



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD PÚBLICA.

Escuela de Salud Pública de México

Exposición atmosférica a ozono y riesgo de síndrome metabólico en una cohorte de adolescentes obesos.

Artículo para obtener el grado de
Maestría en Ciencias de Salud

Con Área de Concentración en
Salud Ambiental

Presenta
L.N. Jorge Octavio Acosta Montes

Comité de Tesis
Directora: Leticia Hernández Cadena

Asesores:
Albino Barraza Villarreal
Aída Jiménez Corona
Marlene Cortez Lugo

Fecha: 18 de febrero de 2014.

Exposición atmosférica a ozono y riesgo de síndrome metabólico en una cohorte de adolescentes obesos

Jorge Octavio Acosta Montes, Leticia Hernández Cadena, Albino Barraza Villareal, Aida Jiménez Corona, Marlene Cortez Lugo

RESUMEN

Antecedentes:

En la última década estudios epidemiológicos han encontrado una asociación positiva entre la contaminación atmosférica y el aumento en la incidencia de enfermedades cardiovasculares, los cuales han demostrado que la exposición a contaminantes atmosféricos, repercute en un aumento de la morbilidad y la mortalidad. Parte de este proceso inflamatorio y de estrés oxidativo en conjunto con otros factores de riesgo como la misma obesidad pueden desencadenar elevación de los indicadores del SM debido a que muchos de éstos indicadores se generan en respuesta a un proceso inflamatorio. Por lo anterior consideramos importante evaluar la asociación entre la contaminación atmosférica por ozono y los indicadores para SM en niños y adolescentes con sobrepeso y obesidad

Materiales y métodos

Estudio longitudinal, parte de una cohorte previa con una muestra de 372 niños y adolescentes con algún grado de obesidad residentes de la Ciudad de México y reclutados por medio del Hospital Infantil Federico Gómez. Se les realizó un historial clínico y de manera trimestral de les evaluó su perfil metabólico (colesterol, triglicéridos, lipoproteínas de alta y baja densidad, ácido úrico y glucosa), su actividad física y sus hábitos alimenticios. Los datos se analizaron de manera lineal mediante modelos de efectos mixtos, categorizando las concentraciones de ozono en terciles de exposición.

Resultados

En triglicéridos se observó un incremento de 20 mg/dl en sangre (IC 95%:9.4,30.9), con un lapso de dos días previos de exposición. Para colesterol HDL una disminución de la concentración en sangre de 2.5 mg/dl (IC 95%:-5.0,-.05) con un lapso de 7 días previos a la exposición y una disminución más elevada de -3.4 (IC 95%:-5.9,-0.9) con un lapso de 8 días previos a la exposición.

Tensión arterial sistólica con un retraso en la exposición de 13 días previos a la visita, observando un aumento de 1.1 mmHg (IC 95%:.08,2.2)

Conclusión

Nuestra evidencia sugiere una asociación positiva entre la exposición a ozono y algunos indicadores para el diagnóstico del síndrome metabólico, específicamente para triglicéridos, colesterol y tensión arterial.

INTRODUCCIÓN

En la actualidad, el Síndrome Metabólico (SM) es una enfermedad a la cual se asocian varios factores de riesgo, tales como una alta ingesta de grasas saturadas y azúcares simples en la dieta, llevar una vida sedentaria y la obesidad como uno de sus factores de riesgo determinantes,(1) conforme a este último podemos contar a México como un país en el cual existe población potencialmente en riesgo ya que cuenta con una proporción importante de adultos, así como de niños y adolescentes con sobrepeso u obesidad, encontrando que alrededor del 35% del total de la población de estos últimos presenta alguna de estas dos condiciones.(2)

Sin embargo, a pesar de que todas ellas tienen un peso importante en la aparición del síndrome metabólico, no se ha logrado aún explicar la presencia del mismo en su totalidad.

En la última década estudios epidemiológicos han encontrado una asociación positiva entre la contaminación atmosférica y el aumento en la incidencia de enfermedades cardiovasculares,(3)(4) los cuales han demostrado que la exposición a contaminantes atmosféricos, repercute en un aumento de la morbilidad y la mortalidad(5). En este contexto, podemos encontrar un factor de riesgo más que viene a sumarse a la lista de los ya conocidos para el aumento en los indicadores del síndrome metabólico(6).

Se sugiere que la relación entre la contaminación atmosférica y las enfermedades cardiovasculares, está mediada por un aumento en la inflamación sistémica y por lo tanto en un aumento de especies reactivas de oxígeno (ROS). Se ha sugerido que la producción de ROSes el mecanismo fundamental que media estos efectos perjudiciales. El estrés oxidativo inicia la activación y liberación de mediadores inflamatorios, que conducen a daño de las células endoteliales y posteriormente la muerte de las mismas(7).

