

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ / FIOCRUZ

Escola Nacional de Saúde Pública

Rua Leopoldo Bulhões, 1480 – Manguinhos

21041-210 - Rio de Janeiro - RJ - Brasil

Tel.: (+55 21) 2598-2622 Fax: (+55 21) 2270-6772

PATRONES ESPACIALES Y TEMPORALES DE LA EXPOSION Y EFECTO DE LA CONTAMINACIÓN ATMOSFÉRICA EN SANTIAGO DE CHILE

Tese submetida ao Curso de
Doutorado em Saúde Pública da
Escola Nacional de Saúde Pública da
Fundação Oswaldo Cruz

Autor: Franz Guillermo Muñoz Ibáñez

Orientadora: Marília Sá Carvalho

Segunda orientadora: Aline Araújo Nobre

Data da defesa: 18-12-2007

Tesis de Doctorado financiada por la Organización Panamericana de la Salud

Agradecimientos

El Autor agradece de todo corazón a la Organización Panamericana de la Salud, a la Fundación Oswaldo Cruz, a la Escuela Nacional de Salud Pública y en especial a la Dra. Marília Sá Carvalho por la confianza y tiempo que dedicó para estudiar el problema de la contaminación en Santiago de Chile. A la Dra Aline Nobre por su confianza y dedicación para terminar este proceso.

Sinceramente

A mi amada Amarilis y Rafaela, puntos de referencia en mi vida.

ÍNDICE

Resumen.....	5
1. Introducción.....	7
1.1 La ciudad de Santiago.....	7
1.2 El problema sanitario de la contaminación del aire.....	10
1.2.1 Medición y control	10
1.2.2 Emisión y dispersión.....	12
1.2.3 Estructura química y toxicología.....	15
1.2.4 Efectos en la salud.....	18
1.2.5 Las Infecciones Respiratorias Agudas	19
2. Motivación	19
3. Objetivos.....	20
3.1 Objetivo General.....	20
3.2 Objetivos Específicos.....	20
4. Materiales y Métodos.....	20
4.1 Tipo de Datos.....	20
4.1.1 Datos Demográficos.....	20
4.1.2 Datos de Salud.....	21
4.1.3 Datos de Contaminación.....	21
4.1.4 Datos Meteorológicos.....	22
4.2 Variables.....	22
4.3 Método Estadístico.....	23
4.3.1 Métodos Descriptivos.....	23
4.3.2 Modelos Estadísticos.....	23
4.3.2.1 Modelos Lineares Generalizados.....	24
4.3.2.2 Modelos Distributivos.....	25
4.3.2.3 Modelos Polinomiales Distributivos.....	25
4.3.2.4 Modelos Aditivos Generalizados.....	26
4.3.2.5 Análisis Factorial Dinámico.....	27
5. Resultados.....	28
• Artículo 1: Intra Urban Variation Of The Air Pollutants In Santiago Of Chile	29
• Artículo 2: Efecto del tiempo de exposición a PM10 en las urgencias por Bronquitis	45
• Artículo 3: Infecciones Respiratorias Aguda y Exposición a PM _{2,5}	67
6. Discusiones y Conclusiones.....	77
7. Bibliografía.....	79

RESUMEN

Desde más de 30 años, los habitantes de la ciudad de Santiago se ven afectados con la contaminación del aire. Esta contaminación es compuesta principalmente de partículas primarias y secundarias emitidas desde fuentes móviles, donde los mayores niveles de partículas son alcanzados durante el periodo invernal por efectos climáticos. En este trabajo analizamos la componente espacial de la contaminación en la ciudad, y el efecto de corto plazo (urgencias médica) en base a un indicador que captura el tiempo de la exposición a partículas primarias y secundarias en lactantes menores a 1 año, y adultos mayores a 65 años. Los datos fueron obtenidos desde la Red de Monitoreo Ambiental del Aire (Red MACAM) y del Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Infecciones Respiratorias Agudas del Ministerio de Salud de Chile (Programa IRA).

Demostramos mediante modelación estadística que la contaminación atmosférica, en especial material particulado se distribuye de forma desigual en la ciudad afectando mayormente el sector Centro y Oeste de la ciudad incrementando con ello el tiempo de exposición y el número de casos de urgencias por Infecciones Respiratorias Agudas en estos mismos sectores, especialmente a $PM_{2.5}$.

Según investigaciones recientes, la partícula de $PM_{2.5}$ en Santiago posee, además de sales ácidas, hidrocarburos aromáticos poli cíclicos con potencial actividad biológica en la mucosa respiratoria y endotelio con la consecuente producción de daño y activación celular inclusive mutagénesis. Estas características tóxicas explican nuestros resultados de corto plazo en lactantes y ancianos, ya que las urgencias por IRAs se relacionan fuertemente con infecciones virales, cuya producción puede facilitarse posterior a una exposición que dañe las vías respiratorias generando mayor susceptibilidad en los individuos más vulnerables.

Esta Tesis configura una nueva forma de entender la exposición a material particulado y sus efectos en grandes ciudades. Conseguimos generar un indicador que considera la duración de los episodios de contaminación, acercándose más al concepto de dosis poblacional, este descubrimiento puede ser prometedor, especialmente en el control sanitario de la contaminación aérea en los sectores más afectados de la ciudad como de estudios en métodos cuantitativo en salud.

ABSTRACT

Residents of the Santiago city have been affected with the air pollution for more than 30 years. This pollution is mainly composed of primary and secondary particles emitted by mobile sources, where the highest levels of particles are reached during the winter by climatic effects. In this work the spatial component of the air pollution in the city and the short-term effect (medical emergency) were studied based on an indicator that captures the time of exposure to primary and secondary particles for infants under 1 year and older up to 65 years. The data were obtained from the Monitoring Environmental Air (Red MACAM) and the Epidemiological Surveillance System for Acute Respiratory Infections of the Health Department of Chile (Programa IRA).

We observe through the statistical modeling that the air pollution, mainly particulate matter are heterogeneous distributed over the city. The center and west sector are the most affected sector of the city increasing the time of exposure in the population and the number of cases of emergency for Acute Respiratory Infections, especially for $PM_{2.5}$.

According to the recent researches, the fine particle $PM_{2.5}$ in Santiago in addition to acid salts have polycyclic aromatic hydrocarbons with potential biological activity in the respiratory tract and endothelium with the consequent illness and cellular activation including mutagenesis. These toxicological features explain our results of short-term effect in children and older since emergency visits for IRAs are very related to viral infections, whose production can be increase after of a harm exposure, generating more susceptibility to respiratory viral infection in more vulnerable individuals.

This thesis sets a new way of understanding exposure to the particulate matter and its impact on big cities. We create an indicator that considers the duration of episodes of contamination that is related to the concept of population doses. This finding may be promising, particularly in the sanitary control of the air pollution as well as in quantitative surveys for the public health.

1. INTRODUCCIÓN

Desde hace más de 30 años, los habitantes de la ciudad de Santiago se ven afectados con la contaminación del aire. Esta contaminación es compuesta principalmente de partículas primarias y secundarias, donde los mayores niveles de concentración de partículas son alcanzados durante el periodo invernal. Estas alzas de contaminación no son semejantes en el territorio producto de características climáticas y topográficas de la cuenca, por tal razón algunos habitantes pueden ser más afectados que otros. En este trabajo de Tesis Doctoral analizamos la componente espacial de la contaminación en la ciudad, y el efecto de corto plazo que tiene el tiempo de exposición a partículas primarias y secundarias en lactantes menores a 1 año, y adultos mayores a 65 años.

1.1 La ciudad de Santiago

La región metropolitana donde se ubica la ciudad de Santiago de Chile es una cuenca limitada al Este por los faldeos de la Cordillera de Los Andes, con cerros que superan los 3.200 metros sobre el nivel del mar. Por el Oeste, la cordillera de la Costa alcanza alturas sobre 2.000 metros, siendo interrumpida por el valle del río Maipo, que abre la cuenca hacia el sector Sudoeste. Más al Sur, el monte de Alhué supera los 2.200 metros de altitud. Las dimensiones aproximadas de la cuenca son 80 Kilómetros en sentido Norte-Sur y 35 Kilómetros en sentido Este-Oeste. La Figura N° 1 es una imagen satelital de la cuenca de la región metropolitana donde se observa el casco urbano de la ciudad de Santiago.

La ciudad posee más de 450 años, sin embargo fue en el último siglo donde experimento el mayor crecimiento poblacional y transformación urbana ¹. A principios del siglo XX la ciudad ocupaba casi 400 Km². A mitad de siglo, la superficie urbana superaba los 1300 Km², y se incrementaba la densidad demográfica en el núcleo central o centro histórico. El crecimiento de la ciudad continuó en forma acelerada durante los años siguientes, y en 1960 ya cubría 2000 Km². En 1980, la cifra era cercana a los 4500 Km² y en 1990 estaba próxima a 7000 Km².

Durante este tiempo, los habitantes en la ciudad se fueron segregando según nivel de ingreso, situación que se profundizo en la década de los setenta y ochenta ². Población localizada en los faldeos cordilleranos, al Noreste del Centro histórico de la ciudad poseen un mayor

ingreso per-cápita y nivel educacional, y se denominada como “barrio alto”. En contraste, los sectores localizados al Sur y Oeste de Santiago producto de ocupaciones durante los años 50`s son denominados de “barrios marginales”. A comienzos del siglo XXI, la ciudad todavía segregada socialmente aparece también como un mosaico con varios centros de bienes y servicios creando espacios de borde, entre las áreas carenciadas y los barrios y espacios comerciales modernos que se expanden dentro de la ciudad.

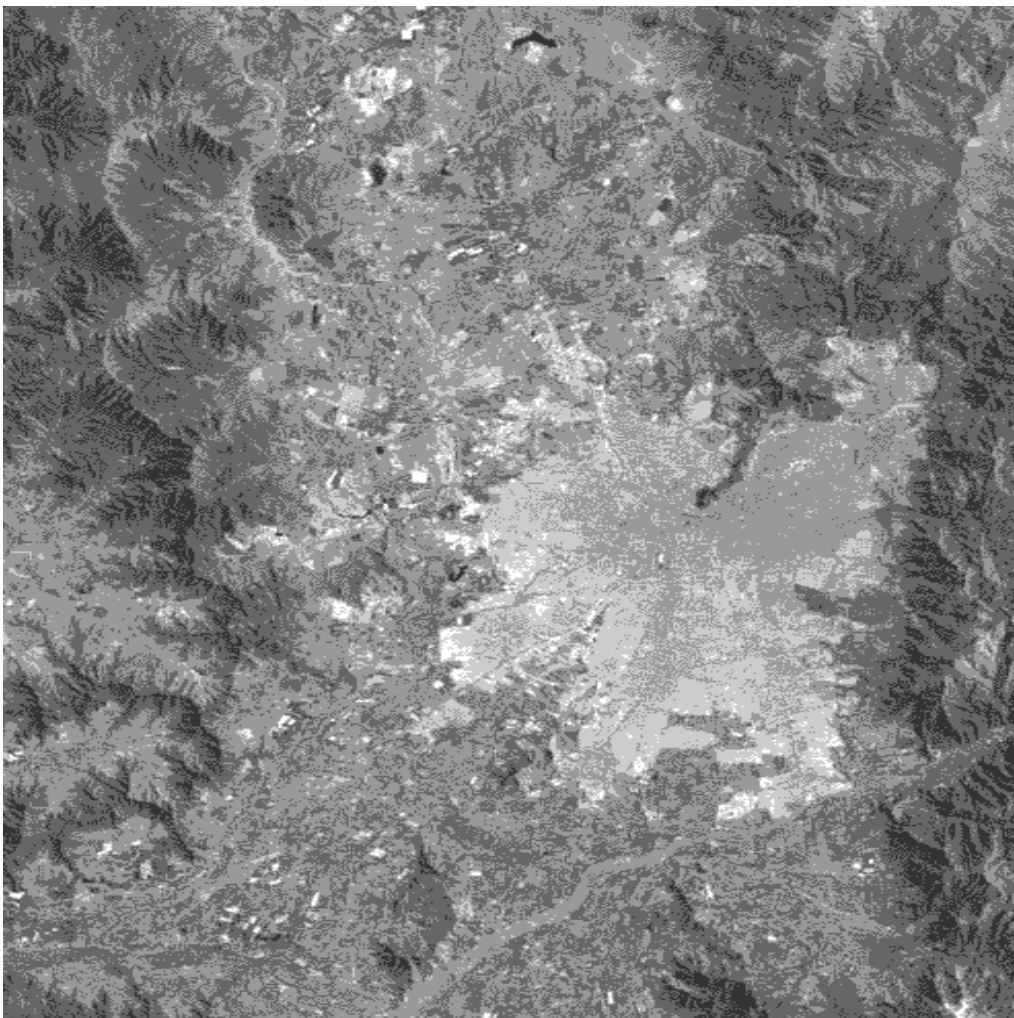


Figura 1: Imagen satelital de Santiago de Chile. Fuente: Imagen *Landsat*, enero 2000

Según Censo de población y vivienda del año 2002, la ciudad registró un total de 6.061.185 habitantes, la mayor parte localizada al Sur y Oeste de la ciudad, que también muestran los menores índices de desarrollo humano (IDH) ³. En estos sectores también se localizan la mayoría de las industrias consideradas como fuentes fijas ⁴ por las autoridades sanitarias. En

Santiago al día circulan aproximadamente 8000 buses y 1 millón de automóviles, la mayoría movidos a Gas-oil e Diesel ⁵. Estas fuentes móviles circulan en la red vial de Santiago que esta compuesta por autopistas que rodea la ciudad (circunvalación Américo Vespucio), y otras que la cruzan de extremo a extremo. La Figura N° 2 muestra al año 2000, el IDH de las 34 comunas que conforman el área urbana de Santiago (Fig N° 2-A), y las redes viales con el flujo vehicular ponderado diario FVPD (Fig N° 2-B). Números en circulo indican las estaciones de monitoreo del aire.

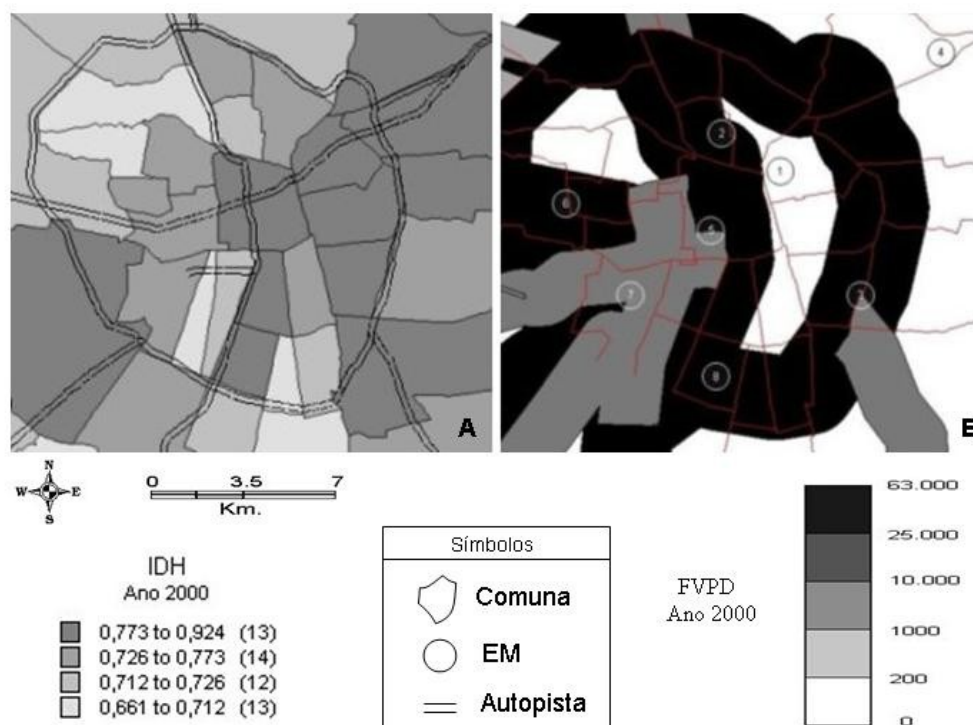


Figura N° 2: Mapas temáticos de la ciudad de Santiago dividida según comuna, Mapa A muestra la distribución del IDH/año 2000, y el Mapa B muestra el flujo vehicular promedio diario (FVPD año 2000) en las grandes autopistas, círculos indican localización de las estaciones de monitoreo (EM) del aire.

1. 2 El problema sanitario de la contaminación del aire

1.2.1 Medición y control

Durante la década de los años 70s y 80s, la ciudad de Santiago comienza a experimentar los primeros problemas de congestión vehicular y graves episodios de contaminación del aire. En el año 1978 por resolución 1215/78 del Ministerio de Salud se establecieron las normas primarias de calidad del aire para Partículas Totales en Suspensión (PTS), Dióxido de Azufre (SO_2), Monóxido de Carbono (CO), Ozono (O_3) y Dióxido de Nitrógeno (NO_2), y en el año 1992 se publicó la norma primaria de calidad de aire para MP_{10} (D.S N°185/92 del Ministerio de Minería). En 1988 se instaló en la Región Metropolitana la primera Red de Monitoreo Automática de Contaminantes Atmosféricos (MACAM-1), compuesta por 4 estaciones. El año 1996, se constituyó la Red MACAM-2, con ocho estaciones, todas ellas con monitores continuos de material particulado MP_{10} y monitores de gases. Desde el año 2002 se mide la concentración de $\text{PM}_{2,5}$ en cuatro de las ocho estaciones de monitoreo, a saber la N° 4, N° 3, N° 5 y N° 6.

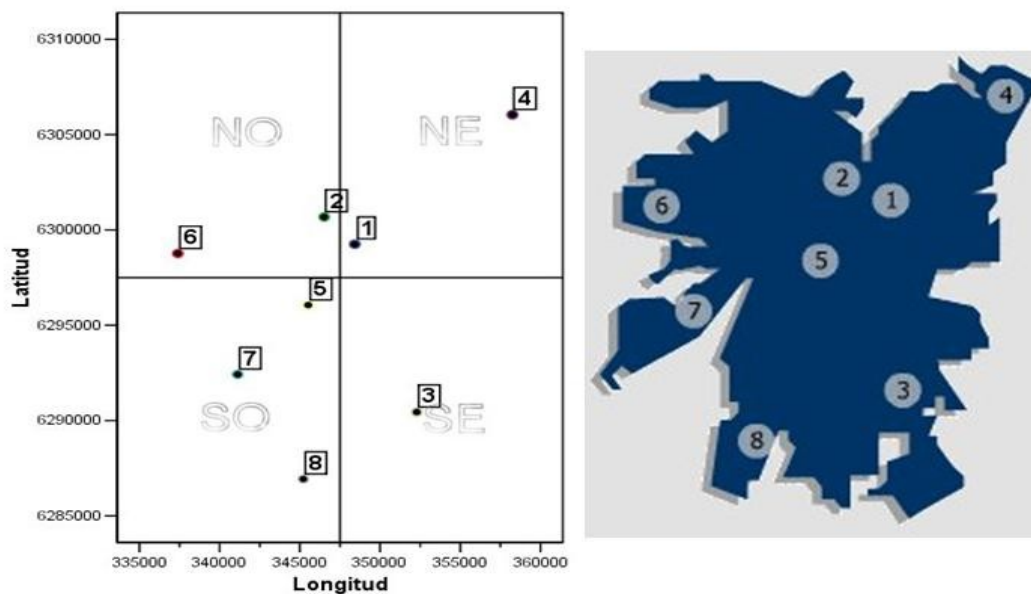


Figura 3: Lado izquierdo; coordenadas geográficas de las estaciones de monitoreo en Santiago dividido en cuadrantes según ubicación relativa Norte-Sur. Lado derecho, la representación del casco urbano mostrando la ubicación de las estaciones de monitoreo en círculo.

