modelo mínimamente ajustado	Modelo de efectos principales	Modelo Final†
PM _{2,5}	-0,00554	-0,00714	-0,00481	-0,00481

Extradomiciliario (por 1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$)	[-0,01553 0,00444]	[-0,01651 0,00223]	[-0,01168 0,00205]	[-0,01168 0,00205]
Edad		-0,02966 [-0,04405 -0,01526]	-0,03780 [-0,05644 -0,01917]	-0,03780 [-0,05644 -0,01917]
Sexo		-0,01585 [-0,37420 0,34251]	0,00030 [-0,31293 0,31353]	0,00030 [-0,31293 0,31353]
PAS			0,01271 [-0,00124 0,02666]	0,01271 [-0,00124 0,02666]
PAD			-0,02011 [-0,04168 0,00146]	-0,02011 [-0,04168 0,00146]
FC			-0,03259 [-0,04930 -0,01588]	-0,03259 [-0,04930 -0,01588]
FR			-0,04303 [-0,08657 0,00052]	-0,04303 [-0,08657 0,00052]
Temperatura ambiental			0,03300 [-0,07726 0,14327]	0,03300 [-0,07726 0,14327]

Cada celda presenta el coeficiente de regresión lineal (β) y su intervalo de confianza del 95% (IC95%). *Modelo estimado sólo para $\text{PM}_{2.5}$ extradomiciliario y el logaritmo del parámetro. †Coeficiente de correlación múltiple (R^2) = 0,22.

Tabla XI. Modelos de regresión lineal para la evaluación de la asociación entre exposición a $\text{PM}_{2.5}$ a largo plazo y el parámetro pNN50

Variable	Modelo Crudo*	Modelo mínimamente ajustado	Modelo de efectos principales	Modelo Final†
$\text{PM}_{2.5}$ Extradomiciliario (por 1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$)	-0,00324 [-0,02663 0,02015]	-0,00690 [-0,03028 0,01649]	-0,00126 [-0,01606 0,01353]	0,04055 [-0,00609 0,08720]
Edad		-0,04033 [-0,06855 -0,01211]	-0,04325 [-0,06974 -0,01677]	-0,03965 [-0,06574 -0,01356]
Sexo		0,10764 [-0,45041 0,66570]	0,67201 [-0,02379 1,36781]	0,77469 [0,06728 1,48209]
FC			-0,07849 [-0,11219 -0,04480]	-0,07820 [-0,11020 -0,04620]
Uso de Insecticidas			-0,94306 [-1,55147 -0,33466]	-0,88355 [-1,34774 -0,41936]
Ocupación			0,00528 [-0,00160 0,01216]	0,00572 [-0,00134 0,01278]
Temperatura ambiental			0,06285 [-0,09348 0,21918]	0,01254 [-0,16908 0,19416]
Actividad física				1,53729 [0,26226 2,81231]
Interacción entre $\text{PM}_{2.5}$ extradomicil iario y actividad física				-0,05383 [-0,10379 -0,00387]

Cada celda presenta el coeficiente de regresión lineal (β) y su intervalo de confianza del 95% (IC95%). *Modelo estimado sólo para $\text{PM}_{2.5}$ extradomiciliario y el logaritmo del parámetro. †Coeficiente de correlación múltiple (R^2) = 0,32.

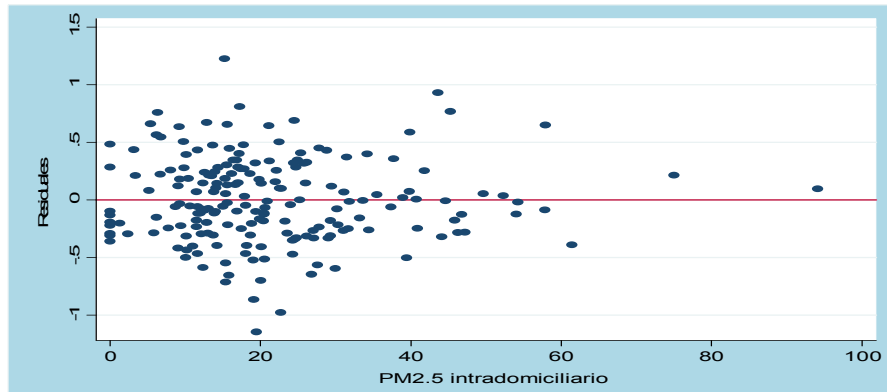
Tabla XII. Modelos de regresión lineal para la evaluación de la asociación entre exposición a PM_{2.5} a largo plazo y el parámetro LF/HF

Variable	Modelo Crudo*	Modelo mínimamente ajustado	Modelo de efectos principales	Modelo Final†
PM _{2.5} Extradomiciliario (por 1 µg/m ³)	-0,00198 [-0,00969 0,00574]	-0,00086 [-0,00940 0,00768]	-0,00320 [-0,01048 0,00409]	-0,02334 [-0,04404 -0,00264]
Edad		0,00654 [-0,00876 0,02183]	0,00601 [-0,00910 0,02113]	0,00317 [-0,01169 0,01802]
Sexo		-0,60061 [-0,89962 -0,30160]	-0,63625 [-0,98046 -0,29203]	-0,67445 [-1,01176 -0,33713]
FC			0,03488 [0,02167 0,04809]	0,03429 [0,02157 0,04702]
Uso de solventes			0,27485 [-0,02025 0,56994]	0,29416 [0,00546 0,58286]
Actividad física				-0,91814 [-1,67120 -0,16509]
Interacción entre PM _{2.5} extradomicilio y actividad física				0,02758 [0,00401 0,05114]

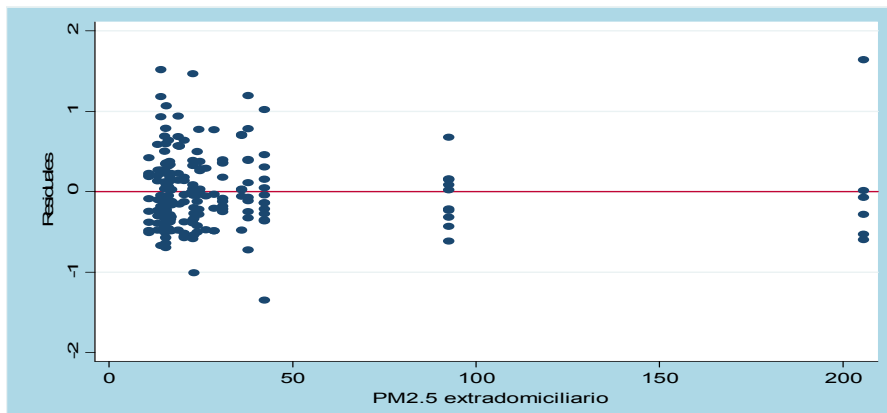
Cada celda presenta el coeficiente de regresión lineal (β) y su intervalo de confianza del 95% (IC95%). *Modelo estimado sólo para PM_{2.5}extradomiciliario y el logaritmo del parámetro. †Coeficiente de correlación múltiple (R^2) = 0,22.

Anexo G. Evaluación de la forma funcional de la variable independiente de interés en el contexto del modelo de efectos principales

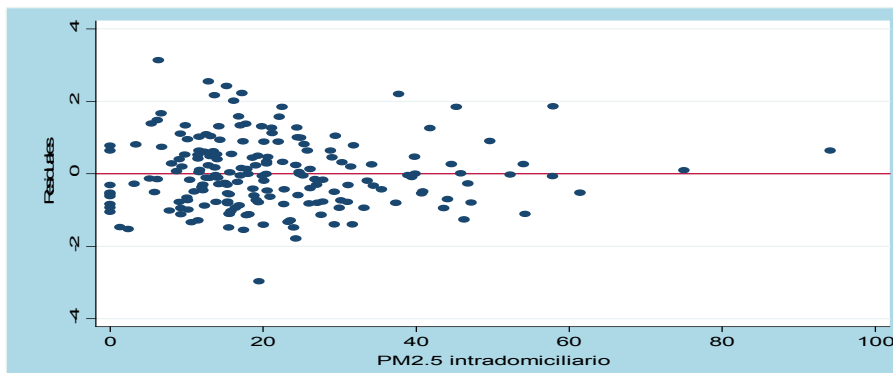
1. PM_{2.5}-SDNN (corto plazo)



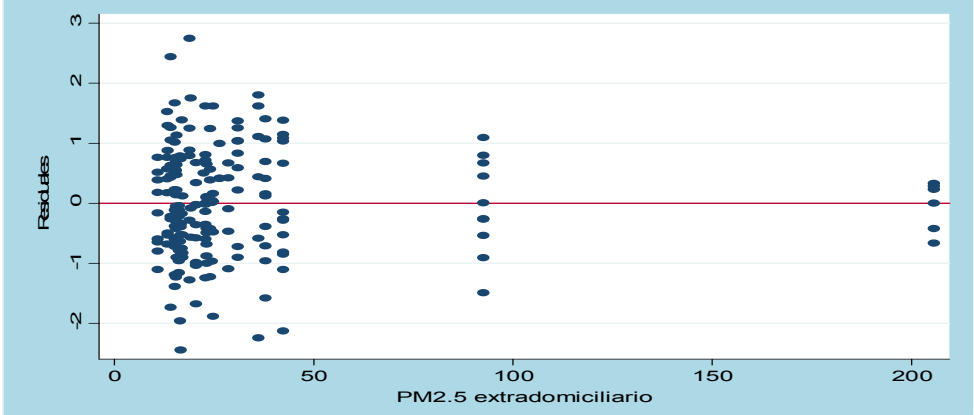
2. PM_{2.5}-RMSSD (corto plazo)