Es bien conocido que uno de los contaminantes criterio más reactivos es el ozono (O₃), por lo que se le ha asociado ampliamente a daño oxidante. Gran

parte de ello es debido a que en las grandes ciudades se encuentra en altas concentraciones. En México el ozono, se encuentra en concentraciones superiores respecto a lo establecido como aceptable por la Norma Oficial Mexicana 020, rebasándola aproximadamente en un 35% de los días del año 2013, según lo estimado por el Sistema de Monitoreo Atmosférico de la Zona Metropolitana del Valle de México (SIMAT).(8)

Como se mencionó previamente a pesar de que se conoce que el SM y la alteración en varios de los parámetros que lo conforman se relacionan ampliamente con factores relacionados con hábitos personales y un parte pudiera deberse a la herencia, hay una parte que aún se desconoce que pudiera estar relacionada con exposición a contaminantes ambientales.(9) Por lo anterior consideramos importante evaluar la asociación entre la contaminación atmosférica por ozono y los indicadores para SM en niños y adolescentes con sobrepeso y obesidad.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño y población de estudio

La población partió de un estudio de cohorte previo(10),de un grupo de adolescentes de 12 a 16 años diagnosticados con obesidad, en el cual se determinaron y compararon las alteraciones metabólicas en sangre así como parámetros pulmonares antes y después de bajar de peso por medio de actividad física diaria de 30 minutos, orientación alimentaria y psicoterapia en adolescentes obesos.

A los adolescentes se les invitó a participar cuando acudían a consulta externa en el Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIM), y una vez aceptado el consentimiento informado se le citó por primera vez a una evaluación en donde se les realizó un historial clínica y se les tomaron muestras sanguíneas para la evaluación del perfil metabólico (colesterol, triglicéridos, lipoproteínas de alta y baja densidad, ácido úrico, glucosa,). De las muestras sanguíneas se separó suero para evaluar bioindicadores de inflamación. Las citas para la evaluación de estos parámetros se hicieron cada 3 meses. Al mismo tiempo el niño acudió a consulta con un nutriólogo en donde recibió orientación alimentaria y se realizaron medidas antropométricas (peso, talla, circunferencia de cintura). Cada 15 días los primeros 3 meses y cada mes los siguientes meses, el niño recibió atención psicológica a través de personal capacitado y recibió una intervención sobre prácticas de ejercicio impartido por una trabajadora social. El adolescente acudió a evaluación de medidas antropométricas en donde los médicos de guardia en turno los atendieron, excepto el día que acudieron con el nutriólogo.

La muestra para el presente estudio está conformada por 372 adolescentes, de los cuales se excluyeron del estudio a quienes padecían algún trastorno somato dismórfico (Síndrome de: Prader Willi, Lawrence, Moon-Biedl, Carpenter, Summit, Cohen), o algún tipo de patología renal.

Asignación de la exposición

A cada sujeto se le asignó la exposición a O₃ mediante el uso de un sistema de información geográfica, en el cual consideró la distancia entre el monitor y la

zona en donde se localizaba su domicilio en base a su código postal, estimando la exposición del monitor más cercano. Para lo anterior fueron considerados dos períodos, ya que el monitoreo de contaminación atmosférica tuvo un cambio tanto del lugar de ubicación de algunos monitores, la implementación de otros más totalmente nuevos y de igual forma la eliminación de algunos otros, por tanto, se tomó en cuenta una asignación para el período que comprendía del año 2006 al 2010 y el otro fue comprendido entre los años 2011 y 2013, una vez asignados los monitores en base a esta recategorización se asignó la exposición de manera continua, dicho método se implementó para la exposición de la casa y la exposición de la escuela. Toda la información relacionada con el contaminante de interés, así como la información de los contaminantes de ajuste (PM_{10} , $PM_{2.5}$ y NO_2) y de las condiciones meteorológicas (dirección y velocidad del viento, humedad y temperatura), se obtuvieron a través del Sistema de Monitoreo Atmosférico de la Zona Metropolitana del Valle de México (SIMAT), el cual toma medidas de manera continua de dichas variables los 365 días del año.

Las exposiciones diarias a ozono y los contaminantes de ajuste se construyeron mediante la división de dos tiempos importantes del día, el primero mediante la generación de 2 categorías de exposición con base al turno al que asistía a la escuela (matutino y vespertino), y las horas restantes se asignaron a la exposición correspondiente al domicilio. Conforme a lo anterior se utilizaron promedios: diarios, máximos de 8 horas, acumulados, y retrasos de hasta 15 días previos a la visita y toma de la muestra.