El equipamiento usado en Santiago para medir el PM₁₀ y el PM_{2,5} son relacionados a las series de monitores TEOM (Tapered Element Oscillating Microbalance) de medición continua, a diferencia de los anteriores medidores de alto volumen o Hi-Vol que realizaban mediciones cada 24 horas. Este equipamiento posee un radio de representación de 2km en sus medidas, denominado también como radio de representación poblacional.

En 1994 se crea la ley de bases del Medio Ambiente y en el año 1996 la Región Metropolitana fue declarada zona saturada por O₃, MP₁₀, PTS y CO, y zona latente por NO₂, iniciándose en 1998, el Plan de Prevención y Descontaminación Atmosférica (PPDA) cuyo eje de acción principal es “la gestión de episodios críticos de contaminación atmosférica” mediante la regulación y control de las emisiones industriales y tránsito vehicular a partir de normas primarias de calidad ambiental. Las normas fueron instauradas en Chile basadas en las recomendaciones de la Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos de Norteamérica (EPA-USA) que en el caso del material particulado PM₁₀ considera un nivel medio de 150 µg/m³ de concentración cada 24 horas como referencia ambiental ⁶.

En Santiago, niveles medios de PM₁₀ cada 24 horas son usados también como unidad de medida para la categorización del Índice de Calidad del Aire por Partículas (ICAP) establecido por el Decreto Supremo del Ministerio de Salud. Este índice define el nivel de riesgo para la salud de la población, y es directriz de las acciones a realizar para disminuir las emisiones en la atmósfera, tales como; restricción vehicular en un episodio de “alerta ambiental” o paralización de las actividades industriales en una “preemergencia ambiental”.

El ICAP es una función que relaciona la calidad del aire expresada en concentraciones promedio de PM₁₀ cada 24 horas con categorías numéricas, por ejemplo, el valor de ICAP 100, calidad del aire regular, corresponde exactamente al valor de la norma para 24 horas de MP₁₀, 150 µg/m³ como muestra la Tabla N ° 1.

Tabla N ° 1. Índices de calidad del Aire por Material Particulado Respirable (ICAP)

ICAP	Categoría ICAP	PM10 ug/m3 (24 hrs.)	Nivel	Episodio
0-100 Bueno	0	0	0	-
101-200 Regular	100	150	0	-
201-300 Malo	200	195	1	Alerta
301-400 Crítico	300	240	2	Preemergencia
401-500 Peligrosos	400	285	2	Preemergencia
>501 Excede	400	330	3	Emergencia

Fuente: Decreto Supremo 59, de 1998, del Ministerio Secretaria General de la Presidencia

1.2.2 Emisión y dispersión.

La concentración de partículas depende de los procesos de emisión y dispersión en la atmósfera. Existen dos tipos de emisión, las de fuentes fijas tal como industrias e incineradores de basura, y las fuentes móviles relacionadas directamente con el transporte motorizado. Según estimaciones de la institucionalidad ambiental CONAMA-Chile, al año 2002 en la ciudad de Santiago, la contribución al material particulado PM₁₀ por fuentes móviles fue del 49%, por fuentes fijas del 29% y un 22% por otras fuentes. En ese mismo año fueron liberadas a la atmósfera 13.713 toneladas de óxidos de nitrógeno (NO_x), y 785 toneladas de material particulado. Destacamos que el 84% de los NO_x y el 91% del monóxido de carbono (CO) son de origen vehicular.

De interés, conjuntamente a la implementación del PPDA en 1998 se introduce el gas natural a escala industrial en la ciudad como también se elimina el plomo como antidetonante en el diesel. En el combustible, aditivos oxigenados tal como el MTBE (Metil-Terbutil-Eter) es usado actualmente para aumentar el octanaje de la gasolina sin plomo, sin embargo, han sido centro de discusión por su alta toxicidad ⁷.

La cuenca de Santiago experimenta durante otoño-invierno un incremento de la concentración de material particulado. Esto ocurre cuando la disminución de la temperatura en las capas inferiores de la atmósfera sumada al incremento de la presión atmosférica por la inversión térmica de subsidencia genera una situación de inamovilidad o baja dispersión del material particulado ⁸. Este comportamiento se repite todos los años comenzando en abril con el otoño y terminando en setiembre con la llegada de la primavera. En adición, durante el

periodo de invierno se dan habitualmente vientos del Este que incrementan rápidamente la presión en la atmósfera y con ello la concentración de partículas sobre la ciudad.

Estos episodios duran entre 2 a 3 días, y son de suma importancia tanto por los altos niveles de particulado que se alcanzan en corto tiempo como por la dificultad de predecir el fenómeno con razonable antelación. Por tal razón, diferentes modelos matemáticos han sido utilizados para predecir episodios desfavorables de dispersión de contaminación, aunque con éxito relativo, los modelos basados en redes neuronales ⁹ han mostrado ser más asertivos que los precedentes.

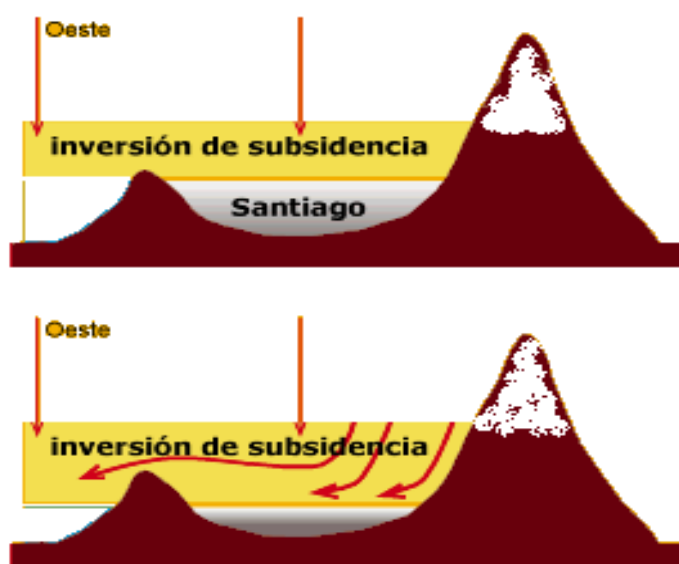


Figura 3: Esquema de la cuenca de Santiago bajo el proceso de inversión térmica de subsidencia, y efecto de los vientos del Este (cordilleranos) sobre la presión en la cuenca. En gris una ilustración del comportamiento de la capa de partículas bajo estos dos procesos.

Al observar las series de datos en la Figura N 4 para la media diaria de PM_{10} desde 1997 hasta 2003, notamos que todas las estaciones muestran el efecto del proceso de inversión térmica anual sobre las concentraciones de particulado, sin embargo, todas con distinta magnitud. Esta observación nos lleva a suponer que sectores donde medimos más contaminación exista también mayor número de enfermos relacionados al particulado atmosférico. Características topográficas y climáticas en la cuenca pueden explicar la heterogeneidad del material particulado en el territorio.

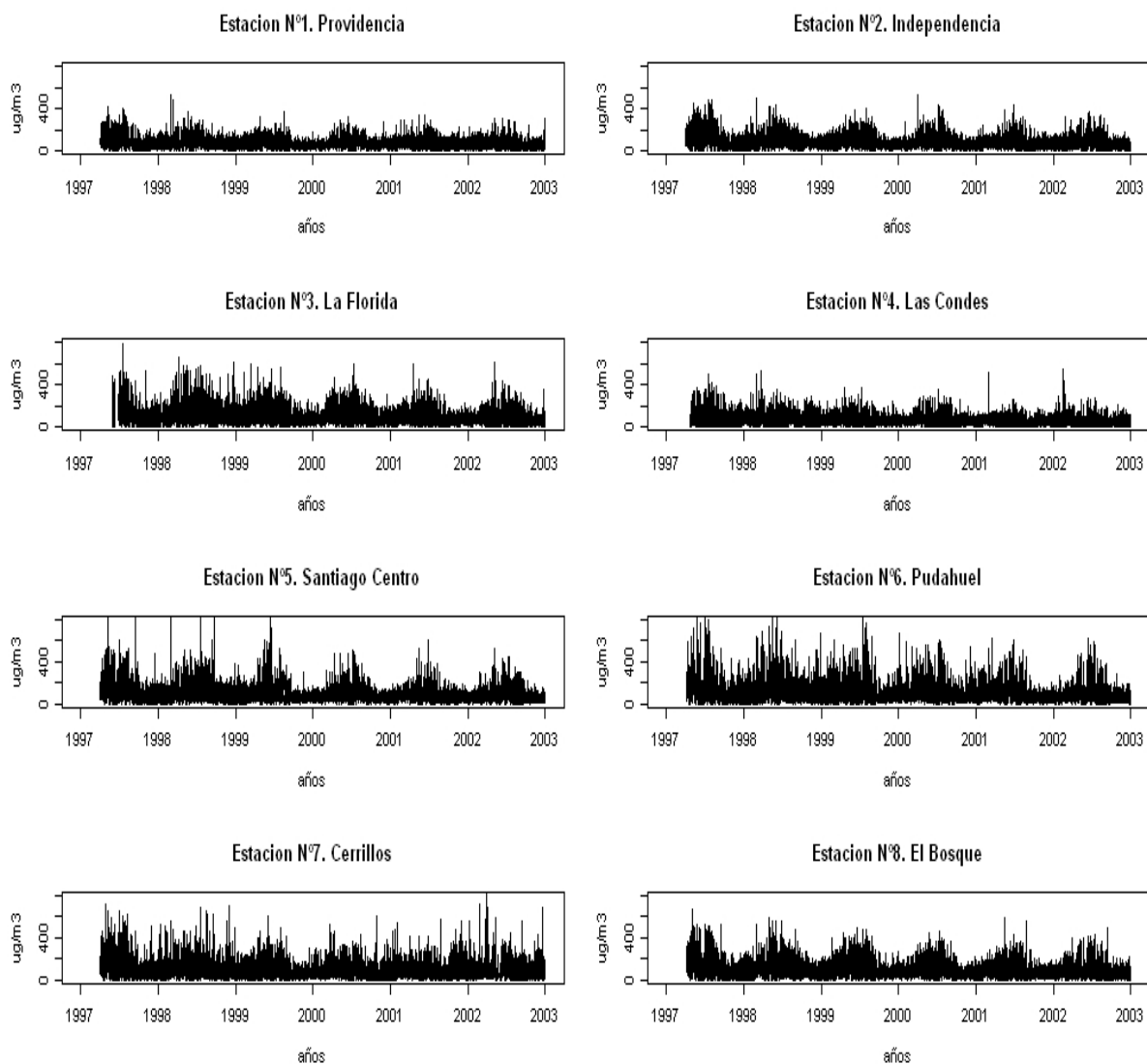


Figura 4: Variación del material particulado PM_{10} en las ocho estaciones de monitoreo desde 1997 hasta el 2003.

1.2.3 Estructura química y toxicidad

En Santiago pueden distinguirse dos tipos de contaminantes aéreos: los *primarios* y los *secundarios*. Los primarios son los que se emiten desde una determinada fuente emisora, tal como el monóxido de carbono (CO), óxidos de azufre (SO_x), óxidos de nitrógeno (NO_x) y Material Particulado menor a 10 μm (PM_{10}) fracción respirable. Los contaminantes secundarios son producidos en la atmósfera tal como el O₃ y el material particulado menor a 2,5 μm ($PM_{2,5}$). La toxicidad y efecto del CO, SO₂ y O₃ son bien conocidos en la comunidad científica y dicen relación al daño en mucosas respiratorias superiores por el fuerte efecto

oxidante del O₃ o irritativo del SO₂. El efecto del CO es mas tóxico ya que actúa de manera sistémica bloqueando el transporte de oxígeno (O₂) en la sangre. La Organización Mundial de la Salud detalla los efectos de cada uno de los contaminantes aéreos normados en su última revisión ¹⁰.

En Santiago, las partículas de la fracción respirable, menor a 10µm (PM₁₀), están compuestas principalmente de NH₄⁺, compuestos orgánicos, NO₃⁻, y SO₄²⁻, además de carbón inorgánico y óxidos metálicos ¹¹. Esta complejidad química del PM₁₀ ha dificultado el entendimiento del mecanismo de daño y el efecto a nivel poblacional. Para despejar este problema la investigación ha sido conducida a entender la naturaleza y estructura química de aquellas partículas que mas penetran en la inspiración respiratoria, tal como las partículas finas o PM_{2,5} producidas solamente en la atmósfera.

En un análisis químico realizado el año 2002 en la ciudad de Santiago se observó la presencia de hidrocarburos orgánicos poli-cíclicos (HAP) en el PM_{2,5} ¹². Estos compuestos son producidos en motores cuando la combustión interna no es completa generándose a alta presión y temperatura condensación de anillos de benceno que posteriormente son liberados a la atmósfera como una mezcla de estructuras poli benzoicas.

Aunque el PM_{2,5} no se produce dentro de los hogares, estudios han demostrado la presencia de HAP dentro de viviendas de baja renta que usan calefacción por combustión de Kerosén y/o Carbón, específicamente del Sur de Santiago ¹³.

Algunos de los HAP encontrados en el particulado de Santiago son mostrados en la Figura 5. Los HAP son moléculas de alta estabilidad estructural y baja polaridad presente en la atmósfera de manera libre o condensada en partículas finas según condiciones de temperatura y humedad en la atmósfera. Existe evidencia que los HAP pueden reaccionar en la atmósfera generando derivados nitrogenados denominados de Nitro-árenos, de alta toxicidad. Las características de polaridad de los HAP facilitan su ingreso en las vías respiratorias y estructuras celulares. No obstante, el mayor problema de estos compuestos es la metabolización en el organismo, ya que paradójicamente incrementa la toxicidad de la molécula ¹⁴.

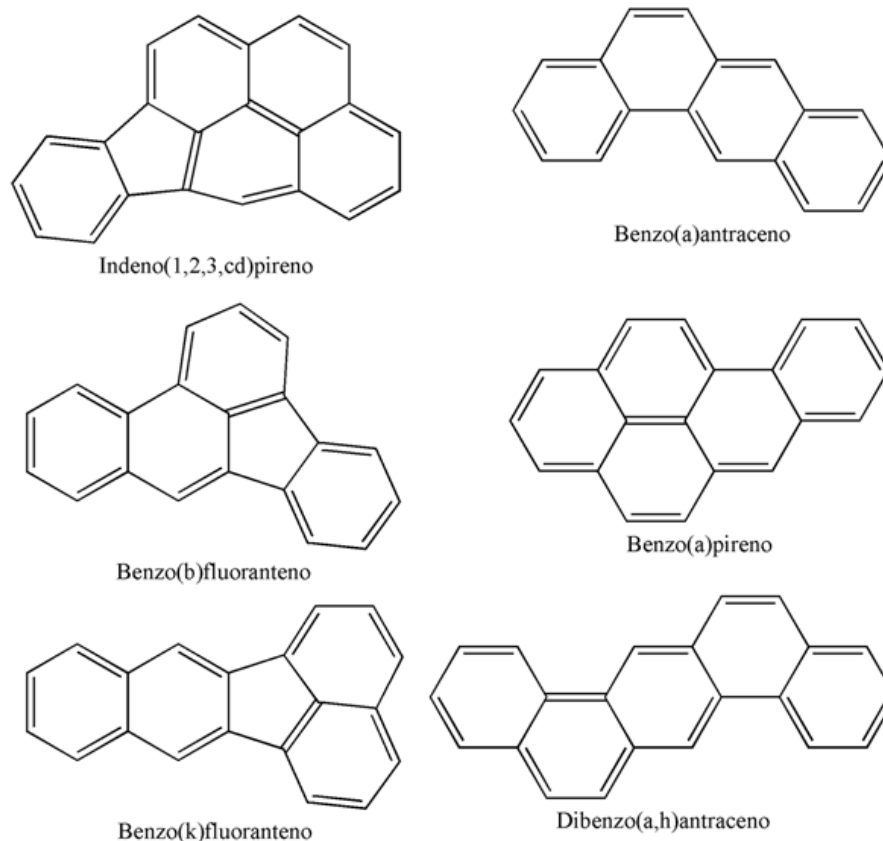


Figura 5: Estructura química de algunos HAP encontrados en el material particulado de Santiago.

En el organismo, los procesos celulares de metabolización de compuestos exógenos son relacionados al complejo enzimático P-450 las cuales mediante reacciones de adición o sustitución molecular consiguen alterar la estructura química de la molécula incrementando su depuración en el organismo ¹⁵. Sin embargo, en moléculas como el HAP, la estrategia metabólica es la adición de oxígeno a los doble enlace de los anillos de benceno para inestabilizar la molécula y hacerla mas polar para su eliminación en la orina. Sin embargo por dificultades estéricas durante la reacción entre la enzima y el HAP, se generan intermediarios con radicales libres de oxígeno o **epóxicos** de baja polaridad y alta reactividad química.

Gil y Adonis han explicado detalladamente los mecanismos bioquímicos de alteración del DNA (Deoxyribonucleic acid) bacteriano por exposición a HAP extraído desde el aire de Santiago. Estos autores han mostrado que los radicales del HAP pueden intercalarse en

cualquier parte de la doble hebra del DNA mediante uniones covalentes. Este tipo de unión imposibilita la reparación del DNA generando mutaciones puntuales que según la posición definirá el daño a la homeostasis celular. Ver Figura N° 5.

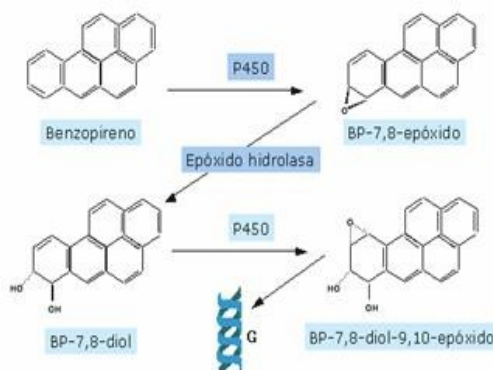


Figura 6: Mecanismo de metabolización del benzopireno por la enzima P-450 y formación de radicales de oxígeno. Estos radicales son los que reaccionan con las hebras de DNA (G).

Aunque su relación con cáncer humano no ha sido demostrada en estudios poblacionales, estos compuestos son clasificados como potencialmente cancerígenos por la actividad que adquieren sus productos de metabolización. Sin embargo, el aparato respiratorio al ser la ruta de entrada de las partículas despierta claramente el primer interés en una exposición de corto plazo a “niveles de riesgo”.