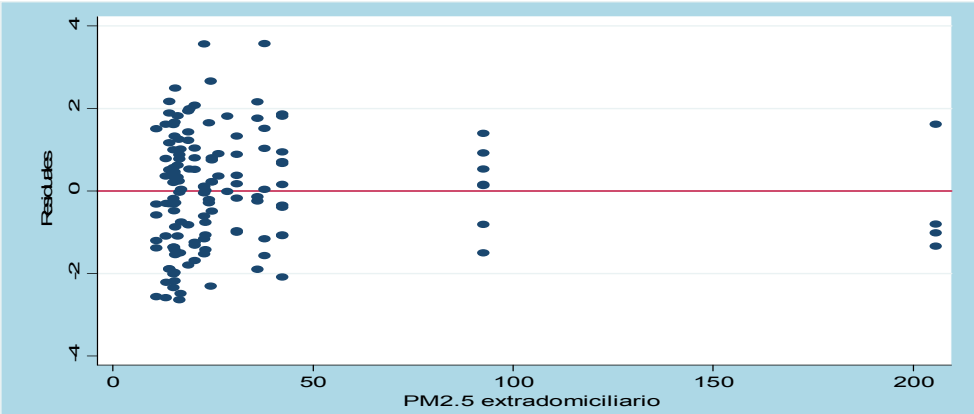
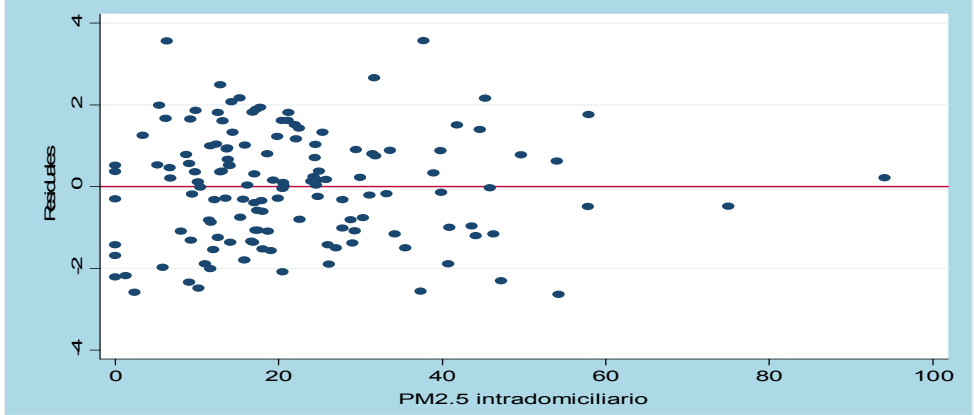
3. PM_{2.5}-LF (corto plazo)



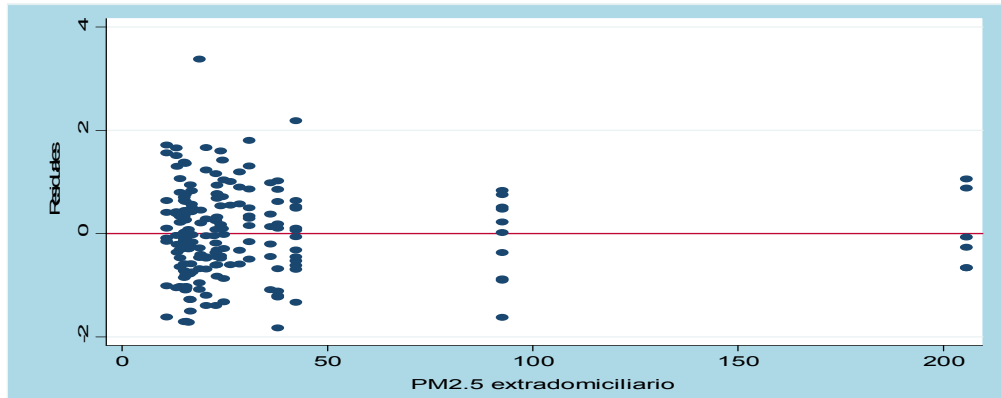
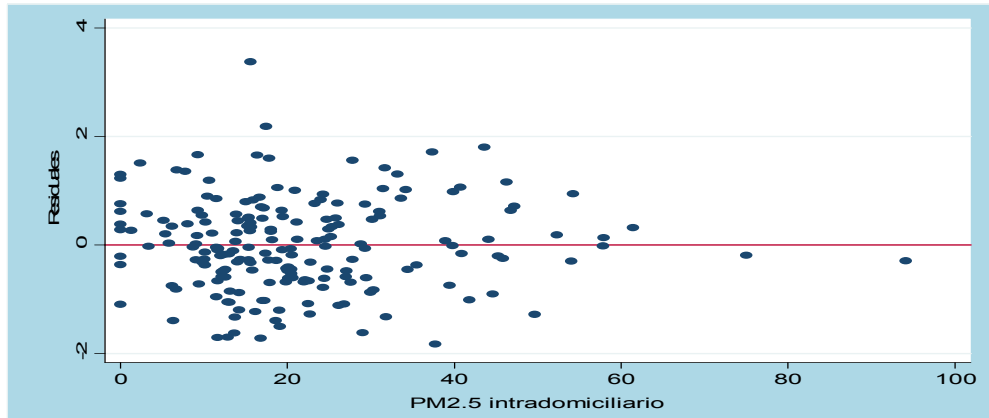
4. PM_{2.5}-HF (corto plazo)



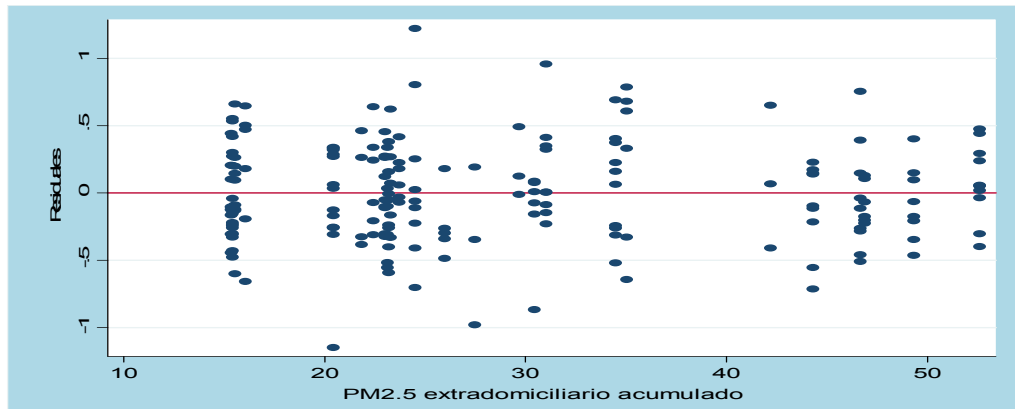
5. PM_{2.5}-pNN50 (corto plazo)



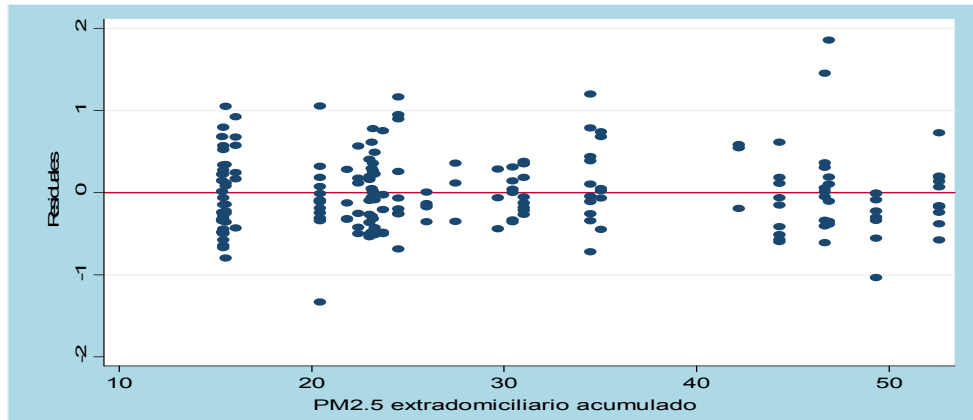
6. PM_{2.5}-LF/HF (corto plazo)



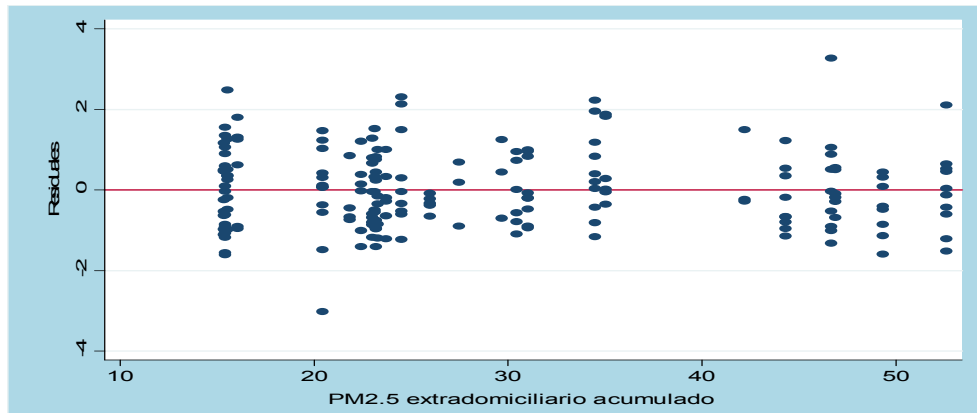
7. PM_{2.5}-SDNN (largo plazo)