Indicadores de SM

Los puntos de corte en los indicadores (triglicéridos, colesterol HDL y glucosa en ayunas) para el diagnóstico de SM fueron los establecidos por la FID, para la determinación de los mismos se utilizaron muestras de sangre, las cuales se tomaron por personal capacitado del área de la salud, se extrajo una muestra de aproximadamente 7ml de una vena del brazo del participante en tubos de ensayo, colocando una ligadura dos dedos por arriba de la flexura del codo con previa sepsia. La muestra se centrifugó antes de cumplidas las 2 horas de su toma y se mandó a congelar para su almacenamiento y posterior análisis.

La toma de la presión sanguínea, se obtuvo a través de un baumanómetro por personal capacitado. Se dejó al adolescente con 15 minutos previos de reposo, la toma se realizó en dos ocasiones para posteriormente obtener un promedio de las mediciones y tener un valor más exacto.

La toma del peso y la talla se realizaron con una báscula digital y un estadímetro portátil respectivamente, para la toma de ambas mediciones se realizaron en dos ocasiones y se obtuvo un promedio de ambas para tener una medición más exacta de estos indicadores.

Definición de Síndrome Metabólico e indicadores

Los parámetros del síndrome metabólico se manejarán en dos alternativas, en la primera se considerarán los valores para cada uno de los componentes de manera continua y cada una será manejada como variable individual. En la segunda, se explorará una variable conjunta (si y no), construida a partir de los diferentes parámetros que conforman el Síndrome Metabólico (SM) en base a la definición de la FID.(11) Se considerará a un participante como positivo a SM, si cumple con una circunferencia de cintura mayor al percentil 90 o del umbral o en su defecto la condición de sobrepeso u obesidad según su índice de masa corporal, más dos criterios de los siguientes:

| Variables Dependientes | Puntos de corte | Escala de medición |
|-------------------------------|---|---------------------------|
| Triglicéridos | Niveles mayores o iguales a 150mg/dl | Continua |
| Colesterol HDL | Niveles menores a 40mg/dl | Continua |
| TA sistólica | Valor mayor o igual a 130mmHg | Continua |
| TA diastólica | Valor mayor o igual a 85mmHg | Continua |
| Glucosa en ayunas | Niveles de glucosa mayores o igual a 100mg/dl | Continua |

Aquel adolescente que no cumpla con los criterios establecidos será considerado como negativo para síndrome metabólico.

Dieta

La ingesta dietética se valoró mediante un cuestionario validado de frecuencia de consumo de alimentos, en el cual indica cuantas veces a la semana y cuantas porciones de alimento consumía el participante al día, esto se repitió cada vez que el adolescente acudía al seguimiento. Se cuantificaron las porciones que el participante consumía en una semana para luego obtener un promedio de los macro y micronutrientes que consumía de manera diaria, mismos que se calcularon con base los valores de referencia establecidos por las tablas del valor nutritivo de los alimentos, con lo anterior, se ajustó el modelo por ingesta total diaria de kilocalorías y antioxidantes (vitamina C y vitamina E).

El cuestionario fue aplicado por personal previamente capacitado y fue contestado por la persona que acompañaba al participante a la consulta en conjunto con el mismo.

Actividad física

La actividad física se categorizó en leve, moderada e intensa a través de un cuestionario corto de actividad física, el cual, era valorado conforme a cada una de las visitas del adolescente.

El cuestionario fue aplicado por personal previamente capacitado y fue contestado por la persona que acompañaba al participante a la consulta en conjunto con el mismo.

Consideraciones éticas

Los adolescentes participantes firmaron una carta de asentimiento informado, además de la carta de consentimiento tanto del padre, madre, o ambos. El protocolo fue aprobado por los comités de ética tanto del Hospital Infantil de México Federico Gómez como del Instituto Nacional de Salud Pública.

Análisis Estadístico

Se realizó un análisis exploratorio de la base de datos, en donde se evaluó la distribución de cada una de las variables y de esta forma determinar si era

necesario la transformación alguna de ellas. Aunado a esto se analizaron los rangos mínimos y máximos de las variables con el fin de conocer si existía algún valor extremo que afectará la distribución, eliminándolos bajos dos criterios principales, de entrada a aquellos que no fueran plausibles biológicamente y que estos valores no representaran a más del 5% del total de los valores dentro de la variable.