Las partículas aéreas al entrar en contacto con las mucosas aéreas tienden a depositarse en el tracto respiratorio según el tamaño y ejercen un efecto corrosivo por la acidez que genera el NH^{4+} , SO^{3-} , y algunos óxidos metálicos embebidos en las partículas de carbón. Dependiendo de la magnitud de la exposición, el efecto es literalmente amortiguado por la mucosidad respiratoria y los productos expulsados por el mecanismo muco ciliar.

Sin embargo, los compuestos orgánicos constituyentes de las partículas respirables, tal como los HAP, difunden a través de las mucosas pudiendo activar células del endotelio, y con ello generar una respuesta inmunitaria con liberación de citoquinas al medio ¹⁶. Esta respuesta es conocida como inflamatoria y según la gravedad puede llegar a producir contracción bronquial e incremento de secreción mucosa, coadyuvando posiblemente al agravamiento de procesos infecciosos en los bronquios o vías aéreas superiores.

1.2.4 Efectos en salud

La literatura muestra un extenso número de estudios que describen aumento de síntomas respiratorios asociados a exposición de corto plazo a partículas en personas normales. Alteraciones fisiopatológicas manifestadas por cambios en la función pulmonar han sido observada en niños o personas con enfermedades respiratorias pre-existentes. Dassen y cols ¹⁷, describen deterioro de la función pulmonar en niños holandeses en relación a un episodio agudo de contaminación atmosférica, cambios que persistieron hasta 16 días. Dockery y cols, comunican hallazgos similares en niños de Ohio, EEUU ¹⁸. Ellos describen una declinación linear de la capacidad vital forzada y del volumen de espiración (VEF) después de un episodio grave de contaminación del aire que alcanzo los 422 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ de partículas totales en suspensión.

Pope y cols ¹⁹, describen una asociación significativa entre cambios en el VEF y niveles de PM_{10} en fumadores con enfermedad pulmonar crónica obstructiva de grado leve a moderado. El mismo autor encuentra un deterioro significativo del flujo espiratorio máximo en niños asmáticos relacionado con aumentos de la contaminación por material particulado ²⁰.

En Santiago, Pertuze ²¹ y col. en un estudio efectuado en 1994-95, encuentran un aumento de tos expectoración y carraspera en adultos no fumadores de Santiago (PM_{10} promedio mensual en 1 año: 102 $\mu\text{g}/\text{m}^3$), en comparación a una muestra similar de San Felipe (PM_{10} promedio mensual en 1 año: 63,7).

En una investigación realizada por Ostro ²² en 1999, con análisis de series de tiempo y regresión múltiple, encontró una asociación significativa entre PM_{10} y consultas por IRA bajas en lactantes, donde un cambio de 50 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ en PM_{10} se asoció con un aumento de 4% a 12% de consultas por IRAB. También se registro aumento de 5% en las consultas por IRA baja por cada 50 partes por billón (ppb) de cambio en concentraciones de ozono.

Otro estudio hecho en Santiago de Chile por Ilabaca ²³ fue demostrado que durante los meses fríos de invierno, un aumento de 45 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ en el promedio de 24 h de $\text{PM}_{2,5}$ se relacionaba con 2,7% de aumento en el número de consultas pediátricas por causa respiratoria en servicios de urgencia y un aumento de 6,7% en el número de consultas por neumonía con tres días de retraso.

1.2.5 Las Infecciones Respiratorias Agudas en invierno

En Santiago, las infecciones respiratorias agudas (IRA) se presentan en forma de epidemias anuales en estaciones frías y es la primera causa de demanda de atención de salud, tanto a nivel ambulatorio como hospitalario en Santiago ²⁴. Distinguimos dos tipos de IRA, las altas y bajas (IRAB). Las IRAs altas incluyen preferentemente las fosas nasales, la laringe y faringe, y se caracterizan por infección del virus influenza provocando el denominado resfrió común. De acuerdo a las condiciones del huésped la infección viral puede avanzar a regiones mas profundas del aparato respiratorio y complicar el cuadro respiratorio. Varios estudios han mostrado que las infecciones respiratorias agudas bajas (IRAB) —que incluyen broconeumonía, síndrome bronquial obstructivo, bronquiolitis, neumonitis, entre otras— son relacionada a brotes estacionales de virus respiratorios, especialmente virus respiratorio sincicial (VRS), adenovirus e Influenza ²⁵. Tanto el virus de la Influenza como el VRS son altamente contagiosos, no obstante el organismo es capaz de crear inmunidad contra la influenza evitando la re-infección. En cambio el VRS por su versatilidad genética persiste en el medio consiguiendo reinfectar a los huéspedes y agravar los cuadros respiratorios bajos (IRAB) especialmente en invierno ²⁶. En Santiago, un amplio programa de vacunación contra la influenza es realizado desde 1997 en el periodo invernal, no obstante, la eficacia de la vacuna es altamente discutida y sus resultados difieren dependiendo del diseño de los estudios ²⁷

2. MOTIVACIÓN

La contaminación atmosférica representa un problema de salud ambiental caracterizado por la dificultad de definir indicadores de exposición que den cuenta de la dosis poblacional para dimensionar la respuesta en salud, especialmente cuando las componentes temporal y espacial de la exposición no son homogéneas dentro de la ciudad.

Nosotros pensamos que la exposición a material particulado incrementa la aparición de Infecciones Respiratorias Agudas en población vulnerable. Esta idea se basa en los mecanismos de daño tisular que pueden “facilitar o agravar la infección respiratoria” en la población posterior a una “exposición prolongada a partículas”, y con ello incrementar la “demanda por atenciones de urgencias por IRAs” especialmente en los “sectores mas afectados por la contaminación” dentro de la ciudad.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo General

El objetivo general de la Tesis fue profundizar el estudio de la asociación entre aspectos territoriales de exposición a la contaminación atmosférica y sus efectos en la salud humana.

3.2 Objetivos específicos:

- Identificar la dinámica de exposición poblacional mediante el análisis temporal y espacial de los contaminantes, especialmente particulado en el territorio de Santiago.
- Establecer el retardo temporal y la magnitud del efecto entre exposición a material particulado y las emergencias por bronquitis aguda (inflamación bronquial) según localidad geográfica.
- Analizar la relación entre exposición a material particulado fino y las urgencias por infecciones respiratorias aguda en invierno en lactantes.

4. MATERIALES Y MÉTODOS

4.1 Tipo de Datos

Los datos utilizados en esta tesis provienen de diferentes fuentes de información públicas del Estado de Chile, los cuales poseen distintos niveles de agregación territorial y temporal.

4.1.1 Datos Demográficos

La ciudad de Santiago es el mayor centro económico, social y político de Chile y donde habitan aproximadamente 6 millones de personas. Los datos utilizados en este trabajo corresponden al número de habitantes por comuna. Se utilizó el CENSO de vivienda y población realizado el año 2002 como fuente de información. Estos datos fueron agregados según las áreas de cobertura hospitalaria de la ciudad de Santiago.

4.1.2 Datos en Salud

Los datos en salud representan el número diario de consultas por enfermedades respiratorias según grupo etéreo. Estos datos son colectados por la red de vigilancia epidemiológica para enfermedades de invierno ²⁸. En Santiago esta red es conformada por los centros centinelas que operan en los servicios de urgencia de los hospitales colectando información diaria sobre Infecciones Respiratorias Aguda en la población.

Para distribuir la demanda cada Hospital atiende a poblaciones por grandes sectores de la ciudad, es decir, cubren un determinado número de comunas. Así, los Servicios de Salud son nominados por sectores, como Oriente (Este), Centro, Poniente (Oeste) y Sur de Santiago. Los centros operan desde el mes de Mayo hasta Setiembre de cada año, y son la base de información para la atención primaria. Esta información se encuentra disponible en el sitio de Internet del Ministerio de Salud de Chile (www.minsal.cl).

La tasa de incidencia por consulta de urgencia fue hecha con base a la población de referencia zonal según cobertura hospitalaria.

4.1.3 Datos de Contaminación

En la capital de Chile, existe una red de monitoreo (MACAM II) responsable por medir diariamente el material particulado respirable, PM₁₀ y PM_{2,5}, monóxido de carbono (CO), dióxido de Azufre (SO₂), dióxido de nitrógeno (NO₂), ozono (O₃) e hidrocarburos totales. Esta red esta a cargo del SEREMI de Salud Region Metropolitana, cuyas nueve estaciones (ocho fijas y una móvil) están localizadas en puntos estratégicos del Gran Santiago, todas ellas con un diámetros de representación poblacional de 2 kilómetros.

Los datos son colectados como medias horarias por unidad de masa y volumen según contaminante. Este estudio utilizó los datos de PM₁₀ y PM_{2,5} en miligramos (mg) por metro cúbico (m³) de volumen o ppm, CO y O₃ en microgramos (µg) por m³ o ppb.

4.1.4 Datos Meteorológicos

Las informaciones meteorológicas utilizadas fueron las temperaturas medias diarias en grados Celsius, humedad relativa del aire en porcentaje (%), y la presión atmosférica (mm de Hg). Estos datos fueron colectados de la Dirección de Meteorología de Santiago. Estas medidas son realizadas en cuatro grandes zonas de Santiago. En el sector Céntrico, realizada en la torre ENTEL, en el sector Sur por la estación la Platina, en el sector Oeste por la estación Lo Prado, y el sector Este por la estación La Reina.

4.2 Variables

En este trabajo, los datos fueron transformados en dos tipos de variables según el tipo de estudio. Para el análisis de las estructuras temporales y espaciales de la contaminación en la ciudad de Santiago se utilizó los promedios diarios de los contaminantes PM_{10} , CO y O_3 .

Para el caso del análisis de la relación entre material particulado PM_{10} y/o $PM_{2.5}$ con enfermedades respiratorias, se utilizó una variable de exposición discreta que representa el concepto de dosis, esto es, la cantidad de horas diarias de exposición sobre niveles crecientes de contaminación.

4.3 Método Estadístico

4.3.1 Métodos Descriptivos

Para explorar las series de tiempo de contaminación se utilizó la distancia de Mahalanobis , que indica similaridad a través del tiempo en un conjunto de series de tiempo separadas geográficamente, la variabilidad fue explorada mediante boxplot, aunque ambos métodos estén emparentados en el análisis. Otro método que fue utilizado para estudiar dependencia espacial fue una grafica entre la correlación cruzada o de *Pearson* entre series de tiempo versus la distancia entre ellos.

4.3.2 Modelos Estadísticos

Un **modelo estadístico** es una expresión simbólica en forma de igualdad o ecuación que se emplea en todos los diseños experimentales y en la regresión para indicar los diferentes factores que modifican la variable de respuesta ²⁹. En su fundamento, la observación Y_i realizada sobre un grupo de estudio de tamaño n es entendida como conteniendo dos componentes, la parte sistemática $f(x)$ que explica la observación a partir de las condiciones (x) y el error aleatorio natural (e) . Así el modelo estadístico se formaliza como una igualdad de la siguiente forma:

$$Y_i = f(x_i) + e_i; \quad \text{donde } i = 1, \dots, n$$

En el caso del modelo de regresión lineal simple, la parte sistemática se asume como una función en (x) que varía linealmente con la variable de respuesta Y_i , de la forma;

$$Y_i = \alpha + \beta x_i + \varepsilon_i \quad \varepsilon_i \sim N(0, \sigma^2) \quad i = 1, \dots, n.$$

En esta ecuación, la pendiente β y la intersección α son llamadas de parámetros o bien **coeficientes de regresión de la recta** y ε es un error aleatorio con distribución Normal de probabilidad. Para cada parámetro pueden existir varios estimadores diferentes.

En general, escogeremos el estimador que posea mejores propiedades que los restantes, como **insesgadez**, **eficiencia**, **convergencia** y **robustez** (consistencia). En el modelo hay tres parámetros que se deben estimar: los coeficientes de la recta de regresión, α y β ; y la varianza de la distribución normal, σ^2 que se asume constante. Esta propiedad de la varianza es denominada de homocedasticidad, y es fundamental en el modelo de regresión lineal simple. Cuando no se cumple esta situación, decimos que existe heterocedasticidad. Este fenómeno suele ser muy común en datos de corte transversal y series de tiempo. El cálculo de los parámetros lineales es realizado por diferentes métodos, siendo los más utilizados el método de máxima verosimilitud y el método de mínimos cuadrados.

4.3.2.1 Modelos Lineales Generalizados

Los Modelos Lineales Generalizados (GLM) fueron propuestos por Nelder y Wedderburn (1972) ³⁰ como una extensión de los modelos lineales. En ellos, el componente aleatorio de la variable respuesta Y puede asumir además de la normal, una distribución de probabilidad de la familia exponencial. La ventaja de introducir estas familias de distribución en los modelos lineales es dada por la posibilidad de modelar diversas situaciones donde la variable respuesta, además de continua, puede ser ordinal o discreta.

Ejemplos de la familia exponencial son la distribución binomial para datos en forma de proporciones, la de poisson y binomial negativa para datos en forma de recuento, definidos como el número de sucesos o eventos que ocurren en una misma unidad de observación durante un intervalo temporal o espacial definido. En el MLG, el vínculo del componente sistémico con la observación Y_i es dada por la aplicación de una función específica en Y . Esta función es denominada de **enlace**, y es definida en cada caso por la propia familia de distribución de probabilidad. Ejemplo de ellos son la función logarítmica en los modelos de regresión de poisson, y función *logit* en la regresión binomial y logística.

Un supuesto fundamental del MLG, de la misma forma que en el modelo lineal general, es la independencia de las observaciones y homocedasticidad en la varianza. Sin embargo, en algunos casos la variancia observada es mayor que la variancia nominal, es decir, la variancia definida por la distribución de probabilidad. En estos casos se dice que existe sobre-dispersión en el modelo, situación que puede generar una heterogeneidad no observada

o una correlación positiva entre respuestas individuales. Para evitar este sesgo en la estimación se añade un parámetro de dispersión en la varianza.

4.3.2.2 Modelos Distributivos

En muchas situaciones la respuesta es relacionada a las condiciones que antecedieron el momento de la observación Y_t . Ejemplo en epidemiología son la aparición de casos por enfermedades respiratorias en la población después de un evento de alta contaminación o bien la aparición de casos por leptospirosis después de ocurrida una lluvia. Para estudiar este tipo de relación, la variable de exposición puede ser distribuida en el tiempo, esto es aparecer en el modelo con k desfases desde el momento t de la observación Y_t , donde e es el error aleatorio natural:

$$Y_t = \alpha + \beta_0 x_t + \beta_1 x_{t-1} + \beta_2 x_{t-2} + \dots + \beta_k x_{t-k} + e_t$$

Sin embargo, el uso de series de tiempo ambientales genera habitualmente correlación entre las variables (autocorrelación en x) de exposición con desfase temporal dificultando la estimación del efecto. Esta situación se denomina de colinearidad y puede ser medida mediante el factor de inflación de la varianza (VIF).

4.3.2.3 Modelos Polinomiales Distributivos

Los Modelos Polinomiales Distributivos (PDL) fueron introducidos por Almon en 1965 como un método para evitar la colinearidad en modelos distributivos. Este método se basa en asumir que el efecto fijo β de cada variable desfasada en el tiempo sigue una función polinomial de orden q y extensión p (lag), denominada también de función PDL (p, q) como sigue:

$$\beta_j = \sum a_k (j)^k, \quad j=[0, \dots, p] \text{ e } k=[0, \dots, q]$$

Donde a es el coeficiente del polinomio. Así, substituyendo β_j en la ecuación de regresión lineal múltiple nos queda,

$$Y_t = \alpha + \sum \sum a_k(j)^k x_{t-j} + e_t, \quad j=[0, \dots, p] \text{ e } k=[0, \dots, q]$$

$$Y_t = \alpha + a_0 x_t + (a_0 + a_1 + \dots + a_q) x_{t-1} + (a_0 + 2a_1 + 2^2 a_2 + \dots + 2^q a_q) x_{t-2} + \dots + (a_0 + p a_1 + p^2 a_2 + \dots + p^q a_q) x_{t-p} + e_t$$

Esta ecuación puede ser rescrita como sigue:

$$Y_t = \alpha + a_0 z_{0t} + a_1 z_{1t} + a_2 z_{2t} + \dots + a_q z_{qt} + e_t$$

Donde $z_{kt} = \sum (j)^k x_{t-j} \quad j = [1, \dots, p]$

Debemos notar que mientras el modelo distributivo de regresión posee k parámetros, el polinomial posee $q+1$ parámetros. Los parámetros del modelo de regresión pueden ser estimados mediante métodos usados en los GLM, y representan una buena opción para analizar el comportamiento del efecto de variables auto-correlacionadas a través del tiempo ³¹. En la estimación, los parámetros del polinomio p y q son definidos según el grado de ajuste del modelo medido por los criterios de información de Akaike (AIC) El AIC es una función que relaciona el grado de ajuste y el número de parámetros en el modelo, con ello el modelo conteniendo el menor AIC puede ser seleccionado como el más apropiado.

4.3.2.4 Modelos Aditivos Generalizados (GAM)

Los modelos aditivos desarrollados por Hastie and Tibshirani ³² (1991) son una extensión de los GLM posibilitando que la componente sistémica del modelo contenga, además de la función lineal o paramétrica otra de tipo no-lineal o no-paramétrica $s(x)$. Esto genera mayor flexibilidad con respecto a los GLM, ya que los GAM consiguen capturar efectos no lineales en las variables de explicación. Un GAM puede escribirse de la siguiente forma:

$$Y_i = \alpha + s_1(x_1) + s_2(x_2) + \dots + s_k(x_k) + e_i \quad i = 1, \dots, n$$

Donde la función $s_j(x_j)$, $j = 1, \dots, k$, no es especificada y es estimada gráficamente mediante una curva de alisamiento con métodos tales como; medias móviles, loess (locally weighted running line smothers) y spline (B-, regresión, cúbico, natural). En este trabajo utilizamos regresión spline donde el grado de alisamiento es estimado como parte del ajuste del modelo por una técnica de validación cruzada. Este procedimiento permite dimensionar la no-linealidad del efecto ya que estimar el grado de alisamiento implica también estimar los grados de libertad en el polinomio spline ³³. Una desventaja en estos modelos es la presencia de colinearidad o bien el análogo no paramétrico denominado de cocurvatura (concurvity) en la data, generando error en las estimaciones.

4.3.2.5 Análisis Factorial Dinámico (DFA)

El análisis factorial es una técnica estadística de reducción de dimensión usada para explicar una observación en términos de un número menor de componentes no observados llamados de factores. En series de tiempo, estos factores representan los componentes o estructuras dinámicas (tendencia, estacionalidad, ciclos) subyacentes que explican la variación en el tiempo de las variables observadas ³⁴. En el DFA, las series de tiempo son consideradas un espacio de estados dinámicos y modelados en término de (i) un parámetro de nivel, (ii) variables explicatorias (iii) una combinación lineal de tendencias comunes, y (iv) un componente de ruido. La formulación matemática para este modelo es la siguiente

$$y_{it} = \alpha + \beta_1 x_{1t} + \beta_2 x_{2t} + z_{i1} \lambda_{1t} + z_{i2} \lambda_{2t} + \dots + z_{iM} \lambda_{Mt} + e_{it}$$

Donde y_{it} es el valor de la i -ésima serie de tiempo en el tiempo t , λ_{jt} es la j -ésima tendencia común, z_{ij} es el j -ésimo factor de carga, y e_{it} es el ruido. Efectos de variables explicativas son modelados como una regresión lineal βx . Al comparar un factor de carga con otro, podemos inferir que tendencias comunes son importantes a una determinada variables respuesta, y que grupo de variables respuestas son relacionadas a la tendencia común. Las estructuras de tendencias representan los patrones comunes subyacentes en el tiempo.