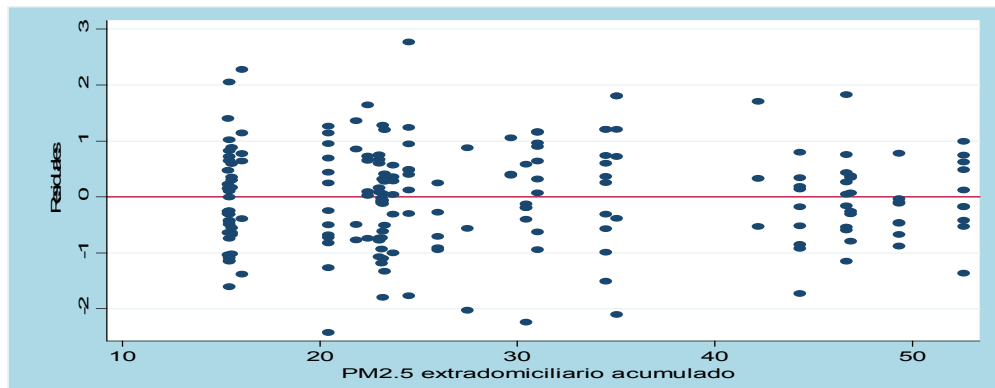
8. PM_{2.5}-RMSSD (largo plazo)



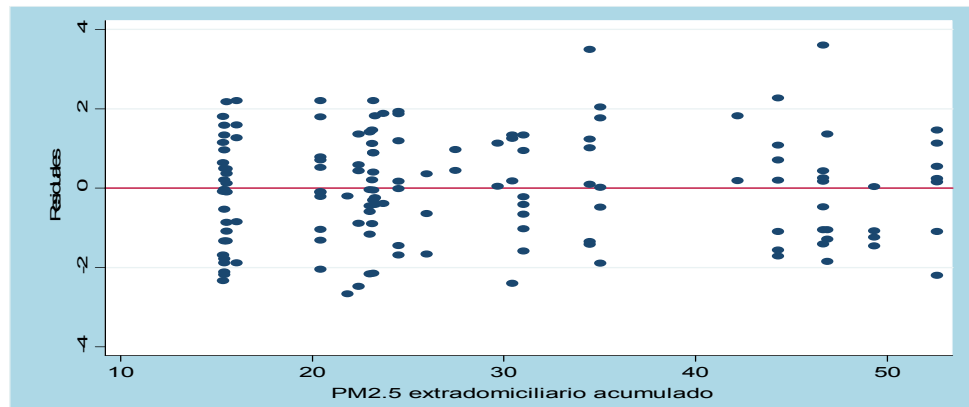
9. PM_{2.5}- LF (largo plazo)



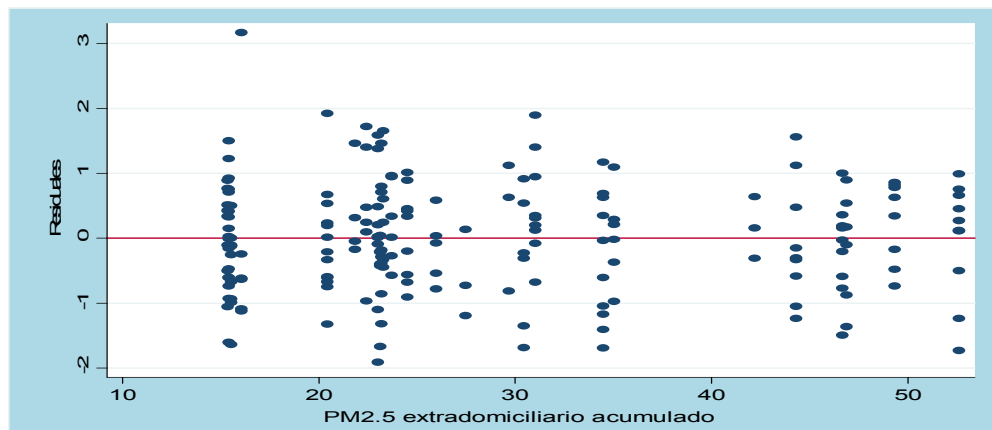
10. PM_{2.5}- HF (largo plazo)



11. PM_{2.5}- pNN50 (largo plazo)

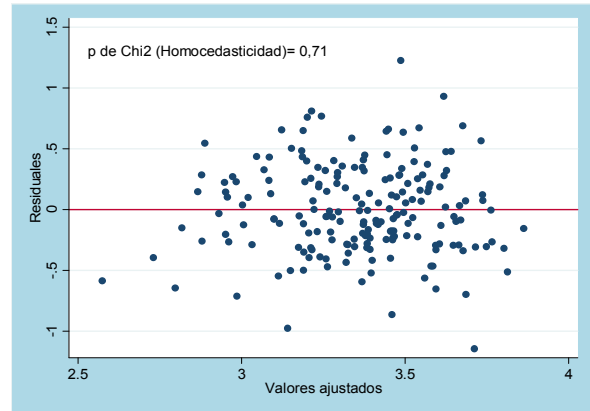
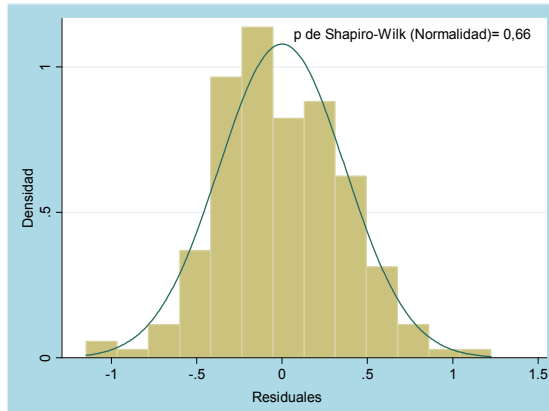


12. PM_{2.5}- LF/HF (largo plazo)

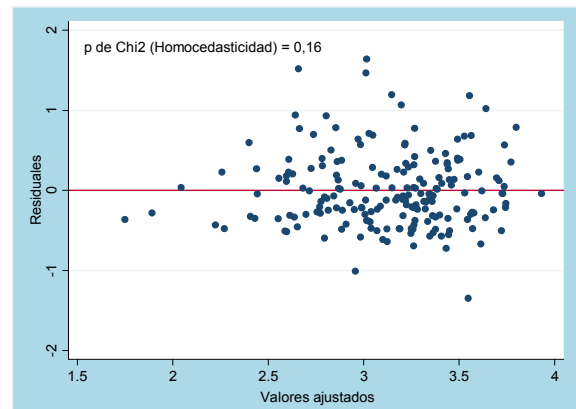
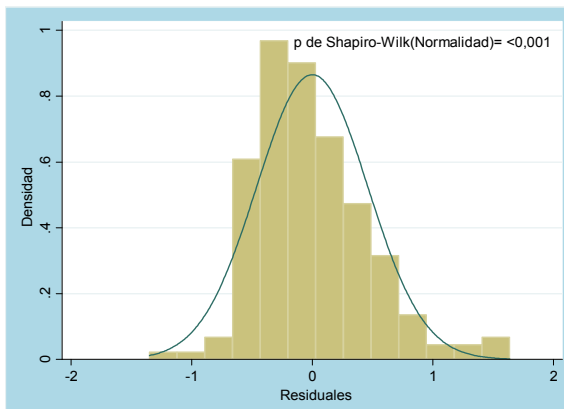


Anexo H. Evaluación de supuestos a-posteriori del modelo final.

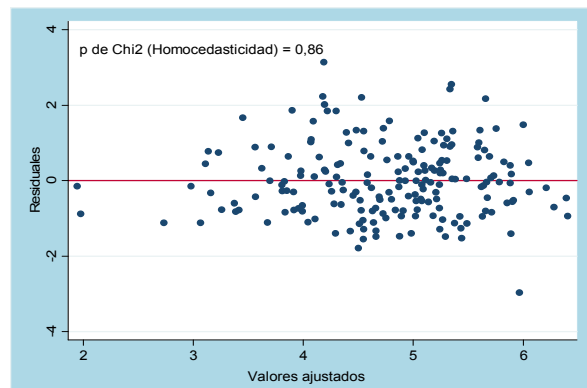
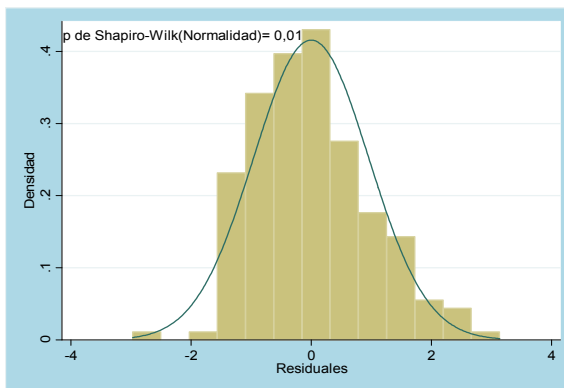
1. PM_{2.5}-SDNN (corto plazo)