Dentro del análisis bivariado se evaluó la asociación por medio de modelos lineales entre las variables que en base a la evidencia, pudieran tener una asociación con los indicadores para SM, dichas variables se analizaron de manera continua, lo anterior a causa de que en la muestra muy pocos niños tuvieron un diagnóstico positivo cuando se categorizó el mismo en “Si” y “No”.

Se utilizó un modelo de efectos mixtos ya que algunas variables contaban con diferentes mediciones durante el tiempo, pero de igual forma existían algunas más que se mantuvieron a través del estudio. Dentro de los modelos mixtos se evaluó la exposición en base a terciles, dejando el tercil más bajo como categoría de referencia para las dos restantes. Los puntos de corte para cada tercil fueron diferentes dependiendo de la cantidad de días previos a la toma de muestra dentro de los cuales se consideró la exposición (lags). Los lags que mostraron tener una asociación estadísticamente significativa fueron los correspondientes a los 2, 7, 8, 11 y 13 días previos a la visita.

Los puntos de corte para cada tercil mostraron comportarse casi de la misma manera pese a corresponder a diferentes días, para 2 días previos a la visita: tercil 1 (.001-.064), tercil 2 (.065-.092), tercil 3 (.093-.179); para 7 días previos a la visita: tercil 1 (.003-.067), tercil 2 (.068-.091), tercil 3 (.092-.177); para 8 días previos a la visita: tercil 1 (.002-.066), tercil 2 (.067-.091), tercil 3 (.092-.178); para 11 días previos a la visita: tercil 1 (.006-.065), tercil 2 (.066-.09), tercil 3 (.095-.183); para 13 días previos a la visita: tercil 1 (.006-.070), tercil 2 (.071-.096), tercil 3 (.097-.188). La unidad de medición del ozono se estableció en partes por millón (ppm).

Todo el análisis se realizó por medio del paquete estadístico STATA 12.0.

RESULTADOS

Dentro de la muestra se observaron un poco más de hombres (56%) que mujeres (44%), sin embargo esta diferencia no fue importante para los objetivos del estudio, la cantidad de niños que asisten a la escuela por la mañana va en una proporción de 4 a 1 aproximadamente, de igual manera se observa que el diagnóstico de asma es positivo (42%) casi en la misma proporción que en los niños en los que dicho diagnóstico es negativo (58%). (Tabla 1).

Tabla 1. Principales características de los sujetos participantes en el estudio.

| VARIABLE | DESCRIPCIÓN |
|---------------------------------------|-------------------|
| Sexo | n(%) |
| Femenino | 162 (43.5) |
| Masculino | 210 (56.5) |
| Edad | Años |
| Media (DE) | 12.8 (2.1) |
| Rango | 9.3 a 19.6 |
| Escolaridad | n(%) |
| Primaria | 189 (51.4) |
| Secundaria | 149 (40.2) |
| Preparatoria | 34 (8.4) |
| Edad de la madre al nacimiento | Años |
| Media (DE) | 26.2 (6.1) |
| Rango | 15 a 49 |
| Peso al nacer | Kilogramos |
| Media (DE) | 2.84 (.71) |

| | |
|----------------------------|-------------|
| Rango | 1.2-5.5 |
| Turno escolar | n(%) |
| Matutino | 289 (79.6) |
| Vespertino | 83 (20.4) |
| Diagnóstico de asma | n(%) |
| No | 214 (57.7) |
| Si | 158 (42.2) |
| Número de visitas | n(%) |
| 1 | 104 (28.5) |
| 2-9 | 255 (66) |
| 10-16 | 13 (5.5) |

* *Desviación Estándar (DE)*

Como ya se ha mencionado anteriormente, la obesidad es un factor de riesgo que debe de estar incluido dentro del diagnóstico de SM, en la Tabla 2 podemos observar que apenas el 45% de los participantes cumplen con esta condición, en cuanto a la glucosa en ayunas solo el 8% presentan valores por arriba de lo considerado como normal, el 40% de muestra al colesterol HDL como un factor de riesgo y por último los triglicéridos, que se encuentran por arriba del punto de corte un 35% de los adolescentes.

Si tomamos en cuenta que el SM es diagnosticado en base a la presencia de la obesidad más la suma de otros dos factores de riesgo, contemplaríamos a menos del 10% de la muestra, por lo que el análisis no giro en torno a la clasificación del diagnóstico, si no a la asociación del contaminante con cada uno de los indicadores de manera independiente y los valores de manera continua.