Matemáticamente ellas son modeladas como un paseo aleatorio del tipo $\lambda_t = \lambda_{t-1} + \mathbf{f}_t$ donde $\mathbf{f}_t \sim N(0, \mathbf{Q})$, donde \mathbf{Q} es la diagonal de error de la matriz de covarianza, y \mathbf{f}_t es independiente de \mathbf{e}_t . Aquí la j -ésima tendencia en el tiempo t es igual a la j -ésima tendencia en el tiempo $t-1$ más la contribución del error aleatorio. La estimación de la estructura de tendencia es realizada mediante un método de alisamiento paramétrico denominado de filtro de Kalman.

Este filtro es el principal algoritmo para estimar sistemas dinámicos especificados en la forma de estado-espacio, y provee una solución recursiva eficiente del método de mínimos cuadrados. La idea en un DFA es ajustar el menor número de tendencias comunes con el menor error estimado. En este caso utilizamos el criterio de información de Akaike (AIC).

ARTÍCULO 1

INTRA URBAN VARIATION OF THE AIR POLLUTANS IN SANTIAGO OF CHILE

SUMMARY

The quality of the air in Santiago has been a problem for more than 30 years, due to the fast development of the city and its peculiar geography. The aim of this research is to analyse the temporal and spatial pattern of particulate matter (PM10), carbon monoxide (CO) and ozone (O3), from 1997 to 2003, measured at 8 monitoring stations, using Factorial Dynamic Analysis. The estimated effects of the common trends more climatic covariates showed that for PM10, the western sector are more related with the seasonal structure, while the eastern sector with the decrease trend. A strong seasonality was present in CO, indicating that the climatic covariates used were insufficient to explain the observed time pattern. O3 showed slow spatial dependence and high similarity between series related to photochemical process in the valley. Particulate matter pollution is usually persistent in socio-economic deprived areas of the western of Santiago, possibility related to local production or accumulation process that might increase its harmful effect. The use of time of exposure and specific health program for the most deprived and polluted areas should be devised, integrating local decontamination actions.

INTRODUCTION

The quality of the air in Santiago has been a problem for more than 30 years, due to the fast development of the city added to climatic and topographic factors (Romero et al., 1999; Sabatini et al, 2000). The aim of this paper is to analyze the intra-urban variation of the particulate and gaseous air pollution dynamic, controlled for climatic factors. Population groups living in different areas are submitted to varying doses of pollutants, according to climate, local production and dispersion patterns, and preventive measures should take this variability into account.

Particle pollution is a mixture of microscopic solids and liquid droplets suspended in the air. This pollution, also known as particulate matter, is made up of a number of components, including acids, such as nitrates and sulfates, organic chemicals, metals, soil or dust particles, and allergens, such as fragments of pollen or spores (Borys, et al, 2000). The size of the particle and the chemical composition are directly linked to their potential to cause health problems (Bates, 1992; Cifuentes et al, 2000). Acute short-term exposures (hours or days) to the particulate matter with less than 10 micrometers (PM_{10}) in diameter can aggravate lung disease, causing asthma attacks and acute bronchitis (Ostro, et al, 1999). Long-term exposures (weeks or months), such as those experienced by people living for a long time in areas with high particle levels, have been associated with problems such as reduced lung function, development of chronic bronchitis and cardiovascular events in women (Miller, et al., 2007). Among the gases, ozone (O_3) and carbon monoxide (CO) are also important for human health. The structural instability and the high oxidative capacity of the O_3 seem to be responsible for the reactivity and tissue damage (Harkema et al., 2005). CO has been widely studied because of its effects on the oxygen transport.

Populations located in the western of Santiago have reported elevated rates of respiratory illness especially in sensible human groups (Astudillo et al, 2007). It is not still clear which are the sources of these geographic variations, but recent atmospheric studies indicate that air pollutants have a spatial heterogeneity determined by the wind direction, the topography and the atmospheric pressure (Gramsch et al., 2006; Schmitz R, 2005).

In this work we applied Dynamic Factorial Analysis (DFA), a dimension reduction technique for structural multivariate time-series data, used to uncover the underlying common

time patterns and estimate the effect of explanatory variables on the trends (Harvey, 1989; Zuur et al., 2003; Gilbert et al, 2003). Besides estimating the effect of the climate covariates on the detected trends for PM₁₀, O₃ and CO, we analyzed the spatial distribution of the loading factors of each monitoring station distributed over Santiago. The spatial pattern obtained reflects the contribution of each area on the global time trends, thus helping to identify where and which control measures would result in the desired changes in the time pattern of air pollution.

MATERIALS AND METHODS

Geographic Location

Santiago is located in the South American Cone, in a valley between the Andes and the Coast Mountains, in the central zone of Chile. Its 6 millions of inhabitants live in approximately 1.400 km² with 8,000 buses and 970,000 cars. It is the political, commercial, and financial capital of Chile. The valley of Santiago has a cold Mediterranean climate with a seasonal atmospheric compression, due to a thermal inversion in winter.

Data

The pollution time series database is produced by eight monitoring stations composing the Metropolitan Air Quality Monitoring Network. The database is available on line from Internet (<http://www.asmr.cl>). We analyzed daily average (24h) of three pollutants; PM₁₀ measured from 1997 to 2002, CO and O₃ from 1997 to 2003. The concentration of CO and PM₁₀ were represented as ppm (mg/m³), and O₃ as ppb (μg/m³). Climatic variables are associated to pollutant levels. The climatic variables used were the daily average of temperature, relative humidity and pressure, obtained from the Santiago Meteorological Center.

Statistical Analysis

The distribution of each pollutant is presented using boxplot diagrams. The correlation between pairs of stations of each pollutant series was plotted against the distance between them in order to show the different patterns of spatial dependence. The models are a linear combination of k common trends and explanatory variables to fit y_{it} , the measured value of the pollutant at the i^{th} meteorological station, at time t . The maximum number of common

trends is the n observed time series. Each series contributes to the common trend through a loading factor, z_{ij} . Besides the model includes a level parameter μ and noise ε_{it} ;

$$y_{it} = \mu + \sum z_{ij} \alpha_{jt} + \varepsilon_{it}, j=1, \dots, k$$

Each trend j is fitted as a first order random walk function $\alpha_{jt} = \alpha_{jt-1} + \eta_{jt}$, where η_{jt} is independent of ε_{it} . The residual term η_{jt} is normally distributed, $\eta_{jt} \sim N(0, Q)$, Q being a diagonal error covariance matrix. Hence, the trends are Kalman smoothing functions over time and are independent of each other. The vector of the explanatory variables \mathbf{x} are included in the model as linear regressors, as;

$y_{it} = \mu + \sum z_{ij} \alpha_{jt} + \mathbf{x} \boldsymbol{\beta} + \varepsilon_{it}, j=1, \dots, k$, where $\boldsymbol{\beta}$ is the parameters vector for the climate covariate effects. The models were fitted using the EM algorithm (Zuur, Ieno and Smith 2007) available in Brodgar software (www.brodgar.com), and evaluated through the Akaike's information criteria (AIC). The time series of pollutants are internally transformed to get normal distribution. The spatial distribution of the factor loadings (z_{ij}) were plotted using the kriging technique available in R software (Ribeiro and Diggle, 2001).

RESULTS

Figure 1 shows the map of Santiago (left) and the elevation surface (right). In the map is observed a high density of roads in the center, west and southwest sectors. These sectors are located in the downtown of the city (depth valley). The Station 5 located in the Central Park of Santiago named of O'Higgins was used as reference point (center) in the plane.

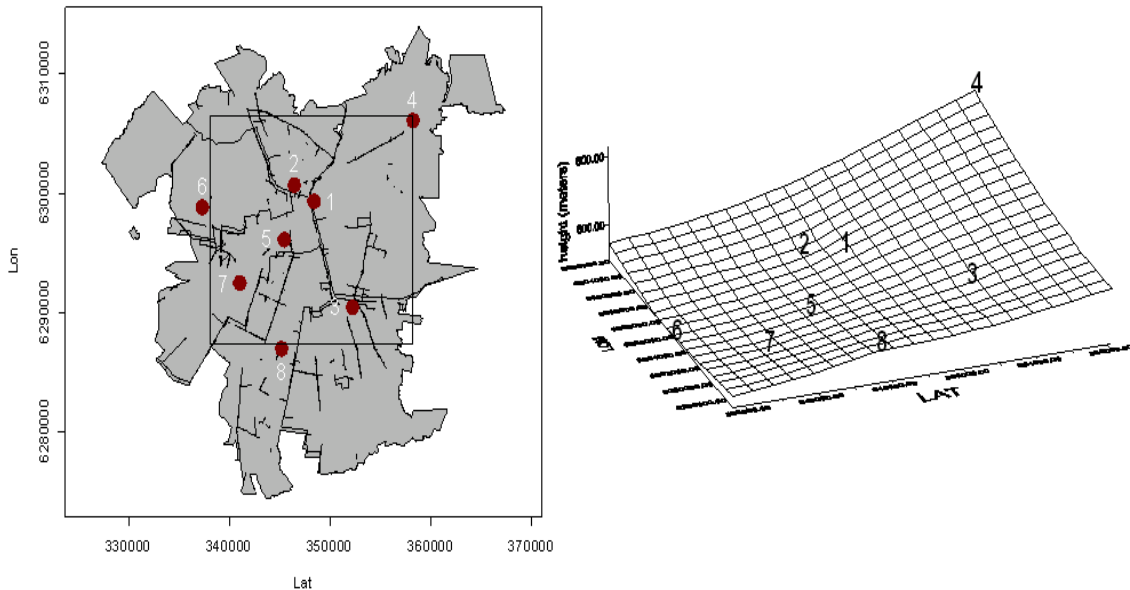


Figure 1: a) Left, the Map of Santiago City, b) Right, the topographical elevation (h) of the monitoring stations. Numbers indicate the monitoring stations.

Table 1 summarizes the data. The mean values of CO and O₃ were always smaller than the WHO and Chilean reference values (see footnote). The mean values of PM₁₀ exceeded the WHO reference at all stations, but not the Chilean reference. The coefficient of variation (CV) is a measure of relative dispersion. The results showed that PM₁₀ and CO values have the highest variability in the center (Station 5), west (Station 6) and southwest (Station 7) sectors, while the O₃ values have the highest variability in the northeast (Station 4) sector, that is located close to the Andes Mountains.

Table 1: Main characteristics of the daily time-series pollutants.

MS	Geographic Location	Carbon Monoxide (CO)			Ozone (O ₃)			Particulate Matter (PM ₁₀)		
		Mean	SD	CV	Mean	SD	CV	Mean	SD	CV
1	C-E	1.59	1.18	0.74	9.24	5.16	0.55	69.70	29.20	0.41
2	N	1.15	1.00	0.86	13.42	6.93	0.51	78.10	36.91	0.47
3	S-E	1.22	0.88	0.72	17.79	7.76	0.43	89.70	40.49	0.45
4	N-E	0.79	0.45	0.56	20.94	10.70	0.51	64.30	27.13	0.43
5	C	1.24	1.39	1.12	17.28	8.41	0.48	82.46	42.97	0.54
6	W	1.05	1.23	1.16	16.27	6.84	0.42	91.39	50.60	0.56
7	S-W	0.97	1.06	1.09	17.62	7.51	0.42	84.43	42.35	0.53
8	S	1.20	0.97	0.80	15.10	6.60	0.43	85.95	41.62	0.48

Note; C –reference center,. N –north., S-E -south east., C-W –center west., N-E –north east., W – west., S-W – south west, S-E -south east and S– south. Mean= arithmetic mean; SD = standard deviation; CV = coefficient of variation.

Standard Reference; for CO, WHO ref. =10 mg/m³, Chilean ref.=10 mg/m³, and O₃; WHO ref. = 120 ug/m³, Chilean Ref.=160 ug/m³ both each 8h. PM₁₀; WHO ref. = 50mg/m³.Chilean Ref=150 mg/m³ both each 24hr.

In Figure 2 the boxplots and Mahalanobis distance of the pollutants measured in all stations depicted clearly the strong seasonality. Concentration and variability of O₃ increases during spring-summer, while CO and PM₁₀ raise during autumn-winter. In addition, for PM₁₀ a decreasing variability between monitoring stations (MS) is visible since 1997.

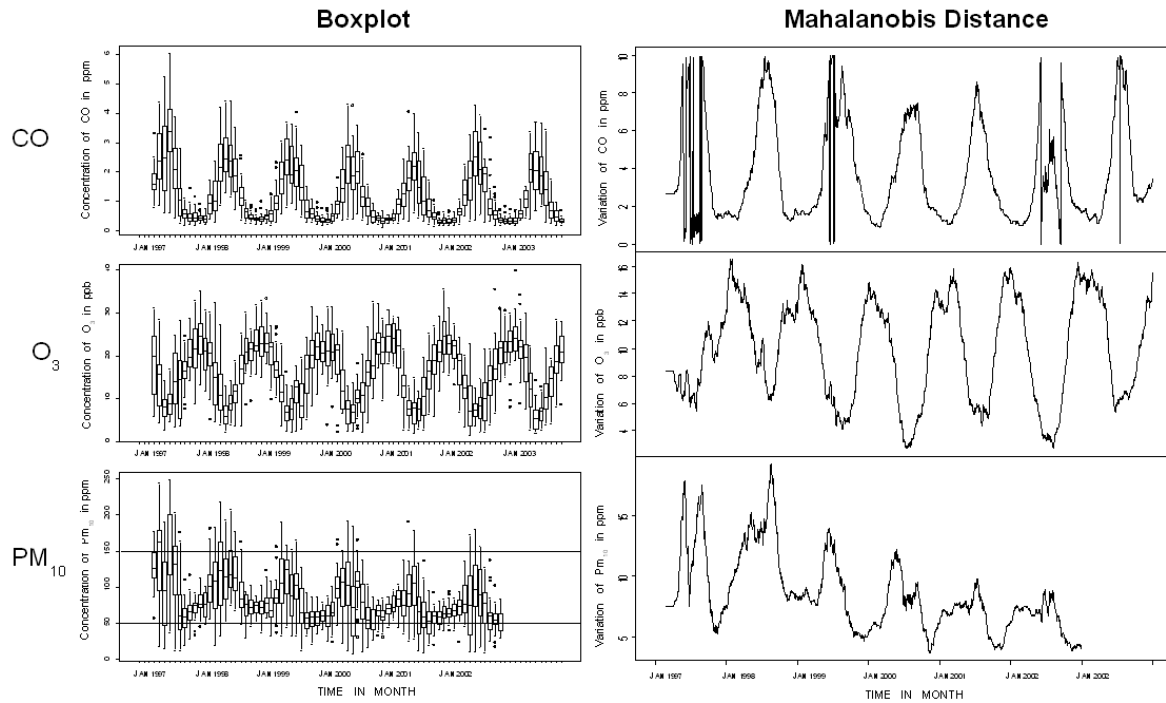


Figure 2: Time pattern of pollutants, using monthly boxplots (left) and Mahalanobis Distance (right). The horizontal lines in the left lowest frame (PM_{10}) are the reference level of WHO (50ppm) and of Chilean Environmental Agency (150ppm).

The Pearson correlation coefficients estimated for all possible pairs of monitoring stations measures of daily values of each pollutant are presented in Figure 3, the x-axis showing the distance between stations in each pair. The pattern of spatial dependence varies according to the pollutant, indicating different spatial processes. The CO coefficients decay faster with distance, from almost equal values with monitoring stations separated by approximately 2Km to very low values above 12Km, and much larger variability. Separated by 15Km, the correlation coefficient between any two stations varies from 0.8 to 0.2. The O_3 spatial structure shows the largest coefficients, slowly decaying with distance, suggesting the presence of some strongly associated covariate determining the observed values. The PM_{10} presents the smallest correlation coefficients, but decaying with the distance between monitoring stations, in an usual spatial lagged process.

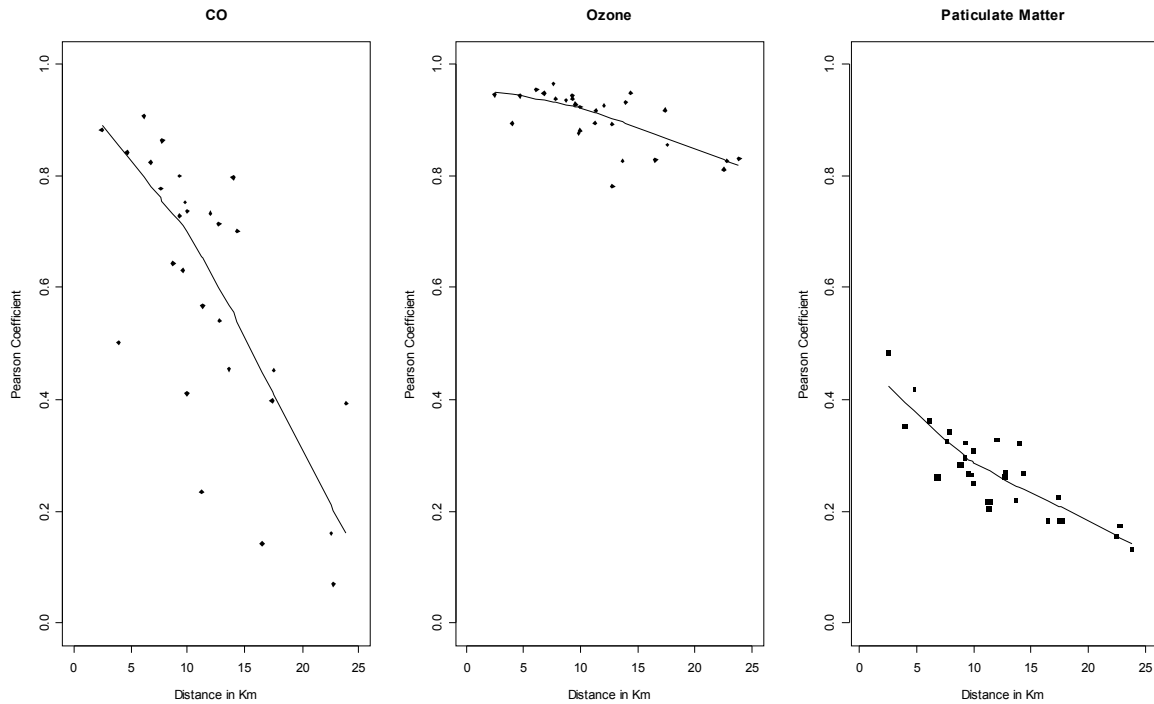


Figure 3: Correlation coefficient and geographic distance of CO, O₃ and PM₁₀ time series.