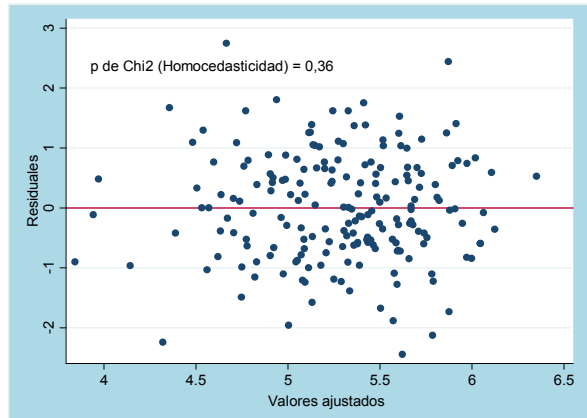
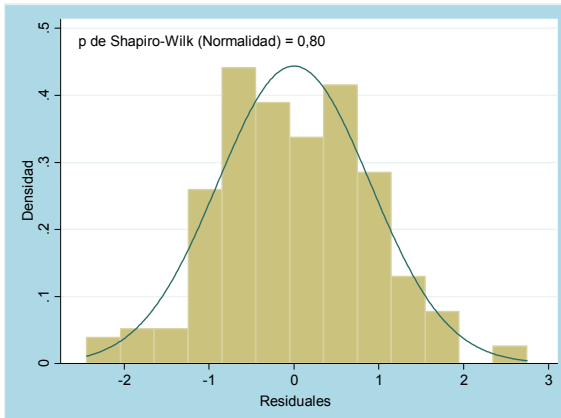
2. PM_{2.5}-RMSSD (corto plazo)



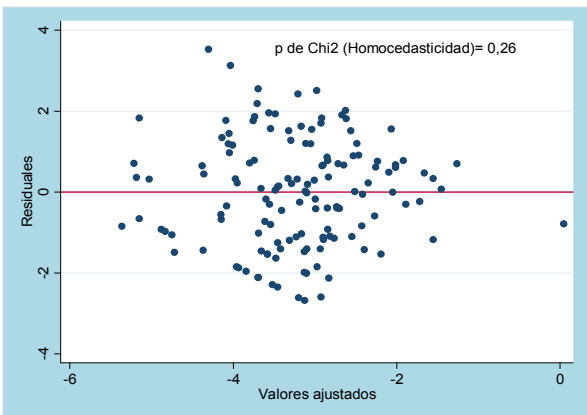
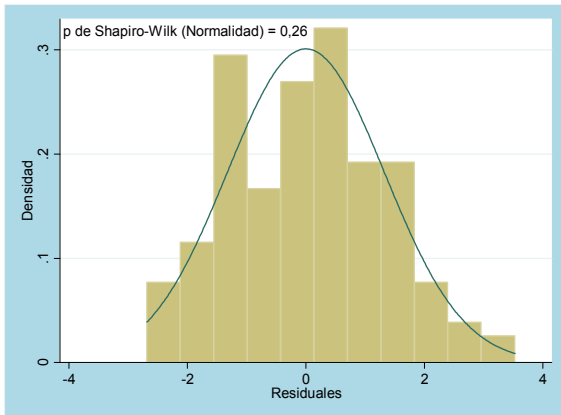
3. PM_{2.5}-LF (corto plazo)



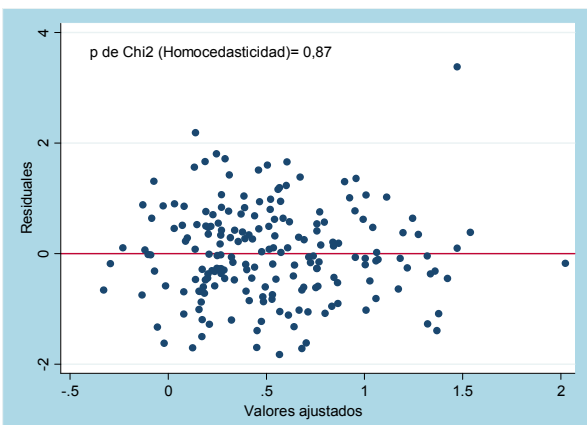
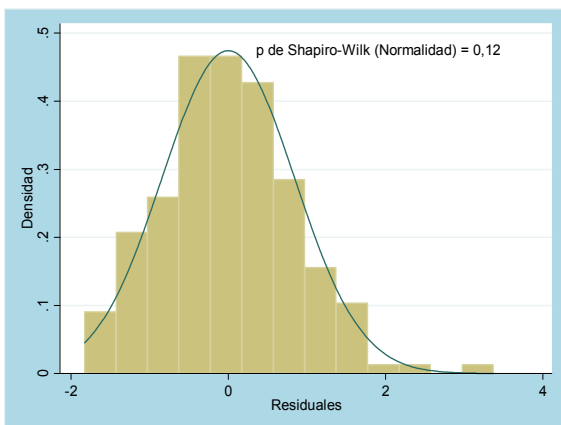
4. PM_{2.5}-HF (corto plazo)



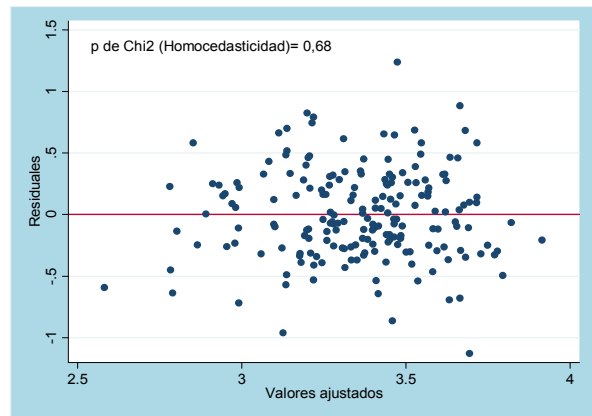
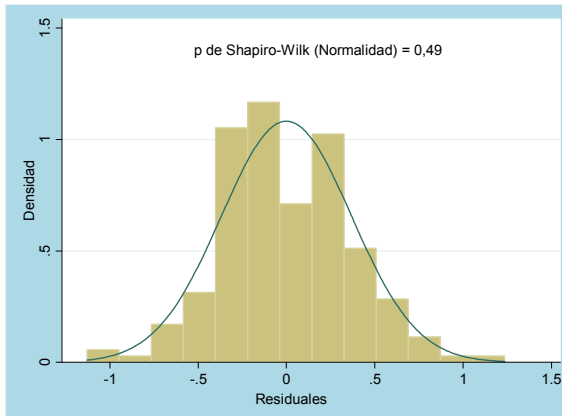
5. PM_{2.5}-pNN50 (corto plazo)



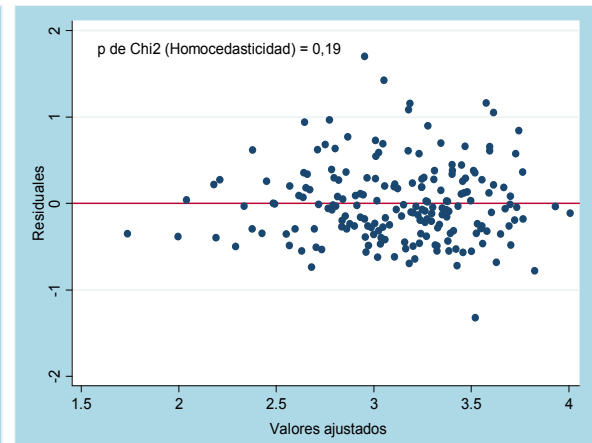
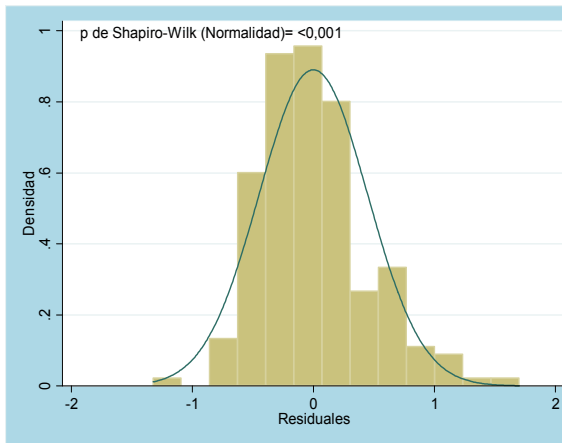
6. PM_{2.5}-LF/HF (corto plazo)



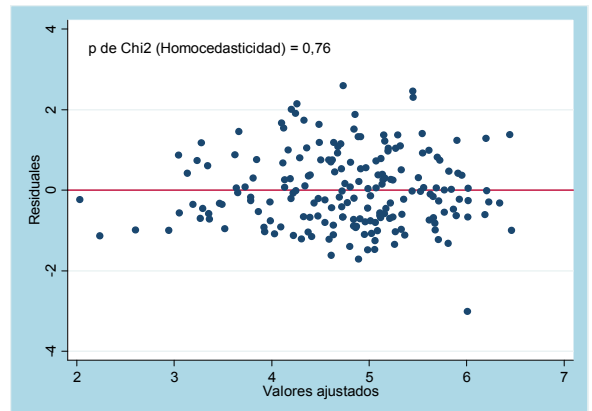
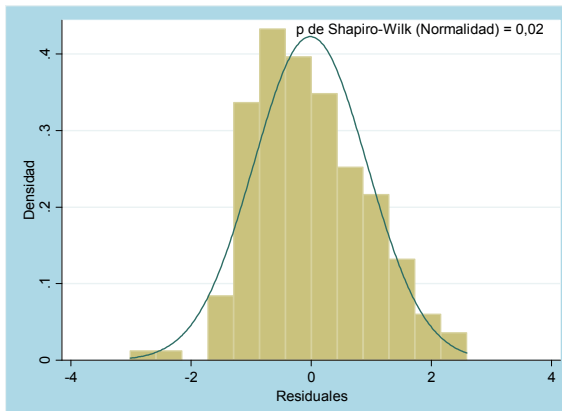
7. PM_{2.5}-SDNN (largo plazo)