Tabla 2. Descripción de los indicadores basales para SM

| Indicador | n | n | Representa un Factor de Riesgo | Media (DE**) | Rango |
|-------------------------|-----|-----|--------------------------------|--------------|-----------|
| Índice de Masa Corporal | 372 | 151 | Si | 33.9 (4.0) | 30-52.7 |
| | | 221 | No | 26.0 (1.9) | 18.7-29.8 |
| Glucosa en ayunas | 372 | 28 | Si | 120.3 (28.3) | 100-208 |
| | | 344 | No | 86.4 (6.7) | 69-99 |
| Colesterol HDL | 372 | 134 | Si | 33.3 (5.7) | 10-40 |
| | | 238 | No | 52.8 (17.7) | 41-173 |
| Triglicéridos | 372 | 138 | Si | 227.7 (87.1) | 150-577 |
| | | 234 | No | 95.8 (29.8) | 30-149 |
| Síndrome Metabólico | 372 | 33 | Si | 8.9 % | - |
| | | 339 | No | 91.1 % | - |

* Puntos de corte establecidos conforme a los criterios de la FID, glucosa en ayunas mayor a 100mg/dl, Colesterol HDL menor a los 40mg/dl, y triglicéridos en una concentración mayor a los 150mg/dl, SM en presencia de obesidad y por lo menos dos factores de riesgo más. ** Desviación estándar.

En la tabla 3 se muestra la distribución de los contaminantes atmosféricos y de las variables meteorológicas más importantes para fines de nuestro estudio en base al área geográfica de la Zona Metropolitana del Valle de México. Podemos observar que el ozono se encuentra distribuido en menor concentración en la parte norte, y tiene a aumentar su concentración en las zonas más al sur. Lo anterior coincide con un ligero aumento de la temperatura en promedio para las zonas centro y sur, lo que sumado a las condiciones de viento y humedad relativa, genera que la población que habita en estas zonas

se encuentre expuesta a concentraciones un poco más altas comparadas con el resto.

Tabla 3. Distribución de contaminantes y variables meteorológicas.

| VARIABLE | ZONA GEOGRÁFICA | | | | |
|-----------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| | Noreste | Noroeste | Centro | Sureste | Suroeste |
| | <i>Media (DE)</i> |
| Ozono | 0.07 (0.03) | 0.08 (0.03) | 0.09 (0.03) | 0.08 (0.03) | 0.08 (0.03) |
| PM10 | 80.7 (85.71) | 86.51 (62.07) | 76.15 (43.98) | 104.51 (65.74) | 80.05 (42.39) |
| PM2.5 | 47.13 (26.01) | 55.06 (46.16) | 52.28 (18.6) | 63.49 (43.91) | 44.26 (20.34) |
| NO2 | 0.05 (0.02) | 0.05 (0.02) | 0.07 (0.03) | 0.06 (0.02) | 0.06 (0.02) |
| Temperatura | 23.94 (3.8) | 23.88 (3.2) | 25.07 (3.13) | 25.1 (3.99) | 23.1 (3.48) |
| Humedad | 72.51 (16.16) | 76.29 (14.65) | 78.39 (14.2) | 74.52 (15.26) | 75.25 (15.96) |
| Velocidad del viento | 4.18 (1.09) | 3.98 (0.96) | 3.29 (0.91) | 3.26 (1.44) | 3.1 (0.97) |

En la tabla 4 se describe el comportamiento de los indicadores para SM más significativos influenciados por la exposición a ozono.

Por lo general se observa que la tendencia estadísticamente significativa es a partir de exposiciones más elevadas, o sea, aquellas concentraciones que se encuentran en el percentil número 3, siendo esas concentraciones las que superan el punto de corte establecido como seguro para la población con la norma actual vigente de .11 ppm para promedio horario.

Bajo este entendido podemos encontrar que para el marcador de triglicéridos encontramos un incremento de 20 mg/dl en sangre (IC 95%:9.4,30.9), con un lapso de dos días previos de exposición, mientras que para un lapso de 11 días

de exposición previos a la toma de muestra encontramos un incremento de 12.5 mg/dl (IC 95%:1.4,23.6) en el mismo indicador.

En lo que respecta al colesterol HDL se observa una disminución de la concentración en sangre de 2.5 mg/dl (IC 95%:-5.0,-.05) con un lapso de 7 días previos a la exposición, mientras que con un aumento en un día de retraso de la exposición encontramos una disminución más elevada de -3.4 (IC 95%:-5.9,-0.9)

La tensión arterial en general mostró una modificación estadísticamente significativa con un retraso en la exposición de 13 días previos a la visita, observando un aumento en la tensión arterial sistólica 1.1 mmHg (IC 95%:.08,2.2), mientras que para la tensión arterial diastólica el aumento es de .9 mmHg (IC 95%:-.1,1.8) teniendo este último un valor de *p* marginal para la asociación.