The best fitted model based on the smallest AIC, for all pollutants were composed by two common trends. Table 2 shows the effect of climate covariates on each pollutant. The temperature is directly correlated with the concentration of O₃ and inversely with CO and PM₁₀ in most monitoring stations, as expected according to the time series plots in Figure 2. The effect of temperature upon the PM₁₀ is positive at MS4 located towards the Andes cordillera, indicating that uphill, although temperature decreases, pollution decreases as well. Similar result was found for CO in MS1 located close to San Cristobal hill and Mapocho river. The humidity effect is negative and significative for all pollutants and monitoring stations. Atmospheric pressure has positive effect for ozone and carbon monoxide for all monitoring stations but it has opposite effect for PM₁₀ according to the location of the monitoring stations.

Table 2: Fixed parameters for the explanatory variables temperature (T) in °C, pressure (P) in mm-Hg, and humidity (H) in % relative. Gray box indicate statistic significance with $p < 0.05$.

Station	Particulate Matter (ppm)			Carbon Monoxide (ppm)			Tropospheric Ozone (ppb)		
	P(mmHg)	T (°C)	H (%)	P(mmHg)	T (°C)	H (%)	P(mmHg)	T (°C)	H (%)
MS.1	-0,065	-0,035	-0,452	-0,012	0,075	-0,314	0,032	0,712	-0,085
MS.2	-0,024	-0,154	-0,515	0,040	0,034	-0,393	0,103	0,776	-0,091
MS.3	0,043	-0,023	-0,514	0,065	-0,053	-0,370	0,148	0,774	-0,134
MS.4	-0,022	0,028	-0,186	-0,031	-0,141	-0,223	0,043	0,809	-0,145
MS.5	-0,000	-0,192	-0,588	0,046	0,025	-0,445	0,094	0,786	-0,072
MS.6	0,045	-0,161	-0,647	0,051	-0,034	-0,502	0,055	0,685	-0,112
MS.7	-0,052	-0,041	-0,582	0,046	0,016	-0,435	0,086	0,723	-0,123
MS.8	-0,024	-0,118	-0,566	-0,012	-0,012	-0,401	0,124	0,748	-0,125

The estimated common trends show large changes just at the beginning, during a short period of low data quality (Figure 4). For PM_{10} , the first common trend (α_{1t}) presents a small declining slope, while the second one (α_{2t}) summarize the seasonal pattern. The first common trend for O_3 is stationary and the second one presents a slope upwards. The seasonality almost disappeared with the inclusion of the climatic covariates, again confirming the influence of climate on the time pattern of this pollutant. The CO common trends are very similar, with strong seasonality. The main difference is in the year of 2002, when the trends are in opposite directions.

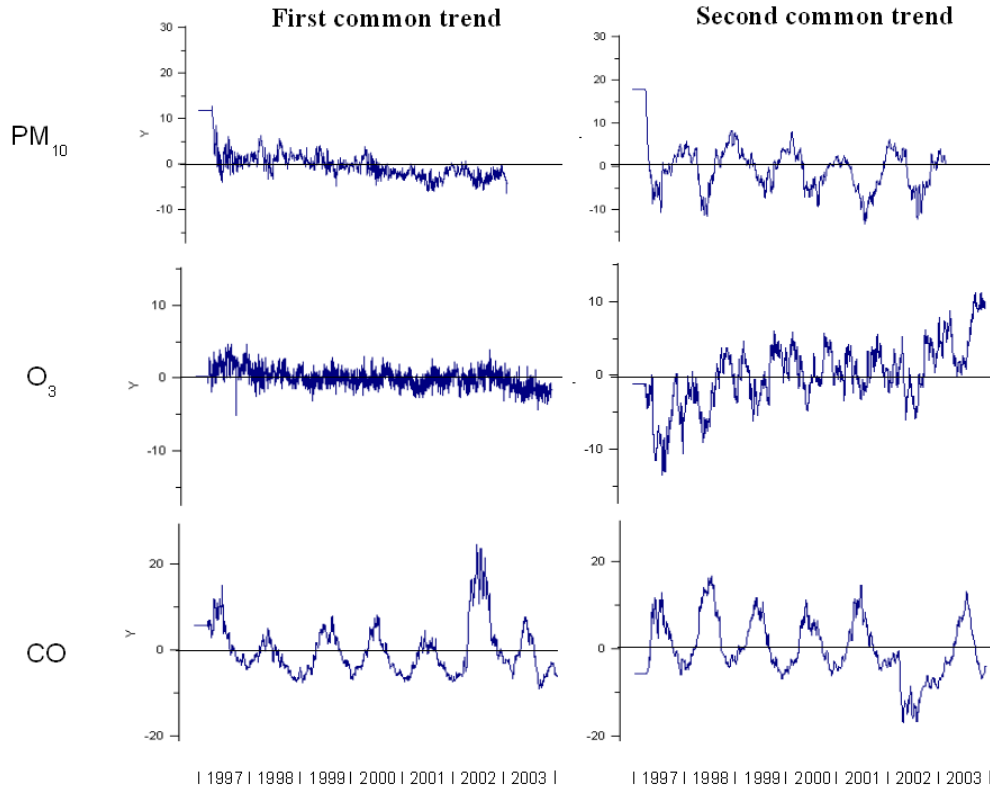


Figure 4: First (α_{1t}) and second common trends (α_{2t}) for PM_{10} , O_3 and CO

Figure 5 shows the loading factors for each pollutant. The loadings are very small for the second common trend (z_{i2}), except for PM_{10} , indicating that in spite of the better fit of the model with two common trends, the first one (z_{i1}) captures the most important structural pattern. The pattern of both ozone and CO is similar. Besides, the second trend loadings of all monitoring stations are very similar, as this trend captures the residual common features after adjusting for the first trend. For the PM_{10} the loading factors for both trends are much more disperse, contrasting monitoring stations 4 and 6, geographically distant as well, indicating a stronger spatially conditioned time pattern.

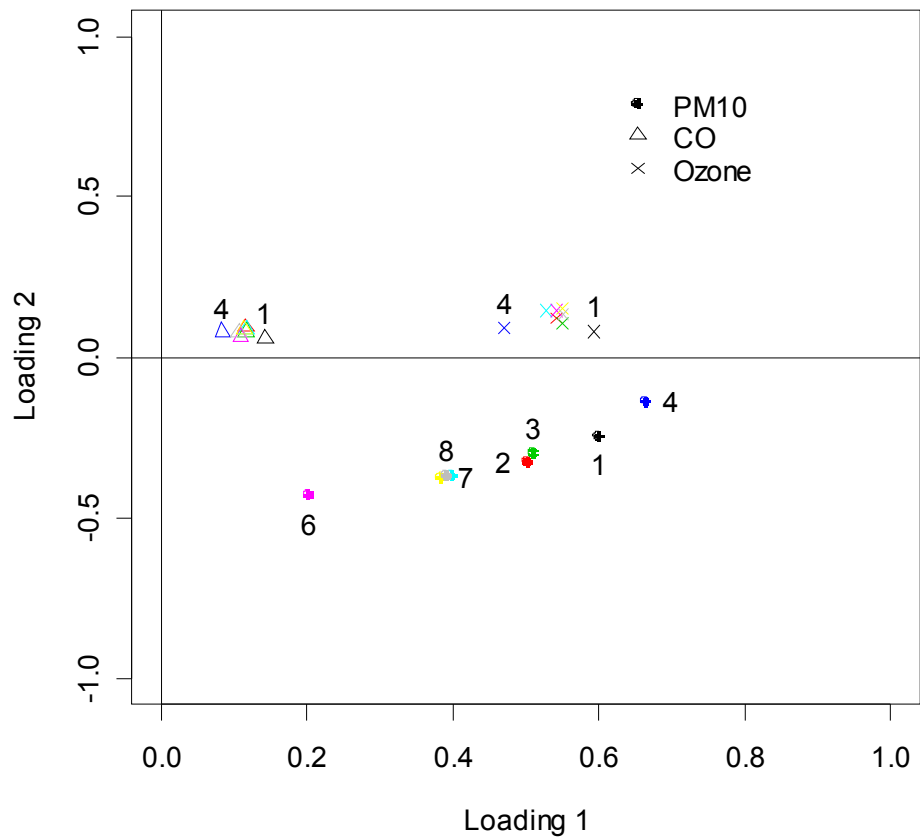


Figure 5: Loading Factors (z_{i1} , z_{i2}) by MS for PM_{10} (●), CO (Δ) and O_3 (\times)

Figure 6 shows the spatial distribution of the factor loading and for the first and second common trends structures. The spatial pattern for O_3 and CO are smoother than PM_{10} . We observed a centre-periphery pattern principally for the first common trend for O_3 and CO. The diffusive spatial pattern of the factor loadings for PM_{10} increases from the west to the north-eastern sectors for the first common trend, and in opposite direction for the second one, presenting as well a North-Eastern pattern, related to the sector close to the Andes Cordillera. The northeastern sector is important for the decreasing common trend, while the western sector is important for the seasonality structure of PM_{10} .

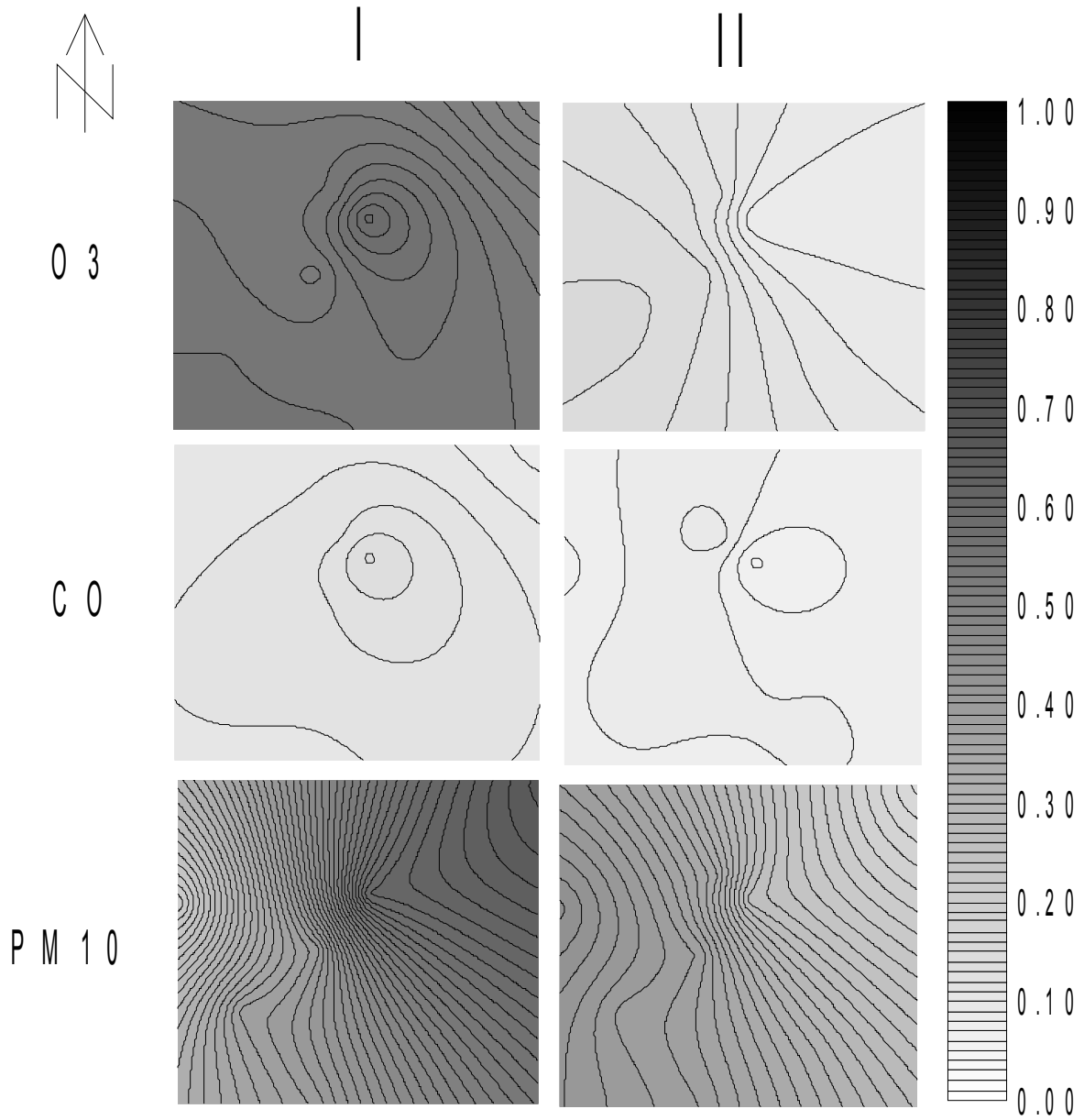


Figure 6: Pollutants spatial distribution of the factor loading for the first I and second (II) common trend in Santiago downtown. The gray scale indicates the contribution of the factor loading, dark gray are related to higher values as well.

DISCUSSION

Our results are similar to previous reports about strong seasonality in CO, slow decreasing of PM₁₀ especially since 1998, and a slow increasing of O₃ (Jorquera et al, 2004). The high similarity and the low spatial dependence of O₃ suggests an important and common role of the light intensity in the production of O₃ in the saturated NO_x atmosphere of Santiago. The strong seasonal structure and slow spatial dependence of the factor loading of the CO indicates that in the winter the atmospheric variation might be more related to local fuel consumption than to variation of specific environmental conditions (Jorquera et al, 2002). Sectors located in the depth of the valley (western sectors) present the highest level of PM₁₀, possibly related to air accumulation by low dispersion in winter. Recent studies indicate that in Santiago, the topographical characteristics of a particular area are mainly responsible for the average pollution levels in that sector (Gramsh et al, 2006). Several sectors of Santiago have been identified as having more pollution levels (Munoz et al, 2006). In addition, the hourly data (PM₁₀, CO, PM_{2.5} and carbon) shows a very strong correlation with traffic, particularly Parque O'Higgins station (MS.5), which is close, the North-South Highway (GURME, 2003).

Accordingly, control measures should focus on the mechanisms to constraint its generation, especially during dry and cloudy weather. Nevertheless, the short-term effect of exposure to pollutants on mortality risk is modified by community characteristics, increasing with some poverty indicators, possibly related to underlying health status (Dominici et al, 2004). It has been observed that rapid increments of pollutants, principally particulate matter in winter can generate increase of the medical care demand for respiratory illness in the south and west sectors of low human development.

The geographic situation for these sectors and the low dispersion in winter might be increasing the time of exposure in the population. We believe that the use of the local amount of daily hours of exposure might be more appropriated for health proposal than the use of an daily average in Santiago.

Dynamic models are a powerful method to analyze problems involving common trends, seasonality and climatic covariates, with reliable results. Furthermore the spatial approach, including both the visualization of the factor loadings and the analysis of the spatial dependence improved our understanding of the intra urban variation, both related to local production or accumulation and dispersion process. Air pollution is known as risk factor for respiratory and cardiovascular diseases. Moreover, air pollution and its adverse effect on population health is usually more intense in socio-economic deprived areas. Specific actions for pollution control should integrate both spatial and climate aspects, pinpointing not only when to act, but, as precisely as possible, where focused intervention will minimize health burdens of pollution.

Acknowledgments

This research work was made possible by the financial support of Panamerican Organization of Public Health for Franz Munoz Ibañez PhD-thesis research grant.

Marilia Sá Carvalho received research grants no. 473082/2004-7 and 300986/2003-3 from the Brazilian Council for Scientific and Technological Development (CNPq).

REFERENCES

- Astudillo P, Prieto C, Mancilla P, 2007. Exceso de morbilidad respiratoria en niños y adultos mayores en una comuna de Santiago con alta contaminación atmosférica por partículas. *Rev. méd. Chile*, feb. 2007, vol.135, no.2, p.221-228. ISSN 0034-9887.
- Bates DV., 1992. Health indices of the adverse effects of air pollution: the question of coherence. *Environmental Research*; 59:336-349.
- Bell M, Samet JM, McDermott A, Zeger SL, Dominici F., 2004. Ozone and Mortality in 95 U.S.
- Urban Communities from 1987 to 2000, *Journal of the American Medical Association*, 292:2372-2378.
- Borys M., Didyk R., Simoneit L., Pezoa A., Riveros L., Flores A., 2000. Urban aerosol particles of Santiago, Chile: organic content and molecular characterization. *Atmospheric Environment*, Volume 34, Issue 8, Pages 1167-1179.
- Cifuentes L., Veja J., Köpfer K., Lave LB. 2000. Effect of the Fine Fraction of Particulate Matter versus the Coarse Mass and Other Pollutants on Daily Mortality in Santiago, Chile. *J Air & Waste Manage Assoc*; 50: 1287-98.
- Gilbert, P., Pichette, L. 2003. Dynamic Factor Analysis for Measure Money. Working paper 2003-21. Bank of Canada.
- Gramsch E., Cereceda-Balic F., Oyola, P., Von Baer, D., 2006. Examination of pollution trends in Santiago de Chile with cluster analysis of PM10 and Ozone data. *Atmospheric Environment*, Volume 40, Issue 28, Pages 5464-5475.
- GURME : Global and Urban Research in Meteorology. Chilean contribution to the improvement of air quality forecasting in Latin-American cities. GURME pilot project in Santiago. International meeting in Santiago of Chile, Octubre 2003.
- Harkema JR, Wagner JG., 2005. Epithelial and inflammatory responses in the airways of laboratory rats coexposed to ozone and biogenic substances: enhancement of toxicant-induced airway injury. *Exp Toxicol Pathol*. Jul;57 Suppl 1:129-41.
- Harvey, A.C., 1989. *Forecasting, Structural Time Series Models and The Kalman Filter*. Cambridge University Press, Cambridge.
- Jorquera H. 2002. Air quality at Santiago, Chile: a box modelling approach—I. Carbon monoxide, nitrogen oxides and sulphur dioxide. *Atmospheric Environment*, Volume 36, Issue 2, Pages 315-330.
- Jorquera H., Orrego G., Castro J., Vesovic V., 2004. Trends in air quality and population exposure in Santiago, Chile 1989-2001. *International Journal of Environment and Pollution*, Vol 22, N 4, pages 507-530.
- Miller KA, Siscovick DS, Sheppard L, Shepherd K, Sullivan JH, Anderson GL, Kaufman JD., 2007. Long-term exposure to air pollution and incidence of cardiovascular events in women. *N Engl J Med*. Feb 1;356(5):447-58.
- Munoz F, Munoz R, Sepulveda FJ. Modelando la Distribución Geográfica del Material Particulado Respirable en Santiago desde 1997 a 2002 *El Vigía*, Boletín de

Vigilancia Epidemiológica del Ministerio de Salud de Chile, 2006, Vol 9, N° 23
paginas 13-15.