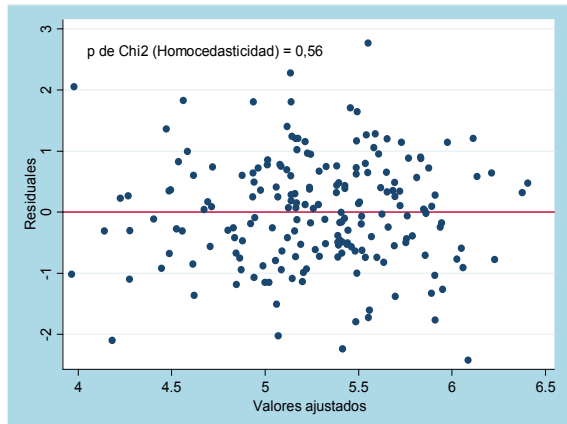
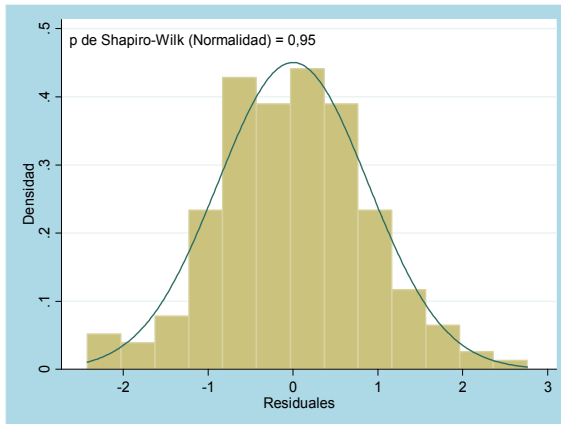
8. PM_{2.5}-RMSSD (largo plazo)



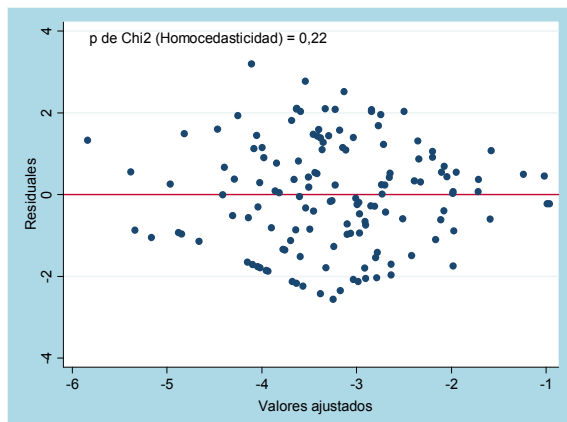
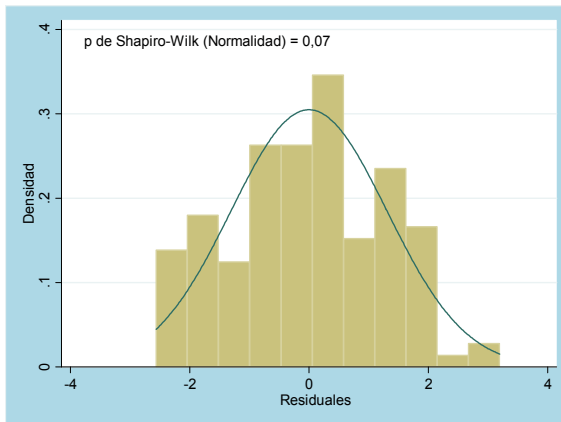
9. PM_{2.5}-LF (largo plazo)



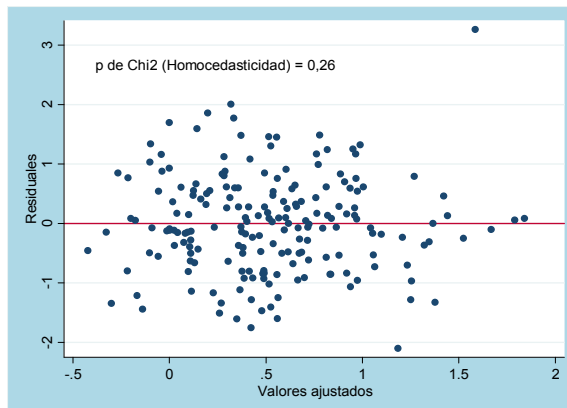
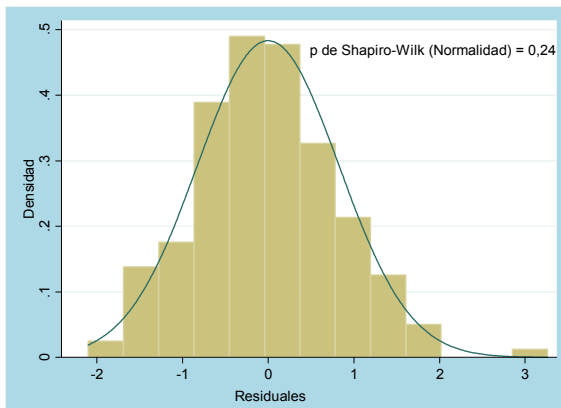
10. PM_{2.5}-HF (largo plazo)



11. PM_{2.5}-pNN50 (largo plazo)

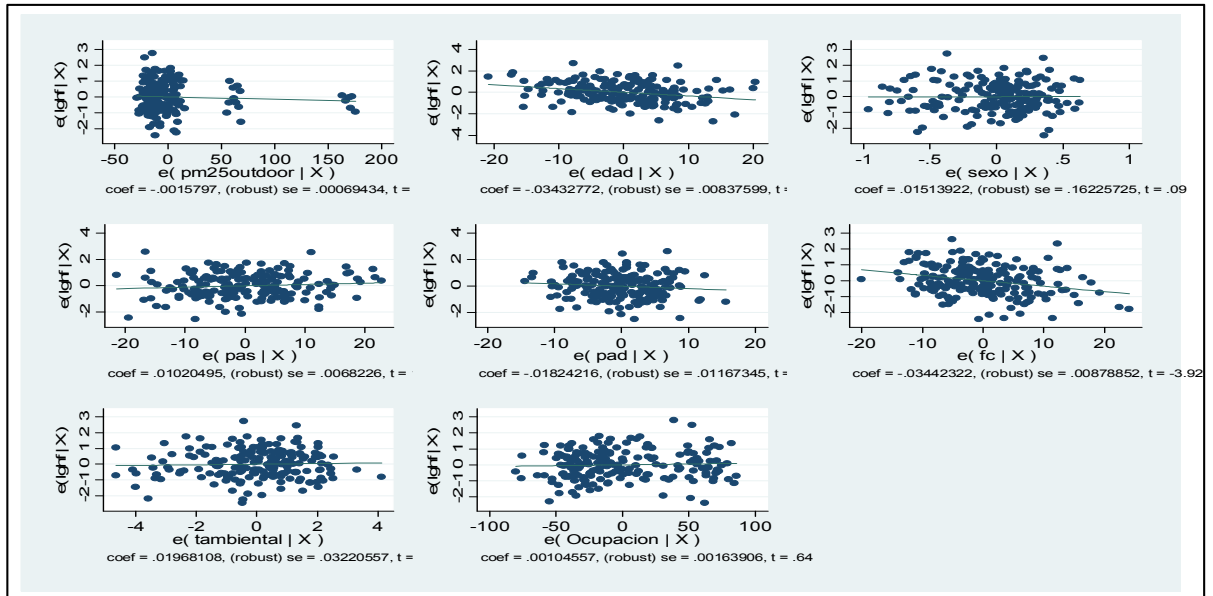


12. PM_{2.5}-LF/HF (largo plazo)

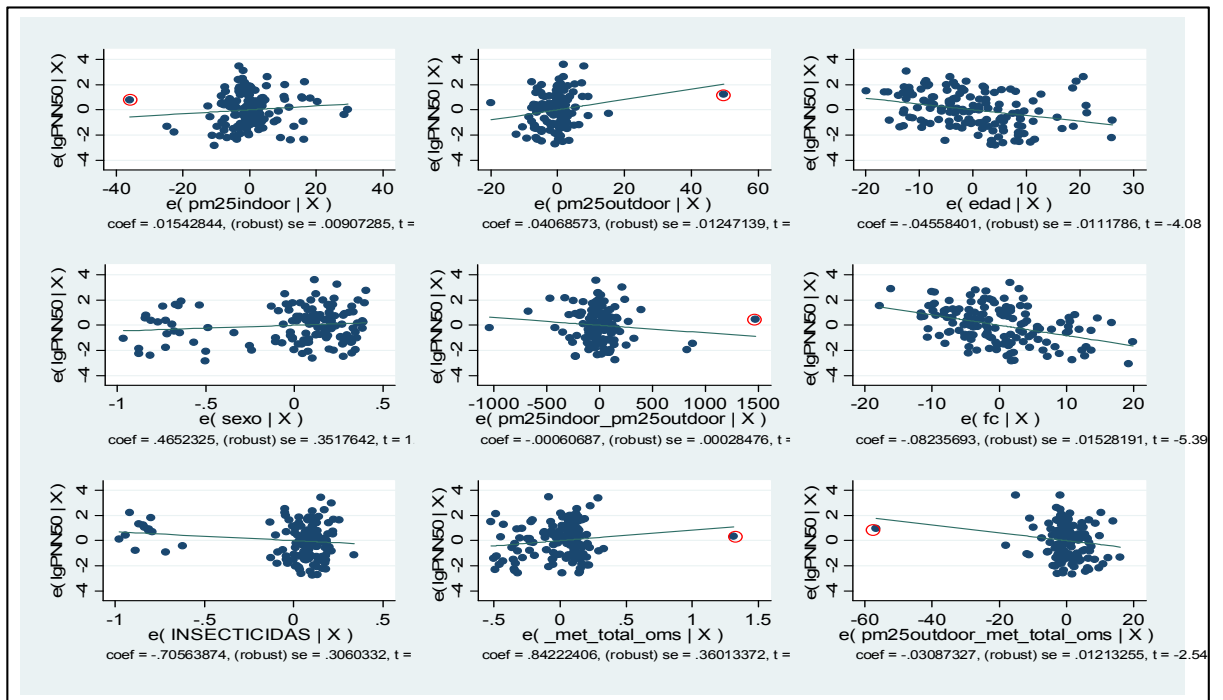


Anexo I. Diagnóstico postestimación de casos influyentes o valores atípicos en los modelos significativos