Tabla 4. Modificación de los indicadores de SM en presencia del ozono expresado en terciles.

| INDICADOR METABÓLICO | COEFICIENTE | INTERVALO DE CONFIANZA 95% | | VALOR P |
|-------------------------------------|-------------|----------------------------|-------|---------|
| TRIGLICÉRIDOS mg/dl (LAG_2) | | | | |
| TERCIL 2 (.065-.092) | 9.11 | -1.50 | 19.73 | 0.092 |
| TERCIL 3 (.093-.179) | 20.24 | 9.54 | 30.95 | 0.000 |
| TRIGLICÉRIDOS mg/dl (LAG_11) | | | | |
| TERCIL 2 (.066-.094) | 4.64 | -6.19 | 15.47 | 0.401 |
| TERCIL 3 (.092-.177) | 12.55 | 1.44 | 23.66 | 0.027 |
| COLESTEROL HDLmg/dl (LAG_7) | | | | |
| TERCIL 2 (.068-.091) | -0.22 | -2.69 | 2.25 | 0.861 |
| TERCIL 3 (.092-.177) | -2.56 | -5.06 | -0.05 | 0.045 |
| COLESTEROL HDLmg/dl (LAG_8) | | | | |

| | | | | |
|-------------------------------------|-------|-------|-------|-------|
| TERCIL 2 (.067-.091) | -3.94 | -6.40 | -1.49 | 0.002 |
| TERCIL 3 (.092-.178) | -3.46 | -5.96 | -0.95 | 0.007 |
| T.A. SISTÓLICAmmHg (LAG_13) | | | | |
| TERCIL 2 (.071-.096) | 0.88 | -0.15 | 1.92 | 0.097 |
| TERCIL 3 (.097-.188) | 1.14 | 0.08 | 2.21 | 0.035 |
| T.A. DIASTÓLICAmmHg (LAG_13) | | | | |
| TERCIL 2 (.071-.096) | 0.83 | -0.92 | 1.77 | 0.077 |
| TERCIL 3 (.097-.188) | 0.91 | -0.03 | 1.86 | 0.058 |

Modelo lineal ajustado por Actividad física, IMC, Ingesta de antioxidantes (Vit. C y Vit. E) y presencia de asma. **La unidad de medición del ozono fue partes por millón (ppm). *Tensión Arterial (T.A.)*

DISCUSIÓN

Nuestros resultados demuestran que hay una asociación positiva entre la contaminación atmosférica por ozono y algunos de los marcadores para SM en niños y adolescentes de México, siendo el primer estudio en realizar dicha asociación en población con este rango de edad y bajo estas condiciones de contaminación atmosférica, las cuales sabemos que por cuestiones geográficas del lugar, se vuelven un tema de interés para la salud pública y los tomadores de decisiones en cuanto a regulación se refiere.

Siendo un estudio de cohorte, en el cual hay un seguimiento de los individuos, y por lo tanto, varias mediciones a través del tiempo, podemos resaltar que tuvimos la posibilidad de observar el efecto de distintas variables sobre la modificación de los indicadores para SM y tener su seguimiento en el tiempo, para poder establecer de una manera más clara que la exposición precede al evento.

Podemos observar que dependiendo del tipo de marcador es el lag necesario para observar una modificación, dicho comportamiento podría categorizarse en que para los triglicéridos por lo general la modificación es en base lags tempranos (-3 días), el colesterolhdl por lo general es apreciable el cambio en lags intermedios (de 5 a 10 días) y la tensión arterial necesita de lags un poco más tardíos (de 10 a 15 días).

El mecanismo por medio del cual nuestras asociaciones son biológicamente plausibles dependen directamente del indicador involucrado.

En lo que respecta a la presión arterial, existe evidencia de que esta modificación es mediada porque tanto los contaminantes ambientales que

producen mayor oxidación a nivel celular como lo son las partículas finas y el ozono poseen características bioquímicas únicas, tales como una mayor capacidad de absorber moléculas orgánicas y penetrar en las células del sistema cardiovascular, lo cual afecta directamente a la vasculatura cardíaca, donde pueden inducir arritmias, reducir la contractilidad de los miocitos, y disminuir el flujo de sangre coronaria, se ha demostrado también que exposiciones a estos agentes pueden causar vasoconstricción arterial aguda en los seres humanos sanos y provocar un aumento en la presión sanguínea alterando la función vascular. (12)