- MSGR-Ministerio Secretaria General de la Republica (2003) Diario oficial de la republica de Chile. Establece Norma primaria de calidad del aire para dioxido de nitrogeno. Santiago 6 de Marzo. Numero 114.
- Ostro BD, Eskeland GS, Sanchez JM, Feyzioglu T., 1999. Air pollution and health effects: A study of medical visits among children in Santiago, Chile. *Environ Health Perspective*. Jan; 107(1):69-73.
- Sabatini, Francisco. Entre el Estado y el mercado: resonancias geográficas y sustentabilidad social en Santiago de Chile. *EURE (Santiago)*, dic. 2000, vol.26, no.79, p.95-113. ISSN 0250-7161.
- Schmitz.R., 2005. Modelling of air pollution dispersion in Santiago de Chile. *Atmospheric Environment*. April 2005, Volume 39, Issue 11, , Pages 2035-2047.
- Ribeiro and Diggle, 2001 P. Ribeiro Jr. and P.J. Diggle, geoR: a package for geostatistical analysis, *R-News* 1 (2001) (2), pp. 15–18.
- Romero H., Ihl M., Rivera A., Zalazar P., Azocar P., 1999. Rapid urban growth, land-use changes and air pollution in Santiago, Chile. *Atmospheric Environment*, Volume 33, Issues 24-25, Pages 4039-4047.
- Zuur, A.F., Tuck, I.D., Bailey, N. 2003. Dynamic factor analysis to estimate common trends in multivariate time series using dynamic factor analysis. *Environmetrics*, 14(7):665-685.
- Zuur, Ieno and Smith. 2007. *Statistics for Biology and health. Analysing Ecological Data*. Springer. 680p.

ARTÍCULO 2

EFEECTO DEL INDICADOR TIEMPO DE EXPOSICIÓN A PM₁₀ EN LAS URGENCIAS POR BRONQUITIS AGUDA

RESUMEN

En este trabajo analizamos el efecto del indicador horas diarias de exposición a PM₁₀ en las urgencias por Bronquitis aguda, controlando por temperatura y humedad del aire del mismo día. El estudio fue realizado en seis sectores de la ciudad de Santiago durante el período de invierno desde el año 2002 al 2004, para lactantes (<1 año) y adultos mayores (>65 años). Analizamos el retraso de la respuesta en salud mediante una función polinomial distributiva (*pdl*) incluida en un modelo lineal generalizado (*GLM-pdl*), y la estructura del efecto de la exposición a PM₁₀ mediante modelos aditivos generalizados (GAM), utilizando regresión *spline* como técnica de estimación. Nuestros resultados mostraron que al cuarto día de retraso de la respuesta, el efecto de la exposición fue mayor, especialmente en lactantes, y varió en la medida que incrementó la concentración atmosférica de PM₁₀. Al analizar la estructura del efecto de cada covariable del modelo, observamos un efecto lineal para la temperatura y mayormente no lineal para la humedad, en ambos grupos etáreos. El efecto de las horas de exposición a PM₁₀ mostró una variación significativa según la severidad de la exposición y el sector geográfico. Destacamos que los modelos estimados para el sector Oeste de la ciudad presentaron un comportamiento lineal en el efecto, cuando la concentración de partículas en la atmósfera superó los 150ppm (referencia ambiental). Al estimar linealmente este efecto, encontramos que el incremento de consultas diarias por urgencia en lactantes fue de 3% por cada hora de exposición a niveles sobre los 150ppm.

Palabras claves: Bronquitis aguda, contaminación atmosférica, PM₁₀, GLM, GAM.

INTRODUCCIÓN

La contaminación del aire es un problema prioritario de salud pública en Santiago de Chile. Durante invierno, los meses con mayor contaminación del aire, la demanda de servicios de urgencia por enfermedades respiratorias incrementa, especialmente en los sectores localizados al Oeste de la ciudad ¹. En este trabajo analizamos el efecto del tiempo de exposición a material particulado PM₁₀ en las consultas diarias de urgencias por bronquitis aguda (J20 / CIE-10) en seis sectores de la ciudad de Santiago desde el año 2002 al 2004.

La ciudad de Santiago está ubicada en una cuenca cerrada por cerros y la cordillera de los Andes. Esta situación topográfica, sumada a los fenómenos de inversión térmica, genera una disminución de la dispersión vertical de los contaminantes en invierno, produciendo incrementos sostenidos de material particulado a baja altura ². Las estaciones localizadas en el sector Centro (Parque O'Higgins) y Oeste (Pudahuel) de la ciudad han reportado históricamente los niveles más altos de contaminación por partículas ³. Para explicar esta heterogeneidad, Gramsch ⁴ muestra la existencia de variaciones en la presión atmosférica en el territorio producto de las características topográficas y de altura de la región. En adición, Muñoz & Carvalho ⁵ mostraron que las estructuras temporales del PM₁₀ poseen dependencia espacial sugiriendo variaciones en los niveles de exposición poblacional dentro de la ciudad, principalmente del sector Oeste de la ciudad.

La respuesta poblacional a la contaminación del aire depende de la concentración y del tiempo de exposición ⁶, por lo tanto, un indicador que capture el tiempo de exposición a partículas, puede ser más adecuado en estudios epidemiológicos para estimar un efecto de corto plazo, antes que una media aritmética cada 24 horas como indican las referencias de calidad ambiental ⁷ y de salud humana ⁸. El efecto de la contaminación atmosférica en las poblaciones posee tres características fundamentales: 1) el efecto de una exposición puede tardar tiempo en aparecer o ser detectado, 2) el comportamiento del efecto de la exposición puede ser no-lineal, y. 3) la magnitud del efecto puede variar según la localidad geográfica.

En estadística, para conocer el comportamiento del efecto de una covariable desfasada en el tiempo, los modelos lineales generalizados con funciones polinomiales distributivas ⁹ o GLM-pdl pueden ser una buena opción, ya que consiguen eliminar los efectos de colinearidad en series altamente correlacionadas, como son las de contaminación atmosférica, y con ello

estimar en una misma ecuación, el efecto de la exposición en días sucesivos. En adición, para analizar el comportamiento del efecto de una covariable bajo una perspectiva no lineal, los modelos aditivos generalizados o GAM introducidos por Hastie ¹⁰ como una extensión no paramétrica de los GLM, son una buena opción por su flexibilidad, ya que proveen de técnicas de alisamiento denominadas de *spline* que capturan información no lineal de los datos. Una variación en estas técnicas fue introducida por Wood & Augustin ¹¹, donde la función de alisamiento *spline* es estimada recursivamente como parte del proceso de ajuste del modelo.

Nosotros creemos que este trabajo de investigación es pionero en el uso de un nuevo indicador de exposición humana, e innovador al intentar entender la variación del efecto en salud de la contaminación del aire dentro de la ciudad, mediante un abordaje no lineal del problema.

MATERIALES Y MÉTODOS

Datos de salud y población.

Los datos de salud fueron colectados desde 14 hospitales de Santiago (7 para niños y 7 para adultos) entre los años 2002 y 2004 del programa IRA ¹² (Infecciones Respiratorias Agudas) del Ministerio de Salud de Chile. Los datos contienen la cuenta diaria, entre Abril y Agosto (153 días) de las consultas de urgencias por Bronquitis Aguda (J20 / CIE-10) en lactantes (menores a 1 año) y adultos mayores (mayores a 65 años) en los servicios de urgencia de grandes hospitales. Estos 14 centros asistenciales conforman toda la red de hospitales del sistema público de salud de Santiago, con una cobertura aproximada del 60% del total de la población. Cada hospital en Santiago tiene una población asignada según sector geográfico, y esta información fue usada como base en los cálculos.

Datos de contaminación y clima

Los datos de concentración de PM₁₀ en µg/m³ o ppm (partes por millón de volumen) fueron obtenidos desde ocho estaciones de monitoreo que conforman, a través de la ciudad, la red de monitoreo de calidad del aire (Figura 1). Colectamos los datos correspondientes al

período de invierno (Abril hasta Agosto) de los años 2002, 2003 y 2004 por cada estación de monitoreo. Posteriormente ordenamos los datos de cada estación de monitoreo y discretizamos las 24 horas del día según ocho niveles de concentración de PM_{10} en la atmósfera. Estas concentraciones fueron: $>25ppm$, $>50ppm$, $>75ppm$, $>100ppm$, $>125ppm$, $>150ppm$, $>175ppm$, y $>200ppm$. Los datos de Temperatura mínima (en grados Celsius) y Humedad relativa del aire (en porcentaje) durante el período de estudio por cada sector geográfico, fueron obtenidos del servicio de Meteorología de la Región Metropolitana de Santiago.

Agregación de información

Al considerar que los datos de salud y de contaminación atmosférica fueron extraídos desde distintos puntos de Santiago, realizamos un diagrama de Voronoi ¹³ basados en la ubicación geográfica de cada estación de monitoreo, consiguiendo identificar ocho sectores que representan el área aproximada de monitoreo de cada estación en el territorio. Cada una de estas áreas fue cruzada con los sectores de cobertura de cada hospital. Así, fue creada una base de datos conteniendo las series en salud y de PM_{10} pareadas, según día de la observación y sector geográfico. Los sectores que entraron al estudio fueron seis: sector Norte (Estación N° 2), Sureste (Estación N° 3), Centro (Estación N° 5), Oeste (Estación N° 6), Suroeste (Estación N° 7) y Sur (Estación N° 8) como se observa en la Figura N° 1. Los sectores donde se ubican las estaciones N° 1 y N° 4 no ingresaron al análisis debido a que, la información en salud disponible de esos sectores caracterizó parcialmente la realidad de esa área.

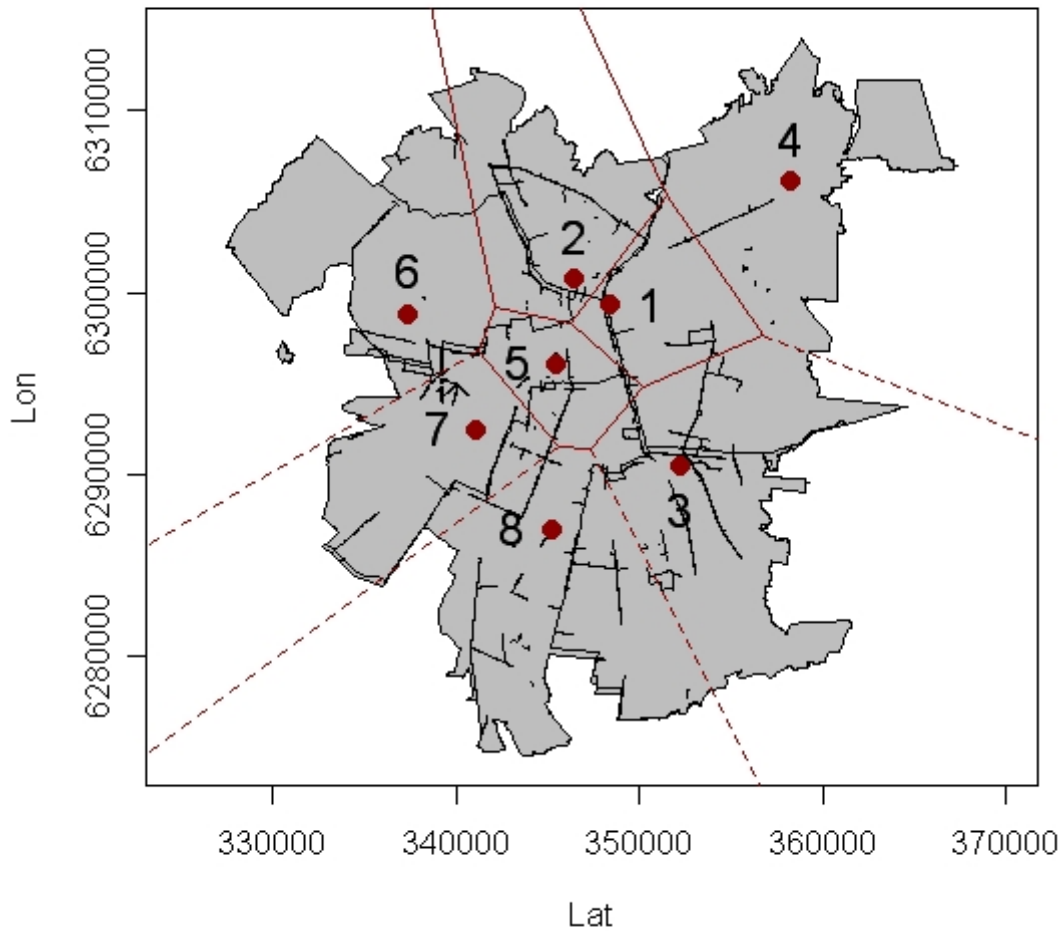


Figura 1; Diagrama de Voronoi del casco urbano de acuerdo a las estaciones de monitoreo (en números). Líneas gruesas indican carreteras y caminos de alto tráfico vehicular.

Métodos Estadísticos

Para entender la dispersión y el comportamiento temporal del grupo de datos en cada variable, durante el período de estudio (153 días), graficamos la nube de puntos (Padrón de dispersión) y luego estimamos una curva de tendencia mediante alisamiento *spline*.

Análisis del retraso temporal del efecto

Al analizar el retraso temporal entre el efecto y la exposición, nos encontramos con la condición de colinearidad entre variables. Para evitar este problema, en la estimación del efecto en días sucesivos usamos un modelo GLM con una función polinomial distributiva. Los GLM son una extensión de los modelos lineales donde la variable respuesta puede asumir una distribución de la familia exponencial, tal como Poisson. El GLM-pdl asume que el efecto fijo β de cada variable desfasada en el tiempo sigue una función polinomial de orden q y extensión p (lag), denominada también de función $pdl(p,q)$ descrita a seguir:

$$\beta_p = a_0 + a_1p + a_2p^2 + \dots + a_qp^q$$

En nuestro trabajo, el retraso o *lag* del efecto fue definido hasta 6 días después de ocurrida la exposición. Este efecto, ampliamente documentado en la literatura, es denominado de corto plazo. El orden p del polinomio fue determinado a partir de análisis que comparó el menor error estimado según el Criterio de Información *Akaike* (AIC) en modelos con polinomios de segundo, tercer y cuarto orden. En el modelo ajustamos la sobre dispersión de los datos mediante una distribución de *quasipoisson*, utilizando el logaritmo de la observación como función de enlace.

Análisis no lineal del efecto

Del paso anterior seguimos a elegir el día que generó el mayor efecto y procedimos a modelar por GAM con las covariables de Temperatura mínima y Humedad del aire del mismo día de la exposición, esto para analizar la variación del efecto de cada covariable al estratificar el modelo según nivel de concentración a PM₁₀ y sector geográfico definido en el diagrama de Voronoi. Los modelos GAM son una extensión de los GLM, donde el efecto de las

covariables es estimado de forma no paramétrica. En nuestro trabajo utilizamos como método de estimación la regresión spline donde el grado de alisamiento es estimado como parte del ajuste del modelo. Según Wood ¹⁴ una aproximación numérica del *spline* es el *edf* (estimated degrees of freedom), el cual se relaciona al grado de alisamiento, y puede ser considerado un indicador o *score* de no-linealidad del efecto. En nuestro análisis la biblioteca *pdl* para GLM fue utilizada y mejorada insertando algunos ítems para entregar los intervalos de confianza, y de esta manera facilitar la interpretación gráfica del efecto desfasado en el tiempo. En GAM utilizamos la biblioteca *mgcv*. Ambas bibliotecas están disponibles en el programa estadístico R ¹⁵.

RESULTADOS

La Tabla N° 1 muestra las medias y desviación estándar (DS) de las tasas diarias de incidencia de consultas de urgencia por bronquitis aguda por año y sector geográfico en ambos grupos etáreos. Las tasas fueron calculadas según la población de lactantes y adultos mayores de cada sector geográfico definido en el diagrama de Voronoi. En la Tabla N° 1 observamos variación de las medidas tanto por sector geográfico como por año en ambos grupos etáreos. En lactantes observamos un incremento anual en la tasa media total como también en la desviación de las medidas. Al observar por sector geográfico, en lactantes notamos que el sector Centro presenta los valores más bajos, y el sector Sur los más altos, excepto el año 2003 donde el sector Suroeste presentó el máximo valor, no obstante, con alta variabilidad. En adultos mayores observamos un incremento anual de la media y la desviación estándar especialmente en los sectores Norte, Oeste y Suroeste. Ya los otros sectores presentan el máximo valor en el año 2003.

Tabla 1: Valores medios anuales de las tasas de incidencia por Bronquitis según sector geográfico y año de estudio para lactantes y adultos mayores. (DS; Desviación Estándar)

Media de las Tasas de Incidencia en lactantes (x10.000)						
Sector de la Ciudad	2002		2003		2004	
	Media	DS	Media	DS	Media	DS
Centro	13.88	7.39	12.82	6.36	11.72	6.61
Norte	16.17	9.18	18.62	5.35	11.49	5.35
Oeste	19.50	12.00	21.13	10.42	18.11	9.43
SurOeste	16.11	7.85	26.77	20.40	34.22	19.43
Sur	28.18	18.96	31.19	18.93	30.94	12.39
SurEste	17.31	8.55	17.06	7.80	15.18	7.79
Total	18.52	5.07	21.26	6.70	20.28	10.34
Media de las Tasas de Incidencia en adultos mayores (x 100.000)						
Sector de la Ciudad	2002		2003		2004	
	Media	DS	Media	DS	Media	DS
Centro	5.67	3.28	6.33	3.67	5.22	3.99
Norte	3.70	3.31	9.17	5.35	11.49	5.35
Oeste	4.95	4.03	5.76	4.40	8.12	6.27
SurOeste	3.24	1.82	5.24	4.94	9.29	6.59
Sur	6.44	5.77	6.66	5.86	2.98	2.87
SurEste	2.60	1.67	3.36	1.07	3.16	2.33
Total	4.43	3.30	6.08	3.56	6.71	4.45

En la Figura N° 2 observamos la nube de dispersión de datos de las variables, durante el período de invierno (153 días), de los tres años en conjunto para todos los sectores. Destacó la alta dispersión de la variable Humedad relativa y, la baja dispersión de las variables: Horas de exposición a PM₁₀ y consultas de urgencia por Bronquitis Aguda en adultos mayores. En la nube de puntos observamos que los datos para Bronquitis Aguda en lactantes tienden al incremento, en tanto, los de Temperatura mínima tienden al decremento. De manera adicional, la nube de datos de PM₁₀, expresada como media diaria ponderada, tiende a decaer en el tiempo después de un rápido incremento a comienzo del período. Los valores medio de PM₁₀ sobrepasan varias veces la referencia ambiental de 150ppm ⁷ y en salud de 50ppm ⁸, ambas como media cada 24 horas.