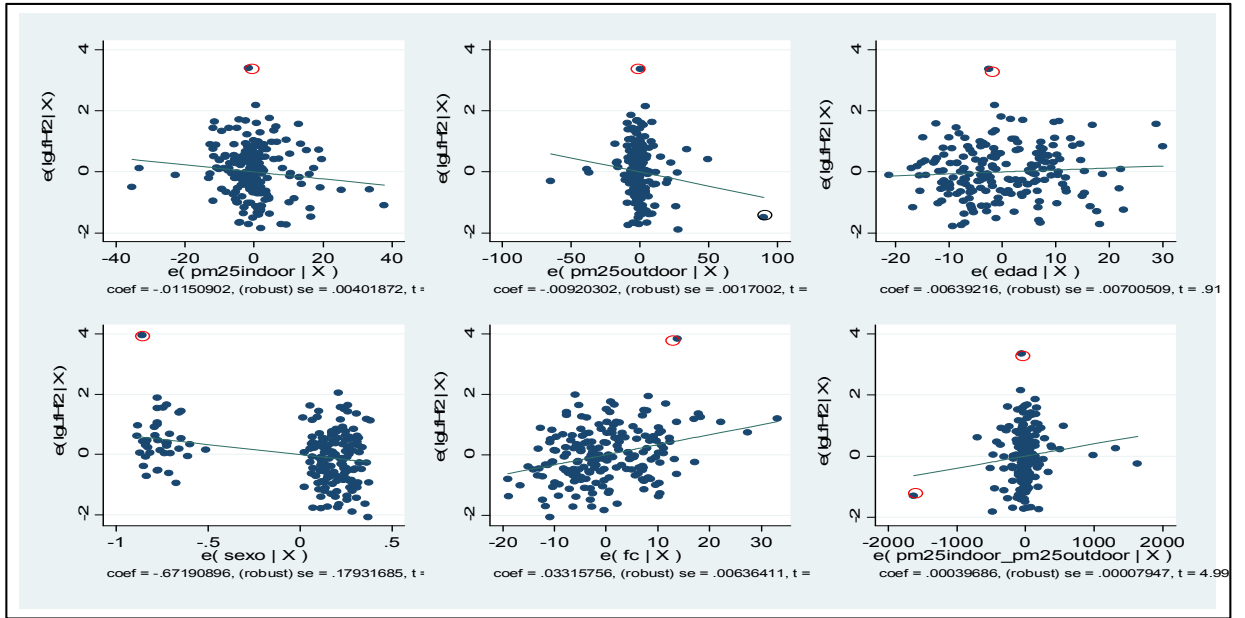
1. PM_{2.5}-HF (corto plazo)



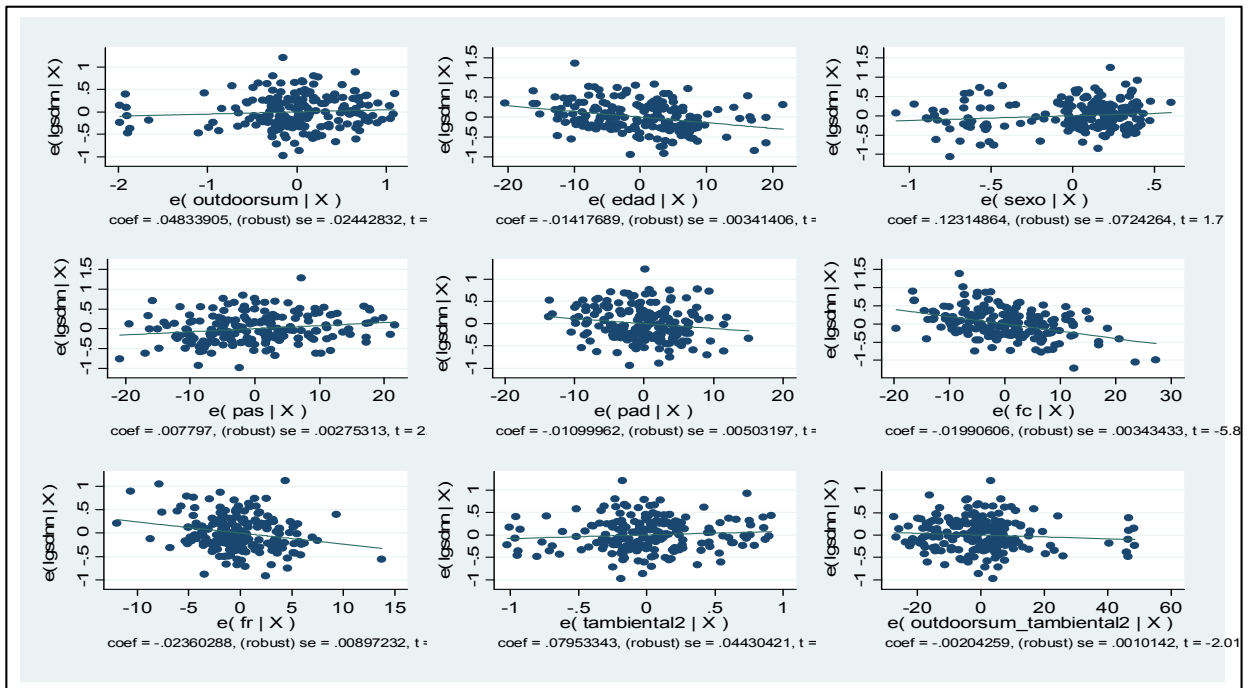
2. PM_{2.5}-PNN50 (corto plazo)



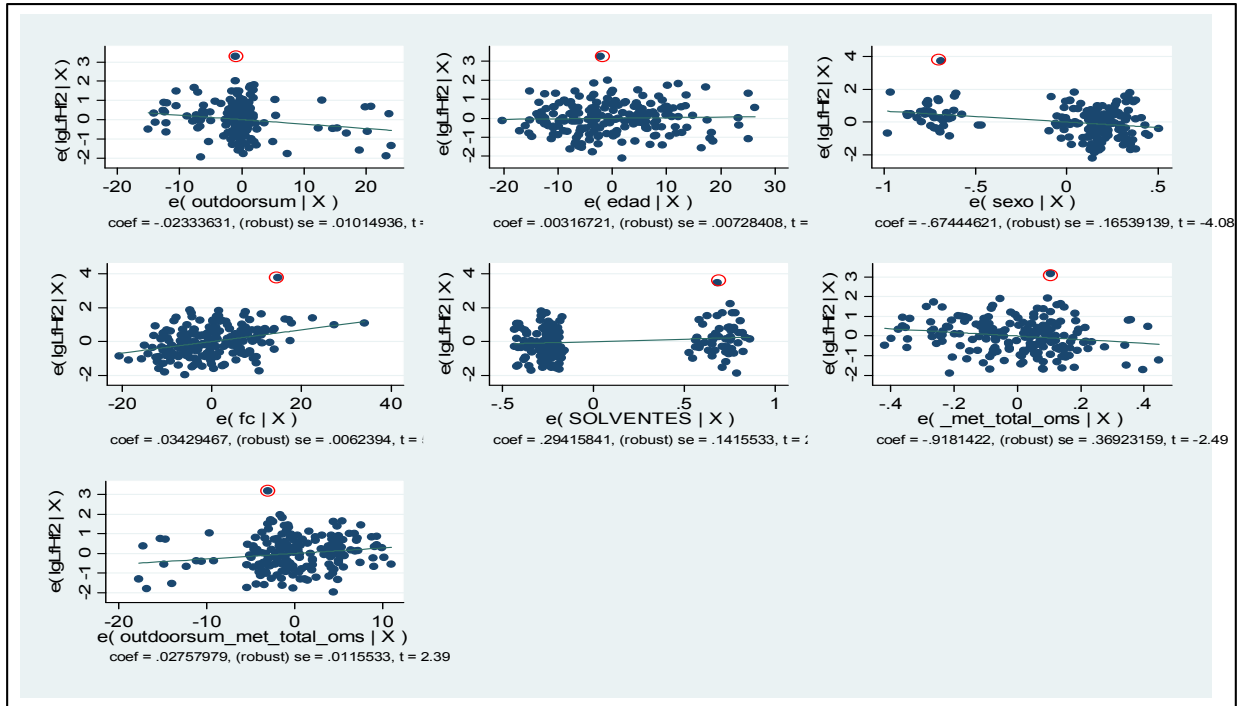
3. PM_{2.5}-LF/HF (corto plazo)