Conforme al mecanismo relacionado con la modificación de los niveles sanguíneos del colesterol HDL y los triglicéridos, está mediado por un aumento de daño aterosclerótico a nivel de la aorta torácica, dicho daño a causa del aumento de la infiltración de macrófagos provenientes del mismo aumento del estrés oxidativo y por lo tanto de ROS, lo que hace que se presente un fallo en la función de la apolipoproteína E, causando dislipoproteinemia repercutiendo todo este proceso de daño en el aumento directo de colesterol LDL y triglicéridos en sangre. Del mismo modo se ha observado en ratas expuestas a altas concentraciones de ozono un aumento del estrés oxidativo, lo que lleva al daño en el ADN mitocondrial, así como una disminución vascular endotelial de óxido nítrico sintetasa, y por último un aumento significativo de la aterogénesis en comparación con ratas que son expuestas a aire filtrado. (13)

Algunos estudios han documentado que la exposición a O_3 puede ser capaz de inducir a estrés oxidativo intracelular a través del ozónido, éste último se define como óxidos cuyo O_2 (O^{2-}) se ha sustituido por un grupo O_3 , y la formación de hidroperóxido. Este mecanismo de daño oxidativo implican la activación de Nrf2, la proteína de choque térmico 70, NF- κ B, el aumento de expresión de una variedad de citocinas proinflamatorias (TNF-alfa y la interleucina 1β), quimiocinas (por ejemplo, la interleucina 8), y los genes de adhesión, el O_3 es también un activador de la proteína 1-fos y c-Jun onco genes(9).

Se aprecia que todos los indicadores, con excepción del colesterol HDL con una exposición de 8 días previos, la asociación resulta no ser estadísticamente

significativa para el segundo tercil, pero tomando en cuenta que para el tercer tercil esta asociación si lo es, establecemos que la tendencia de los coeficientes y la magnitud de los mismos entran dentro de los rangos plausibles modificables para el indicador. Por otra parte, a pesar que dentro del análisis las variables se analizaron de manera continua, debido a que la asociación se establece mediante a la categorización de la exposición en terciles, no es posible establecer una asociación dosis-respuesta, mas sin embargo estos resultados son un buen primer acercamiento al comportamiento de las variables involucradas en la asociación. De igual manera podemos destacar que la diferencia en los tiempos de exposición en cuanto a retardo se refiere (lags) muestran una tendencia en base al indicador asociado al mismo, observando que nos encontramos con diferentes indicadores modificados dependiendo la reconstrucción de la exposición que va desde 1 hasta 15 días previos a la toma de la muestra.

La variable dieta fue estimada a partir del segundo período de duración de la cohorte, esperamos que si todos los individuos contaran con al menos 3 mediciones de dieta que pudieran empatar con sus visitas a la toma de muestras, el modelo podría ajustarse aún mejor.

Se prescindió del ajuste de kilocalorías ya que siendo una variable que no está directamente relacionada con los marcadores para SM, no presentaba un efecto directo al ajustar, mas sin embargo el efecto de la dieta fue controlado mediante el ajuste del índice de masa corporal, siendo este indicador un reflejo más exacto de los excesos en la alimentación del niño y el adolescente. Por otra parte, ya que el efecto de la exposición a ozono en los indicadores de SM es mediado por el estrés oxidativo¹¹ decidió ajustarse por la ingesta de los antioxidantes principales, consumo promedio diario de vitamina C y vitamina E. En base a lo anterior y en sentido contrario al daño, mediante el ajuste del modelo por consumo de vitaminas antioxidantes, encontramos que la vitamina E tuvo un efecto protector y estadísticamente significativo a través de la disminución del daño causado por el estrés oxidativo, este mecanismo es consistente con lo descrito por I. Romeu, en donde la evidencia muestra que la vitamina E representa la principal defensa contra la lesión de la membrana celular inducida por oxidantes en el tejido humano debido a su papel en romper

la reacción en cadena de la peroxidación de lípidos, también es un eliminador de radicales peroxilo y disminuye la producción de la prostaglandina E2, un metabolito de ácido araquidónico producido por la peroxidación de lípidos de las células del pulmón después de la exposición ozono.(12)

De igual manera se observó que el ajuste por edad, sexo y escolaridad no tuvieron un efecto significativo en los modelos, por lo que no se tomaron en cuenta para los modelos finales, esto en concordancia con González-López.(14)

A pesar de que la evidencia muestra que el Material Particulado tiene efectos adversos en la salud del sistema cardiovascular, no se incluyó esta variable en el modelo, ya que aparte de no ser una variable modificadora de la significancia en presencia del ozono, en condiciones ambientales es un contaminante que no compite en concentraciones que desencadenen efectos adversos a la salud de manera simultánea con el ozono, porque cuando uno se eleva en aire el otro disminuye y viceversa (se ajustó y no se observó efecto), lo anterior por efecto de la temperatura ambiente.