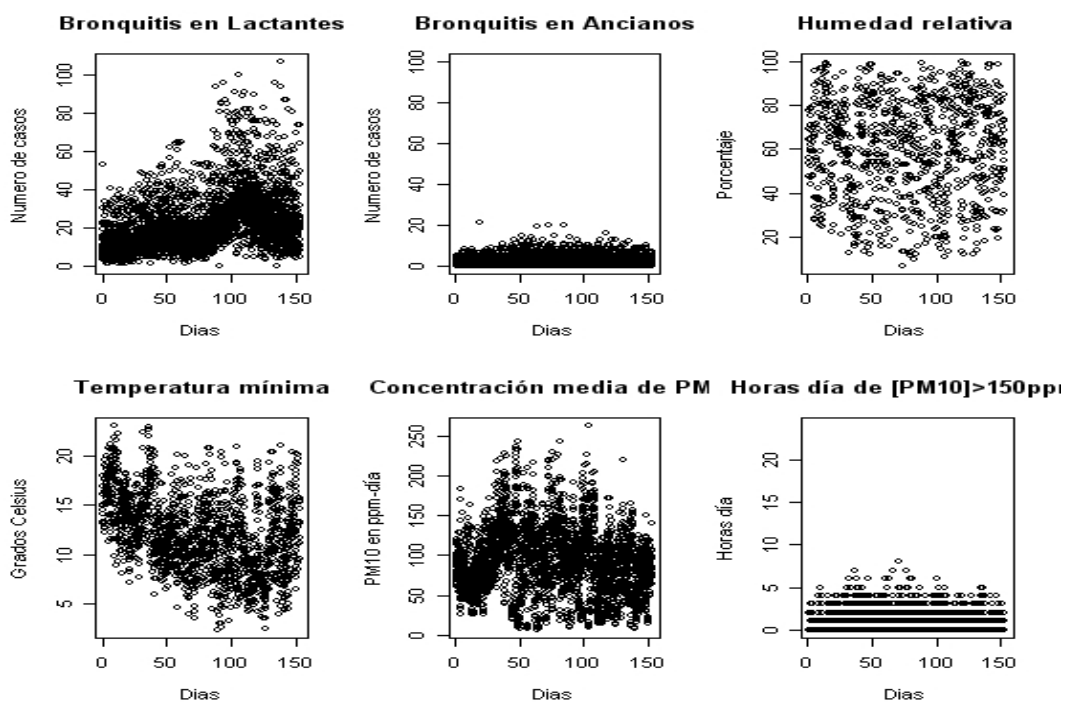


Figura 2: Patrón de dispersión de datos en las variables durante el período de invierno (153 días) para todos los sectores y años de estudio.

En la Figura 3 observamos las estructuras de tendencias de las variables en estudio, mediante alisamiento *spline*. En la mayoría de los casos, las curvas de tendencia estimadas mostraron pequeños intervalos de confianza o IC95%. Esto supone una estructura de tendencia subyacente, que es común en los datos durante el período de invierno. En ese caso, la Humedad relativa mostró los mayores IC95% entre las variables, acorde a su patrón de dispersión de datos mostrado en la Figura N° 2. La Figura N° 3 muestra la estimación de la

curva *spline* en esta nube de puntos. Destacamos que la curva de tendencia de la variable consulta de urgencia por Bronquitis aguda en lactantes muestra una forma sigmoidea a través del tiempo con dos máximos, uno durante el mes de Mayo, y otro, con mayor amplitud, durante el mes de Julio. En adultos mayores, la curva tiene la forma de parábola achatada en el centro y los valores máximos son observados entre los meses de Junio y Julio. Destacamos que el tiempo de exposición a PM_{10} incrementa a comienzo del mes de Mayo y se mantiene hasta final de Julio y comienzo de Agosto. Durante estos meses ocurre un incremento de la Humedad y bajas Temperaturas que favorecen las precipitaciones, ayudando a dispersar material particulado disminuyendo así, el tiempo de exposición a partículas en la población.

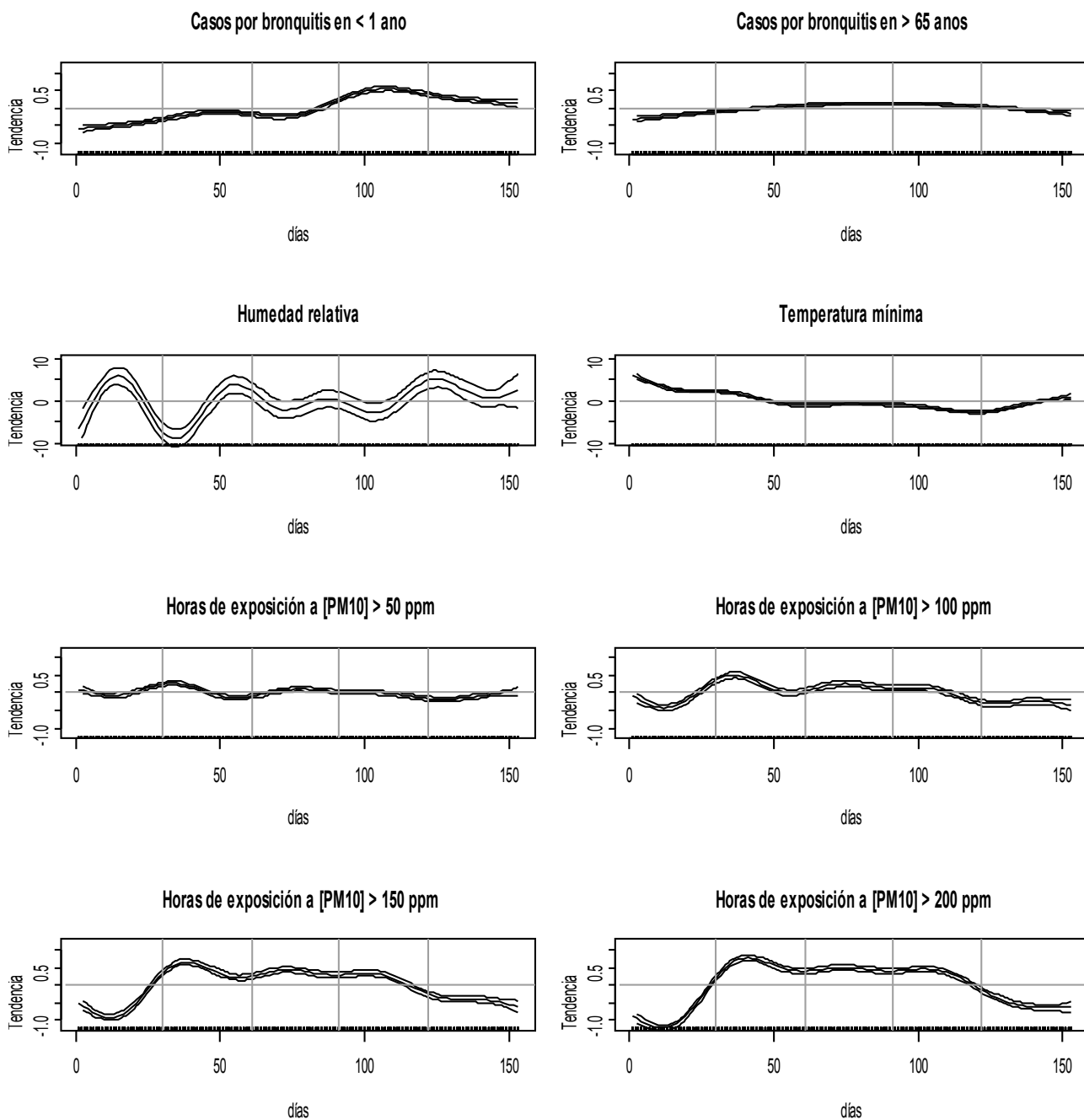


Figura 3: Curvas spline estimadas con IC95% (línea segmentada) para las consultas por urgencias por Bronquitis Aguda en población i) < 1 año (lactantes) y ii) > 65 años (adultos mayores), iii) Temperatura mínima, iv) Humedad relativa del aire, y Horas de exposición a concentraciones superiores a 50, 100, 150 y 200ppm, durante el período invernal entre el año 2002 y el 2004. Líneas verticales representan los meses entre Abril y Agosto.

La Figura 4 muestra los coeficientes de regresión (logaritmo del riesgo relativo o *log-risk*) en las variables desfasadas mediante GLM-*pdl* con sus respectivos intervalos de confianza del 95% (5% de significancia) según i) el día de ocurrida la exposición (números laterales) y ii) el nivel de concentración de PM_{10} en la atmósfera (números centrales). Los coeficientes de regresión representan la magnitud del efecto por cada hora de exposición a un determinado nivel de concentración a PM_{10} . En lactantes (<1 año) observamos que el valor del coeficiente de riesgo varía según el día y severidad de la exposición, y son máximos al cuarto día de retardo (5^{ta} posición). En adultos mayores (> 65 años) el coeficiente estimado se mantiene relativamente constante con un claro incremento del intervalo de confianza en la medida que incrementa la severidad de la exposición. Notamos en ambos casos, que mientras incrementa la severidad de la exposición, la forma del efecto a través de los días también se va modificando, especialmente en lactantes.

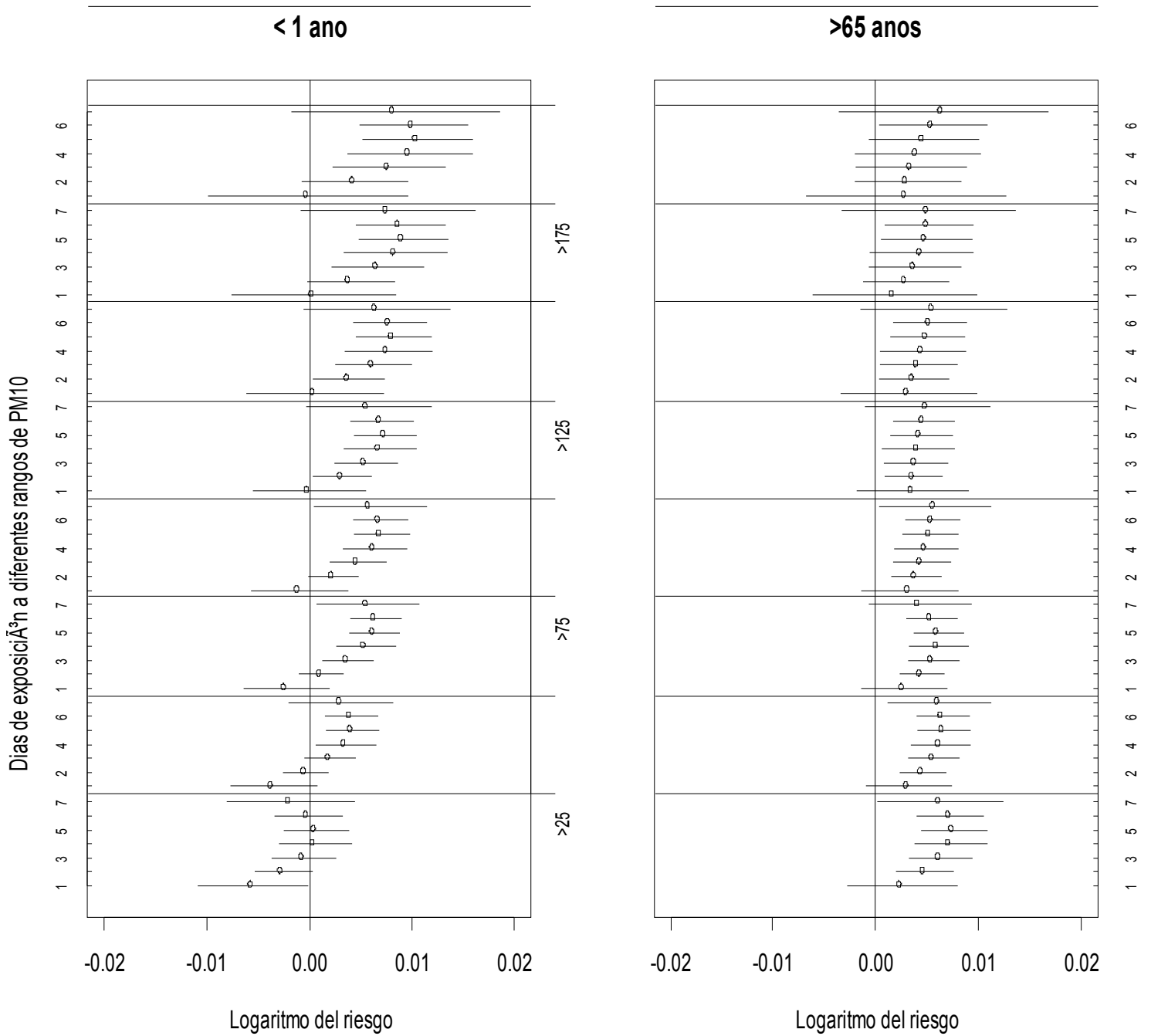


Figura 4: Coeficientes de regresión (logaritmo del riesgo o log-risk) con IC95% de acuerdo a los últimos seis días de retardo en la exposición (números laterales). Líneas segmentadas separan los distintos niveles de concentración a PM₁₀ (centro de ambos gráficos).

La Figura N° 5 muestra la estimación gráfica del efecto mediante regresión *spline* con los IC95% (línea segmentada) según i) las horas de exposición a PM₁₀, ii) temperatura mínima y iii) humedad relativa del aire. Las estimaciones fueron realizadas al cuarto día de ocurrida (5^{ta} posición) una exposición superior a los 150ppm de PM₁₀, (referencia ambiental) tanto en lactantes como adultos mayores. En cada gráfico, la leyenda en el eje de la ordenada, denotada como $s(var, edf)$ se refiere a la estimación del spline en cada variable (*var*) del modelo, donde *edf* indica los grados de libertad estimados mediante GAM.

En lactantes observamos un incremento del efecto de la variable Horas de exposición a PM₁₀ (*edf* = 4,03) hasta dos horas de exposición continua, luego decae y pasadas cuatro horas de exposición, la curva pierde significancia estadística con incremento del IC95%. En tanto, el efecto de la temperatura es mayormente lineal y con pendiente negativa (*edf* = 3.3), notando que en los extremos de la curva aumenta el IC95%.

El efecto de la humedad muestra un comportamiento esencialmente no lineal (*edf*=5.92) donde bajos porcentajes de humedad son de riesgo, y altos, de protección. En adultos mayores, al igual que en lactantes, el efecto del PM₁₀ incrementa hasta 2 horas y decae pasadas 3 a 4 horas de exposición con incremento del IC95% (*edf* = 5.01). El efecto de la temperatura (*edf*=1.13) en adultos mayores no es significativo y el efecto de la humedad presenta un comportamiento de protección significativo solo pasado el 60% de saturación de agua de la atmósfera. (*edf*=2.82).

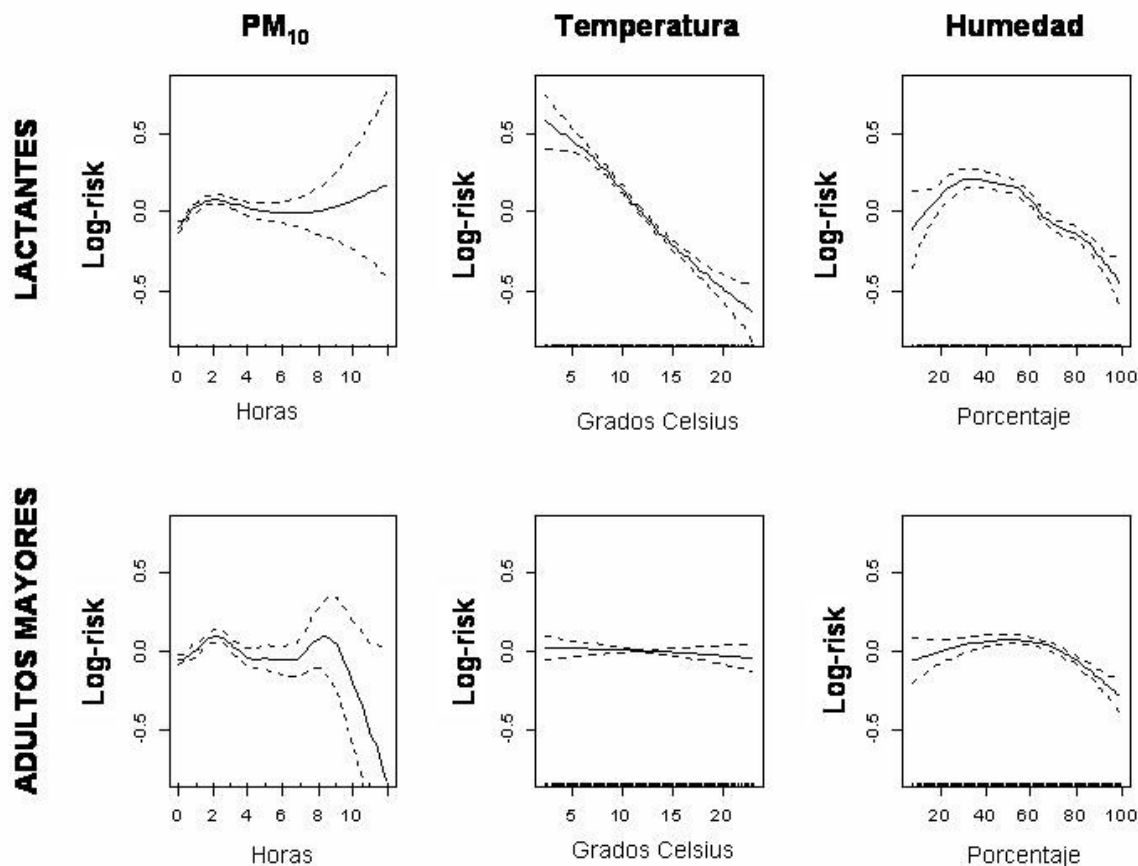


Figura 5: Curvas spline estimadas para las covariables del modelo GAM, en lactantes y adultos mayores, al cuarto día de retardo del efecto sobre una concentración de 150ppm de PM_{10}

Según los resultados anteriores modelamos el efecto de la Temperatura como siendo lineal, y las horas de exposición y la Humedad relativa como siendo no lineal en ambos grupos etéreos. La Tabla N° 2 muestra las estimaciones paramétrica (β) y no paramétrica (*edf*) del modelo, según nivel de concentración de PM_{10} , en lactantes (<1 año) y adultos mayores (>65 años). Observamos en lactantes que los efectos de la Temperatura y Humedad poseen baja variación según la severidad de la exposición. En tanto, y tal como se esperaba, el efecto de las horas de exposición es dependiente de la concentración a PM_{10} .

Así también, observamos para lactantes que el efecto de las horas de exposición tiende a la linealidad (menor *edf*) a medida que incrementa la severidad de la exposición.

En adultos mayores los modelos son poco explicativos (<1% aprox.). No obstante, niveles de concentración sobre 75ppm y 150ppm muestran un mejor ajuste del modelo y mayor no-linealidad en el efecto. La temperatura ejerce un efecto significativo en el número de consultas de urgencias por Bronquitis aguda en lactantes ($\beta \approx -0.06$), observamos que la disminución media de un grado Celsius genera un incremento en el número de consultas (respuesta poblacional) del 6% aproximadamente. La tabla 2 muestra que el efecto no lineal de la Humedad del aire es significativamente mayor, en lactantes antes que adultos mayores.

Tabla 2: Estimaciones del modelo aditivo estratificado por grupo etáreo y nivel de concentración de PM₁₀.

n	Modelo [PM ₁₀]	s(horas día PM ₁₀) <i>edf</i>		temperatura β		s(humedad) <i>edf</i>		Desv. Explicada %	
		<1	>65	<1	>65	<1	>65	<1	>65
1	>25ppm	4.475	1.316	-0.064	-0.004	5.962	2.773	10.8	0.50
2	>50ppm	4.008	1.202	-0.064	-0.002	6.131	2.858	12.0	0.48
3	>75ppm	4.207	8.701	-0.061	-0.001*	5.993	3.025	11.4	1.08
4	>100ppm	4.235	1.032	-0.064	-0.002*	6.144	2.852	11.5	0.34
5	>125ppm	3.248	2.705	-0.064	-0.003*	6.088	2.852	11.2	0.68
6	>150ppm	3.996	5.897	-0.066	-0.002*	6.011	2.783	11.7	1.23
7	>175ppm	3.637	1.029	-0.065	-0.002*	6.089	2.843	11.8	0.50
8	>200ppm	2.580	ND	-0.064	ND	5.936	ND	11.8	ND

(*) Valores no significativos. (ND) No determinado.