4. PM_{2.5}-SDNN (largo plazo)



5. PM_{2.5}-LF/HF (largo plazo)



Anexo J. PRESUPUESTO

1. PRESUPUESTO GLOBAL (*En miles de pesos)

RUBROS	TOTAL*
PERSONAL	18100
EQUIPOS	600
SOFTWARE	1000
MATERIALES	400
SALIDAS DE CAMPO	1260
MATERIAL BIBLIOGRAFICO	300
PUBLICACIONES	300
SERVICIOS TECNICOS	500
VIAJES	2000
TOTAL	24460

2. DESCRIPCION DE LOS GASTOS DE PERSONAL (*En miles de pesos)

Nombre del investigador/ Experto o Auxiliar	Formación Académica	Función dentro del proyecto	DEDICACION Horas/Semana	RECURSOS*		TOTAL*
				FUENTE 1	FUENTE 2	
Investigador 1	Profesional	Coordinación, recolección de datos.	15	6000	-	6000
Investigador 2	Maestría	Recolección y análisis de datos	20	9000	-	9000
Investigador 3	Doctorado	Análisis de datos y asesoría	2	2400	-	2400
Auxiliar 1	Técnico auxiliar	Recolección de la información	5	600	-	600
Auxiliar 2	Técnico auxiliar	Base de datos	5	100	-	100
TOTAL				18100	-	18100

3. DESCRIPCION DE LOS EQUIPOS NECESARIOS PARA LA INVESTIGACION (*En miles de pesos)

EQUIPO	JUSTIFICACION	RECURSOS*		TOTAL*
		FUENTE 1	FUENTE2	
Computador 1	Recolección de datos	200	-	200
Computador 2	Análisis de datos	200	-	200
Muestreador intradomiciliario	Recolección de datos	200	-	200
total		600	-	600

4. DESCRIPCION DEL SOFTWARE QUE SE PLANEA ADQUIRIR (*En miles de pesos)

SOFTWARE	JUSTIFICACION	RECURSOS*		TOTAL*
		FUENTE 1	FUENTE2	
WinCPRS	Análisis de la VFC	500	-	500
Stata v12	Análisis de datos	500	-	500
total		1000	-	1000

5. MATERIALES Y SUMINISTROS (*En miles de pesos)

MATERIAL	JUSTIFICACIÓN	RECURSOS*		TOTAL*
		FUENTE 1	FUENTE2	
Papelería	Recolección de datos	200	-	200
Electrodos	Toma de EKG	100	-	100
Fotocopias	logística	100	-	100
total		400	-	400

6. VALORACION DE LAS SALIDAS DE CAMPO (*En miles de pesos)

ITEM	COSTO UNITARIO	#	TOTAL*
BUSES	1750	720	1260

7. MATERIAL BIBLIOGRAFICO (*En miles de pesos)

ITEM	JUSTIFICACIÓN	VALOR*
LIBRO	Análisis de datos	300

8. PUBLICACIONES (*En miles de pesos)

ITEM	VALOR*
Publicación 1	150
Publicación 2 (opcional)	150

9. SERVICIOS TECNICOS (*En miles de pesos)

TIPO DE SERVICIO	JUSTIFICACIÓN	VALOR*
Instalación de equipos de monitoreo	Recolección de datos	500

10. DESCRIPCION Y JUSTIFICACION DE LOS VIAJES (*En miles de pesos)

LUGAR / # VIAJES	JUSTIFICACIÓN	PASAJES (\$)*	ESTADÍA(\$)*	TOTAL DÍAS	RECURSOS*		TOTAL *
					FUENTE 1	FUENTE 2	
Nacional (1)	Ponencia 1	700	300	1	1000	-	1000
Nacional (2)	Ponencia 2 (opcional)	700	300	1	1000	-	1000
Total		1400	600	2	2000		2000

Nota: Cabe aclarar que el presente presupuesto fue un cálculo propio del estudio, ya que al ser un proyecto anidado, existía un presupuesto principal dentro del otro protocolo de la investigación.

Anexo K. VARIABLES

Tipo de variable	Nombre de la Variable	Definición conceptual*	Definición operacional	Naturaleza y Escala de medición	Objetivo relacionado
Dependiente	Variabilidad de la frecuencia cardiaca(VFC)	Variación de la distancia entre los intervalos RR o variación de la frecuencia del latido cardiaco, que depende de la modulación del SNA sobre el corazón ¹ .	Evaluación de la VFC por medio de un monitoreo electrocardiográfico ambulatorio de 5 minutos y análisis de dicha señal mediante el software WinCPRS que permite estimar parámetros de variación en los dominios de tiempo (SDNN, RMSSD, pNN50) y de frecuencia (LF, HF, LF/HF).	Cuantitativa (continua), de razón	2,3,4
Independiente principal	Material particulado fino PM _{2.5}	Partículas predominantemente suspendidas en el aire, cuyo diámetro aerodinámico es menor o igual 2.5 micras (PM _{2.5}), que se producen principalmente en los procesos de combustión ² .	Medición extradomiciliaria en dos barrios de Bucaramanga durante un período de 6 meses, con recolección del PM en los filtros que acumulan el PM durante 4-5 días de exposición. Posteriormente los filtros son enviados al laboratorio para pesaje, esto con una periodicidad de cada 3 meses. Adicionalmente, el PM se mide a nivel intradomiciliario por períodos continuos de 24 horas en dos días consecutivos y en submuestra de participantes se hace monitoreo personal durante 8-10 horas. Todas las mediciones de PM se realizan previa evaluación de la VFC.	Cuantitativa (continua), de razón	1,3,4
Confusora 1	Temperatura ambiental extradomiciliaria	La temperatura ambiental se define como el grado de calor o frío que hay en un lugar determinado. La temperatura es una magnitud referida a las nociones comunes de caliente, tibio o frío que puede ser medida con un termómetro ³ .	Medición de la temperatura ambiental, en grados centígrados, determinada en el lugar en que se realizará la evaluación de la VFC de cada sujeto. Se llevarán a cabo dos mediciones de temperatura, una antes del procedimiento y otra al finalizarlo.	Cuantitativa (continua), de intervalo	1,2,3,4

Confusora 2	Ocupación	La ocupación es una acción o función que se desempeña para ganar el sustento que generalmente requiere conocimientos especializados ⁴ .	Pregunta de cuestionario que permita conocer la ocupación de las personas del estudio.	Cualitativa nominal	1,2,3,4
Independiente 1	Día de la semana	La semana es un período de tiempo de siete días consecutivos ⁵ .	Pregunta de cuestionario que permita conocer el día en el que se toma tanto la VFC como la muestra de PM _{2.5} .	Cualitativa nominal	1,3,4
Independiente 2	Humedad relativa	La humedad relativa es la relación porcentual entre la cantidad de vapor de agua real que contiene el aire y la que necesitaría contener para saturarse a idéntica temperatura ⁶ .	Toma del dato climatológico por la Corporación para la defensa de la meseta de Bucaramanga (CDMB), en el área de residencia de los sujetos en el tiempo específico de la recolección de muestras ambientales y de la evaluación de la VFC.	Cuantitativa (continua), de razón	1,3,4
Independiente 3	Precipitación	Precipitación es cualquier forma de hidrometeoro que cae de la atmósfera y llega a la superficie terrestre. La cantidad de precipitación sobre un punto de la superficie terrestre es llamada pluviosidad ⁷ .	Toma del dato climatológico por la Corporación para la defensa de la meseta de Bucaramanga (CDMB), en el área de residencia de los sujetos en el tiempo específico de la recolección de muestras ambientales y de la evaluación de la VFC.	Cuantitativa (continua), de razón	1,3,4
Independiente 4	Frecuencia cardíaca(FC)	La frecuencia cardíaca es el número de contracciones del corazón o pulsaciones por unidad de tiempo. Su medida se realiza en unas condiciones determinadas (reposo o actividad) y se expresa en latidos por minutos ⁸ .	Medición de la FC, en latidos por minuto, determinada en el lugar en que se realizará la evaluación de la VFC de cada sujeto. Se llevarán a cabo dos mediciones de FC, una antes del procedimiento y otra al finalizarlo.	Cuantitativa (continua), de razón	2
Independiente 5	Presión arterial (PA)	La Tensión o Presión Arterial es la fuerza que ejerce la sangre sobre las paredes de los vasos	Medición de la PA, en milímetros de mercurio, determinada en el lugar en que se realizará la evaluación de la VFC de cada sujeto. Se llevarán a cabo dos	Cuantitativa (continua), de razón	2

		sanguíneos, y viene determinada por dos factores principales entre otros muchos: la cantidad de sangre y el calibre de los vasos sanguíneos por los que circula ⁹ .	mediciones de PA, una antes del procedimiento y otra al finalizarlo.		
Independiente 6	Sexo	El sexo es un proceso de combinación y mezcla de rasgos genéticos a menudo dando por resultado la especialización de organismos en variedades femenina y masculina (conocidas como sexos) ¹⁰ .	Pregunta de cuestionario que permita conocer el sexo de las personas del estudio.	Cualitativa nominal	2
Independiente 7	Edad	Edad biológica es el tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo ¹¹ .	Pregunta de cuestionario que permita conocer la edad, en años, de las personas del estudio, derivado de la fecha de nacimiento.	Cuantitativa (continua), de razón	2
Independiente 8	IMC	El índice de masa corporal (IMC) es una medida de asociación entre el peso y la talla de un individuo, donde la masa o peso se expresa en kilogramos y la estatura en metros ¹² .	Toma de medidas antropométricas: 1) Peso corporal en Kilos (precisión: 0,1 kg) mediante báscula electrónica; Talla en centímetros (precisión: 0,1 cm) mediante tallímetro. El IMC se calculará dividiendo el peso en kilogramos entre la talla en metros elevada al cuadrado.	Cuantitativa (continua), de razón	2
Independiente 9	Frecuencia respiratoria(FR)	La frecuencia respiratoria es el número de respiraciones que efectúa un ser vivo en un lapso de tiempo específico (suele expresarse en respiraciones por minuto) ¹³ .	Medición de la FR, en respiraciones por minuto, determinada en el lugar en que se realizará la evaluación de la VFC de cada sujeto. Se llevarán a cabo dos mediciones de FR, una antes del procedimiento y otra al finalizarlo.	Cuantitativa (continua), de razón	2
Independiente 10	Nivel de actividad física	La actividad física comprende un conjunto de movimientos del cuerpo obteniendo como resultado un gasto de energía mayor	Se establecerá mediante el diligenciamiento de la versión larga del cuestionario internacional de actividad física (IPAQ por sus siglas en inglés). Este cuestionario permitirá capturar la	Cualitativa nominal	2