La exposición fue medida de manera ambiental por medio de la Red de Monitoreo Atmosférico, se espera encontrar asociaciones más fuertes y más claras con una mejor medición de la exposición, tanto con los indicadores mostrados en este artículo, así como con los otros en los que su asociación no resultó estadísticamente significativa, ya que se han propuesto diversos mecanismos por medio de los cuales esto es plausible biológicamente. Aun así, partiendo de que la exposición fue no fue medida de manera personal ya se pueden distinguir efectos de la misma sobre los indicadores para síndrome metabólico, de igual manera, suponiendo que existiera algún error en la estimación de la exposición, nos encontraríamos bajo el supuesto de que hay una subestimación del efecto, ya que siendo un error no diferencial, la asociación se pierde fuerza.

CONCLUSIÓN

Nuestra evidencia sugiere una asociación positiva entre la exposición a ozono y algunos indicadores para el diagnóstico del síndrome metabólico, específicamente para triglicéridos, colesterol y tensión arterial, hace falta más investigación en este grupo de edad con estudios en donde se pueda estimar de una manera más precisa la exposición y así poder generar una relación dosis respuesta, pudiendo generar así un impacto importante en la generación de nuevas políticas públicas y la mejora de las ya existentes con el fin de salvaguardar la salud de la población, sobre todo en los grupos más vulnerables.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lozada DM, Machado S, Manrique M, Martínez D, Suárez O. Factores de riesgo asociados al síndrome metabólico en adolescentes. 2008;116(4):323–9.
2. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición. Instituto Nacional de Salud Pública. 2012.
3. Hoffmann B, Luttmann-gibson H, Cohen A, Zanobetti A, Souza C De. Opposing Effects of Particle Pollution , Ozone , and Ambient Temperature on Arterial Blood Pressure. 2012;120(2):241–6.
4. Chen J-C, Schwartz J. Metabolic syndrome and inflammatory responses to long-term particulate air pollutants. *Environ Health Perspect* [Internet]. 2008 May [cited 2014 Feb 10];116(5):612–7.
5. Chuang K-J, Yan Y-H, Chiu S-Y, Cheng T-J. Long-term air pollution exposure and risk factors for cardiovascular diseases among the elderly in Taiwan. *Occup Environ Med* [Internet]. 2011 Jan [cited 2014 Feb 10];68(1):64–8.
6. Baja ES, Schwartz JD, Wellenius G a, Coull B a, Zanobetti A, Vokonas PS, et al. Traffic-related air pollution and QT interval: modification by diabetes, obesity, and oxidative stress gene polymorphisms in the normative aging study. *Environ Health Perspect* [Internet]. 2010 Jun [cited 2014 Feb 10];118(6):840–6.
7. Wellen KE, Hotamisligil GS. Inflammation , stress , and diabetes. 2005;115(5):1111–9.
8. Almanaque de datos y tendencia de la calidad del aire. Sistema de Monitoreo Atmosférico. 2013.
9. Hutcheson R, Rocic P. The metabolic syndrome, oxidative stress, environment, and cardiovascular disease: the great exploration. *Exp Diabetes Res* [Internet]. 2012 Jan [cited 2014 Feb 6];2012:271028.
10. Determinación y comparación de los marcadores inflamatorios sistémicos y locales en adolescentes obesos con y sin asma y después de reducir de peso. Barraza, A. y cols. 2010;1–23.
11. Zimmet P, Alberti G, Kaufman F, Tajima N, Arslanian S, Wong G, et al. El síndrome metabólico en niños y adolescentes : el consenso de la FID. *Arch Venez Pueric Pediatr*. 2007;72(2):73–7.
12. Romieu I, Castro-Giner F, Kunzli N, Sunyer J. Air pollution, oxidative stress and dietary supplementation: a review. *Eur Respir J* [Internet]. 2008 Jan [cited 2014 Feb 4];31(1):179–97.

13. Lodovici M, Bigagli E. Oxidative stress and air pollution exposure. J Toxicol [Internet]. 2011 Jan [cited 2014 Feb 10];2011:487074.
14. Factores IDE, Para DER, Metabólico S, La EN, México CDE. Identification of Risk Factors for Metabolic Syndrome in Apparently Healthy Population at a Family Medicine Unit in Mexico City. 2009;