		a la tasa de metabolismo basal ¹⁴ .	frecuencia y la duración de la actividad física relacionada con el trabajo, el transporte, las labores del hogar y la recreación, el deporte y el tiempo libre durante los últimos 7 días.		
Independiente 11	<u>Terapia farmacológica con:</u> colinérgicos (neostigmina, carbacol, betanecol, pilocarpina...), anticolinérgicos (buscapina, flavoxato, oxibutinina, b- ipratropio, biperideno, pirenzepina...), adrenérgicos (clonidina, salbutamol, terbutalina...)	Un fármaco es toda sustancia química purificada utilizada en la prevención, diagnóstico, tratamiento, mitigación y cura de una enfermedad, para evitar la aparición de un proceso fisiológico no deseado o bien para modificar condiciones fisiológicas con fines específicos ¹⁵ .	Pregunta de cuestionario que permita conocer el tipo de fármacos que consumen las personas del estudio, si aplica.	Cualitativa nominal	2
Independiente 12	Antecedente de Tabaquismo	El tabaquismo es la adicción al tabaco, provocada principalmente por uno de sus componentes activos, la nicotina ¹⁶ .	Pregunta del cuestionario que permite conocer, en el caso del estudio que no incluye fumadores activos, si los sujetos tienen antecedente de tabaquismo, es decir, si al momento de la evaluación pueden o no ser considerados exfumadores. Además de establecer la duración de dicha exposición.	Cualitativa nominal	2
Independiente 13	Diabetes mellitus	La diabetes mellitus (DM) es un conjunto de trastornos metabólicos, que afecta a diferentes órganos y tejidos, dura toda la vida y se caracteriza por un aumento de los niveles de	Pregunta de cuestionario que permita conocer si las personas del estudio tienen antecedente de diabetes por autoreporte, confirmado con evidencia de tratamiento, y/o niveles de glucosa en ayunas.	Cualitativa nominal	2

		glucosa en la sangre o hiperglucemia ¹⁷ .			
Independiente 14	Solventes	Sustancia que permite la dispersión de otra en ella a nivel molecular o iónico. Los solventes orgánicos son los más comunes, son volátiles, permiten disolver materias primas y se utilizan frecuentemente para la limpieza ¹⁸ .	Se entregará a las personas un formato de registro personal de actividades durante las 24 horas de recolección de la muestra intradomiciliaria. En él se indagará fuentes potenciales de dichos solventes (presencia y frecuencia de utilización).	Cualitativa ordinal	2
Independiente 15	Insecticidas	Son compuestos químicos de origen natural o sintético, utilizados para matar insectos normalmente, mediante la inhibición de enzimas vitales ¹⁹ .	Se entregará a las personas un formato de registro personal de actividades durante las 24 horas de recolección de la muestra intradomiciliaria, que consta de un ítem que indaga tanto su el uso de insecticidas o mataplagas como su frecuencia de utilización.	Cualitativa ordinal	2

* **Fuentes de definiciones conceptuales:** 1. Riojas H, et al. (2006)-Uso de la variabilidad de la frecuencia cardiaca como marcador de los efectos cardiovasculares asociados con la contaminación del aire⁽¹⁰⁾; 2. Disponible en: <http://www2.inecc.gob.mx/publicaciones/libros/695/queson.pdf>; 3; 4. Enciclopedia de uso libre Wikipedia; 5. ECURED. Disponible en: <http://www.ecured.cu/Semana>; 6-7-8 Wikipedia; 9. Salud Madrid. Dirección General de Calidad, Acreditación, Evaluación e Inspección. Disponible en: http://www.madrid.org/cs/Satellite?blobcol=urldata&blobheader=application%2Fpdf&blobheadername1=Content-Disposition&blobheadervalue1=filename%3D10_Hipert_Arterial_LowRes.pdf&blobkey=id&blobtable=MungoBlobs&blobwhere=1352883450433&ssbinary=true; 10. Wikipedia; 11 al 16: Wikipedia; 17. Chiozza L. Hipertensión: ¿Soy, o estoy, hipertenso?. Disponible en: <https://books.google.com.co/books?isbn=987599233X>; 18. Wikipedia; 19. ECURED. Otras: RAE.

Anexo L. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDAD	MES 1				MES 2				MES 3				MES 4				MES 5				MES 6				MES 7				MES 8				MES 9				MES 10				MES 11				MES 12				
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4					
Planteamiento del problema																																																	
Búsqueda bibliográfica																																																	
Diseño de instrumentos																																																	
Presentación anteproyecto																																																	
Logística del muestreo																																																	
Presentación del proyecto																																																	
Comité de ética																																																	
Afinamiento del proyecto																																																	
ACTIVIDAD	MES 13				MES 14				MES 15				MES 16				MES 17				MES 18				MES 19				MES 20				MES 21				MES 22				MES 23				M				
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1				
Prueba piloto																																																	
Recolección de la información																																																	
Estructuración Base de datos																																																	
Verificación de datos																																																	
Análisis de los datos																																																	
Presentación informe preliminar																																																	
Informe final																																																	
Publicaciones(y/o aprobación)																																																	
Ponencia																																																	
Sustentación Oral																																																	

Anexo M. Listado de fármacos del SNA para tamizaje de medicamentos.

**Proyecto de Investigación PM2.5-VFC
LISTADO DE FÁRMACOS DEL SNA**

Elaborado por: Oscar A. Rojas

FARMACOS COLINÉRGICOS		
Nombre Genérico	Nombres Comerciales	Observaciones
Neostigmina	Fadastigmina; Prostigmín	
Carbacol	Miostat	Glaucoma
Pilocarpina	Salagel; Pilocarpol	Glaucoma
Acetilcolina	Miochol-e	Miótico
Betanecol	Miotonachol	Urológico
Edrofonio	Tensilon; Reversol	
Guanidina	Aminometanamidina; Carbamidina	
Tacrina	Talem	Parkinson
Donepezilo	Aricept; Lixben	Alzheimer
Galantamina	Numencial; Reminyl	Alzheimer
Ecotiofato	Phospholine Iodide	Glaucoma

FARMACOS ANTICOLINÉRGICOS		
Nombre Genérico	Nombres Comerciales	Observaciones
N-butilbromuro de Hioshina	Buscapina	Antiespasmódico
Flavoxato	Bladuril	Antiespasmódico vesical
B-metilbromuro de Ipratropio	Atrovent	Broncodilatador
Atropina	Sulfato de atropina	Bronquitis, HPB (próstata)
Homatropina	Homatropina; Midriatina	Antiespasmódico, midriático
Belladona	Belladona	Analgésico
Escopolamina	Butil-escopolamina	Antiespasmódico
Glicopirrolato	Acpan	
Propantelina	Probantacido; Benzofan	Asma
Metescopolamina	Oragalin	Antiespasmódico
Benzotropina	Congentin	Parkinson
Tolterodina	Breminal; Detrusitol; Urginol	Antiespasmódico urinario
Trimebutina		Analgésico y antiespasmódico

FARMACOS ADRENÉRGICOS		
Nombre Genérico	Nombres Comerciales	Observaciones
Clonidina	Clonidina; Catapresan	Antihipertensivo
Salbutamol	Xanol	Broncodilatador
Terbutalina	Bricanyl Turbuhaler	Asma
Isoproterenol	Ciapar; Zantril	Asma

Norepinefrina	Norepinefrina	
Epinefrina	Epifrin; Glaucon; Epinal	Glaucoma
Dobutamina	Dobucard; Dobutrex; Tamibud	
Salmeterol		Asma, EPOC

FARMACOS ANTIADRENÉRGICOS		
Nombre Genérico	Nombres Comerciales	Observaciones
Doxazosina	Cardura; Prostatosina	Antiprostático
Ergotamina	Cafergot; Hemicraneal; Migral	Migraña
Fenoxibenzamina	Dibenzylina	Antihipertensivo
Prazosin	Diclitin; Minipres retard	Antihipertensivo
Terazosina	Andrin; Benaprost	Antiprostático
Atenolol	Atel; Atenolan	Antihipertensivo
Bisoprolol	Concor; Corbis	Antihipertensivo
Metoprolol	Beloc; Lopresor	Antihipertensivo
Acebutolol	Norpace; Sectral	Antihipertensivo
Carvedilol	Antibloc; Dilatrend	Antihipertensivo
Labetalol	Biascor	Antihipertensivo
Propranolol	Propanolol vannier	Antihipertensivo
Timolol	Istalol; Timoptic; Betinol	Glaucoma
Pindolol	Visken; Viskaldix	Antihipertensivo

Anexo N. Fotografías de soporte del trabajo en campo.