Tabla 3. Variación geográfica en la estimación paramétrica (β) y no paramétrica (*edf*) de las covariables del modelo según grupo etáreo expuesta a un nivel de concentración superior a 150ppm.

Modelo		s(horas exposición)		temperatura		s(humedad)		Desv. Explicada	
n	Sector	edf		β		edf		%	
		<1	>65	<1	>65	<1	>65	<1	>65
1	Centro	2.897	3.021	-0.091	-0.066	1.000	1.019	19.6	8.97
2	Norte	2.230	3.679	-0.070	-0.021*	1.495	1.000	13.7	5.57
3	Oeste	1.000	1.018	-0.042	-0.030	1.065	2.582	6.24	2.30
4	SurOeste	1.892*	1.913*	-0.063	-0.005	1.000	1.171*	11.4	0.45
5	Sur	2.594*	2.587	-0.044	-0.005	1.784	1.174*	11.7	3.59
6	SurEste	2.054	2.279	-0.072	-0.013	3.645	1.880	19.3	3.97

(*) Valores no significativos.

La Tabla N° 3 muestra la variación geográfica del efecto estimado cuando la exposición a PM_{10} es superior a 150ppm en la atmósfera. Observamos que los modelos mejor ajustados (Desviación Explicada) fueron los estimados en los sectores Centro y SurEste, y con menor ajuste, los sectores Oeste y SurOeste, en ambos grupos etéreos. Observamos también, que el efecto de las horas diarias de exposición varía según sector geográfico con un comportamiento similar en ambos grupos etéreos. Destacamos la linealidad del efecto en el sector Oeste, y la no-linealidad en los sectores Centro y Norte de la ciudad a concentraciones superiores a 150ppm. Notamos que el efecto de la temperatura ya posee mayor diferencias, no obstante, el sector Centro presenta el menor efecto en ambos grupos. El efecto de la humedad es mayormente lineal, excepto en el sector Sureste en lactantes y Oeste para adultos mayores. En lactantes destacamos el efecto lineal que poseen las horas de exposición y humedad en el sector Oeste. En adición, al re-estimar paramétricamente el efecto de las horas de exposición en el sector Oeste para lactantes, encontramos que el efecto posee un valor de $\beta_{PM10} = 0.032$ con un $p\text{-value} = 0.038$, esto es, un incremento lineal del 3% en las urgencias diarias por Bronquitis aguda por cada hora de exposición a concentraciones superiores a 150ppm.

DISCUSIONES Y CONCLUSIONES;

En salud, la duración y concentración de una exposición ambiental es determinante para observar un efecto de corto plazo en la población. En este punto, la entrada de una dimensión temporal (cantidad de horas diarias) a un indicador de exposición ambiental puede mejorar el entendimiento de la respuesta poblacional de corto plazo, ya que se relaciona consistentemente al concepto de dosis poblacional, entendida como el tiempo de exposición a una determinada concentración que genera un efecto observado en la población. En este trabajo además de explorar el uso de un nuevo indicador de exposición, estudiamos una metodología estadística para analizar situaciones donde la respuesta es observada después de ocurrida la exposición de riesgo, esto es, el efecto se desfasa a través del tiempo.

La metodología de análisis mediante *GLM-pdl* mostró ser adecuada para este tipo de problemas. Aunque los modelos GAM muestran mayor flexibilidad en la estimación del efecto, en la actualidad no hay disponible una metodología para estimar el efecto no lineal de una variable desfasada en el tiempo, sin tener los problemas de cocurvatura generados por series correlacionadas, como las de contaminación ambiental, siendo la cocurvatura la forma no paramétrica de la colinearidad. Destacamos que los GAM son modelos útiles para analizar el comportamiento del efecto y conseguir estimar un *score* de no-linealidad en el ajuste.

En este punto, las variables de exposición a PM_{10} y de control entraron al modelo el mismo día de retraso. Esta decisión fue basada en que el efecto retardado de la temperatura y humedad, sobre las bronquitis, parecen ser de mayor *lag*, sin embargo, las características tóxicas de la partícula inhalada por la población, dependerán de la temperatura y humedad del mismo día. Un nivel de alta contaminación en la población se puede ver agravado en el ambiente si existe alta humedad, tal como aconteció en el conocido episodio de Londres en la década de los cincuenta.

las variables de exposición a PM_{10} y de control entraron al modelo el mismo día de retraso. Esta decisión fue basada en que el efecto retardado de la temperatura y humedad, sobre las bronquitis, parecen ser de mayor *lag*, sin embargo, las características tóxicas de la partícula inhalada por la población, dependerán de la temperatura y humedad del mismo día. Un nivel de alta contaminación en la población se puede ver agravado en el ambiente si existe alta humedad, tal como aconteció en el conocido episodio de Londres

Nuestros resultados muestran que el efecto de las covariables tanto de exposición y control es diferente según el sector geográfico de la ciudad. En un estudio realizado en 12 ciudades de Estados Unidos, la variación en el efecto estimado entre ciudades fue interpretada como inherente a aspectos de la población tal como la condición socio económica. En Chile, estudios realizados entre Santiago y Temuco, otra ciudad con alta contaminación del aire, muestran que el mayor riesgo observado en Temuco puede deberse al origen de la contaminación por partículas, siendo para Santiago mayoritariamente de fuentes móviles y en Temuco por el uso de leña como combustible dentro de los hogares ¹⁶. Estos antecedentes hacen suponer que el efecto en salud observado puede ser aumentado por la contaminación del aire exterior en sectores de baja renta. Nosotros pensamos que esta condición puede otorgar mayor o menor linealidad al efecto estimado en determinados sectores de la ciudad. Considerando que mayor linealidad en el efecto implica mayor asociación causal, esto es, una mayor severidad de la exposición a partículas en sectores deprimidos socialmente.

En adición el efecto de la Temperatura es mayormente lineal y de mayor magnitud en lactantes que adultos mayores, este efecto de riesgo es relacionado a la disminución de la inmunidad natural en las vías respiratorias por exposición a bajas temperaturas. La humedad en cambio mostró linealidad en el efecto, en la mayoría de los sectores, excepto los localizados al Sureste (pre-cordillerano) en lactantes y al Oeste en adultos mayores. Debemos considerar que baja humedad en el ambiente en general es factor para el agravamiento de los cuadros por enfermedad respiratoria baja como la Bronquitis. Aunque no tenemos una respuesta clara para la no-linealidad del efecto en la humedad en estos dos sectores creemos en una relación con partículas secundarias, tal como el PM_{2,5}.

Sumado a lo anterior, las causas más frecuentes de la Bronquitis Aguda tienen relación con las virosis respiratorias de invierno como la Gripe y las producidas por el Virus Respiratorio Sincicial. Aunque el primero genera inmunidad y el segundo no, estos cuadros infecciosos pueden agravarse o bien facilitarse con la exposición a contaminación por partículas. A la fecha no existen estudios que vinculen el efecto de la contaminación del aire con la ocurrencia de virosis respiratorias en invierno, aunque la literatura continuamente muestra asociación significativa de eventos de alta contaminación con la Bronquitis Aguda ^{17,18}. Una investigación realizada por Ostro ¹⁹, con análisis de series de tiempo y regresión múltiple muestra una asociación significativa entre PM₁₀ y número de consultas por IRA bajas

en lactantes, donde un cambio de $50 \mu\text{g}/\text{m}^3$ en PM_{10} se asocia con un aumento de 4% a 12% de consultas por IRA bajas. Nuestro trabajo muestra que por cada hora de exposición a concentraciones superiores a 150ppm de PM_{10} (nivel referencia ambiental), se genera un aumento del 3% en las consultas por urgencia de Bronquitis aguda en lactantes. Estos resultados fueron encontrados en el sector Oeste de la capital que según Astudillo ¹ posee la mayor carga de enfermedades respiratorias de la ciudad, producto de la contaminación del aire. En nuestro trabajo, este sector fue el único que mostró linealidad en el efecto de las horas de exposición a PM_{10} , y además el efecto protector más bajo de la temperatura, comparada con las otras comunas de la ciudad. Esta situación nos lleva a pensar en la existencia de un factor adicional en el incremento de consultas de urgencias por enfermedades respiratorias en este sector, posiblemente, el efecto del tiempo de exposición a partículas secundarias como las menores a $2,5\mu\text{m}$ ($\text{PM}_{2,5}$).

Acreditamos que la información contenida en este artículo será de utilidad en la búsqueda de indicadores de calidad del aire que mejor expliquen los efectos de la contaminación en la población. En Santiago, la referencia ambiental para PM_{10} es de 150ppm como media aritmética cada 24 horas, y es usada como unidad de medida para la categorización del Índice de Calidad del Aire por Partículas (ICAP) ²⁰. Este índice define el nivel de riesgo para la salud de la población, y es directriz de las acciones a realizar a nivel local. Nosotros pensamos que el ICAP puede subestimar el riesgo en poblaciones que permanecen mayor tiempo expuestas, como las del sector Oeste de Santiago. Por tal razón, el ICAP debería incluir además de un valor de referencia ambiental para PM_{10} , el tiempo de exposición poblacional, en virtud de los resultados de este trabajo y para mejorar el entendimiento de los niveles de exposición poblacional en el territorio.

Agradecimientos: El autor agradece a la Organización Panamericana de la Salud (OPAS) por la subvención para tesis de doctorado otorgada, y a la Fundación Oswaldo Cruz, en especial a la Escuela de Salud Pública y al Departamento de Epidemiología y Métodos Cuantitativos, y por sobre todo a mi orientadora de doctorado Mariílla Sá Carvalho por todo el esfuerzo desplegado.

Bibliografía

1. Astudillo P, Prieto C, Mancilla P. Exceso de morbilidad respiratoria en niños y adultos mayores en una comuna de Santiago con alta contaminación atmosférica por partículas. *Revista Médica de Chile* 2007; 135: 221-228.
2. Koutrakis P, Sax SN, Sarnat JA, Coull B, Demokritou P, Oyola P, Garcia J, Gramsch E. Analysis of PM₁₀, PM_{2.5} and PM_{10-2.5} concentrations in Santiago de Chile from 1989 to 2001. *Journal of the Air and Waste Management Association* 2005; 55:342-351.
3. Chile. Comisión Nacional de Medio Ambiente. Distribución de contaminantes atmosféricos en la Región Metropolitana de Santiago. Informe 2003.
4. Gramsch E, Cereceda-Balic F, Oyola P, Von Baer D. Examination of pollution trends in Santiago de Chile with cluster analysis of PM₁₀ and Ozone data. *Atmospheric Environment* 2006; 40:5464-5475.
5. Muñoz F, Carvalho, M. Intraurban variation of pollutants in Santiago of Chile. *Submitted to Journal of Environmental Pollutions*. July of 2007.
6. Bates DV. Health indices of the adverse effects of air pollution; the question of coherence. *Environmental Research* 1992; 59:336-349.
7. US-EPA. PM₁₀ Standards Revision -2006. On line; <http://epa.gov/pm/naaqsrev2006.html>
8. WHO. World Health Organization Air Quality Guidelines for Europe. WHO regional publications, European series, N° 91. 2007
9. Schwartz J. The distributed lag between air pollution and daily deaths. *Epidemiology* 2000; 11:320-326.
10. Hastie T J. Generalized additive models. Editorial Wadsworth & Brooks/Cole. 1991.
11. Wood SN, Augustin NH. GAMs with integrated model selection using penalized regression splines and applications to environmental modelling. *Ecological Modelling* 2002; 157:157-177
12. Aranda C, Astudillo P, Mancilla P, Caussade S, Girardi G, Gamboa R. Monitoreo epidemiológico de los efectos de la contaminación atmosférica en las enfermedades respiratorias infantiles; Dic Mimeo, UNICEF. 1992.
13. Rezende F, Almeida R, Nobre F. Defining catchment areas for public hospitals in the Municipality of Rio de Janeiro through Weighted Voronoi Diagrams. *Cad. Saúde Pública* 2002; 16(2):467-475.

-
14. Wood SN. Stable and Efficient Multiple Smoothing Parameter Estimation for Generalized Additive Models. *Journal of the American Statistical Association* 2004; 99: 673-686.
 15. The R project for statistical computing. On line: <http://www.r-project.org/>
 16. Sanhueza H, Vargas C, Mellado P. Impacto de la contaminación del aire por PM10 sobre la mortalidad diaria en Temuco. *Rev. méd. Chile*, jun. 2006; 134(6):754-761
 17. Avendano L, Cespedes A, Stecher X. Influencia de virus respiratorios, frío y contaminación aérea en la infección respiratoria aguda baja del lactante. *Rev. méd. Chile*. 1999; 127(9):1073-1078.
 18. Ilabaca M, Olaeta I, Campos E, Villaire J, Tellez-Rojo MM, Romieu I. Association between levels of fine particulate and emergency visits for pNeumonia and other respiratory illnesses among children in Santiago, Chile. *J Air Waste Manag Assoc* 1999; 49 (9 Spec No): 154-63.
 19. Ostro BD, Eskeland GS, Sanchez JM, Feyzioglu T. Air pollution and health effects; A study of medical visits among children in Santiago, Chile. *Environ Health Perspective* 1999; 107(1):69-73.
 20. Ministerio Secretaria General de la Presidencia. ICAP: Índice de Calidad del Aire por Partículas. Decreto Supremo 59, de 1998.

ARTÍCULO 3

INFECCIONES RESPIRATORIAS AGUDAS Y EXPOSICIÓN A PM_{2.5}

RESUMEN

El material particulado fino PM_{2.5} es altamente dañino para la salud. En este trabajo analizamos la exposición a PM_{2.5} en tres sectores de la ciudad de Santiago, buscando entender la relación que tiene el tiempo de exposición poblacional a PM_{2.5} en la incidencia de consultas de urgencia por Influenza, Bronquitis y Neumonía en lactantes. El proceso de modelamiento incluyó análisis del retardo de la respuesta mediante una función distributiva polinomial incluida en un modelo lineal generalizada (pdl-GLM), como también el análisis de las estructuras mediante alisamiento *spline*, usando modelos aditivos generalizados (GAM). Observamos un fuerte efecto del tiempo de exposición PM_{2.5} en las urgencias respiratorias, en especial para la influenza. La Bronquitis y Neumonía, agrupadas en una variable denominada de IRAB mostraron mayor asociación con variables climáticas de temperatura y humedad. Observamos también que los tiempos de exposición necesarios para producir expresión del efecto disminuyen en la medida que incrementa la concentración a PM_{2.5}, siendo más significativo en el sector Oeste de la ciudad. Acreditamos que la información contenida en este trabajo será una contribución substancial para los planes sanitarios de seguimiento y control de PM_{2.5} en Santiago, con especial énfasis en la definición de indicadores de exposición y efectos para el seguimiento y reducción de las tasas de consultas de urgencia por IRA en invierno.

Palabras claves: PM_{2.5}, IRAs, Modelos Aditivos Generalizados, Santiago de Chile.

INTRODUCCIÓN

En Santiago de Chile, las Infecciones Respiratorias Agudas (IRAs) se presentan en forma de epidemias anuales en estaciones frías y aumentan la demanda de atención de salud, tanto a nivel ambulatorio como hospitalario en la ciudad (Lagos, Z. 1999). Distinguimos dos tipos de IRA, las altas y bajas (IRAB). Las IRAs altas incluyen infección en sectores tales como las fosas nasales, la faringe y laringe, y se caracterizan por infección del virus influenza y rinovirus. Según las condiciones del huésped, la infección viral puede avanzar a regiones más profundas del aparato respiratorio y generar IRAB. Varios estudios han mostrado que las IRAB que incluyen bronquitis y neumonía son relacionadas a brotes estacionales de virus respiratorios, especialmente virus respiratorio sincicial (VRS) e influenza. (Sánchez *et al.* 2003; Palomino, M. *et al.* 2003).

En una investigación realizada por Ostro en 1999, con análisis de series de tiempo y regresión múltiple, encontró una asociación significativa entre PM_{10} y consultas por IRAB en lactantes, donde un cambio de $50 \mu\text{g}/\text{m}^3$ en PM_{10} se asoció con un aumento de 4% a 12% de consultas por IRAB. También se registró aumento de 5% en las consultas por IRA baja por cada 50 partes por billón (ppb) de cambio en concentraciones de ozono. En otro estudio, Ilabaca demostró que durante los meses fríos de invierno, un aumento de $45 \mu\text{g}/\text{m}^3$ en el promedio de 24 h de $PM_{2,5}$ se relacionaba con 2,7% de aumento en el número de consultas pediátricas por causa respiratoria en servicios de urgencia y un aumento de 6,7% en el número de consultas por neumonía con tres días de retraso.

En Santiago la exposición poblacional a partículas finas $PM_{2,5}$ difiere según sector geográfico. Estas partículas son compuestas por carbón inorgánico, NH_4^+ , SO_4^{2-} , y de hidrocarburos aromáticos poli cíclicos –HAP– (Mandalakis and Stephanou, 2002). Estos compuestos pueden generar daño y una respuesta de tipo inflamatoria en las mucosas aéreas facilitando o agravando la infección viral. En este trabajo analizamos el efecto de un nuevo indicador de exposición poblacional relacionado al tiempo de exposición a $PM_{2,5}$ en las urgencias por Influenza, Bronquitis y Neumonía en Lactantes menores de 1 año de tres sectores de la ciudad de Santiago.

MATERIALES Y METODOS

Datos

Los datos de salud fueron colectados desde tres hospitales pediátricos localizados en el sector Oeste, Centro y Sureste de Santiago. Los datos contienen el número diario de consultas en población menor a un año por a) Influenza (J-10 CIE 10), b) Bronquitis (J-20 CIE 10), y c) Neumonía (J-18 CIE 10), entre los meses de abril y agosto (periodo de invierno) de los años 2002 al 2004. Esta información fue obtenida del Departamento de Estadísticas de Ministerio de Salud de Chile -DEIS- proveniente del programa de vigilancia epidemiológica de Infecciones Respiratorias Agudas (IRA). La concentración aérea de partículas menores a $2.5\mu\text{m}$ para los sectores Oeste, Centro y Este, fue obtenida de la red de monitoreo denominada MACAM. Información sobre temperatura mínima (en grados Celsius) y humedad relativa del aire (en porcentaje) en cada uno de estos sectores fue obtenida del servicio de meteorología de la Región Metropolitana de Santiago de Chile.

Posteriormente fueron creadas cuatro variables de exposición que indican la dosis (tiempo-concentración) poblacional. Esto es, cantidad de horas diarias que una cierta concentración de $\text{PM}_{2.5}$ es superada o permanece en la atmósfera. Los valores de corte usados fueron; 25ppm, 50ppm, 75ppm, 100ppm, y 125ppm.

Métodos estadísticos

Exploramos primeramente las estructuras temporales de los casos diarios de Bronquitis, Neumonía e Influenza, como también del tiempo de exposición a $\text{PM}_{2.5}$, temperatura mínima y porcentaje de humedad utilizando *alisamiento no paramétrico spline* (Hastie, T. 1991). En el análisis, el logaritmo del número de casos fue relacionado al tiempo de exposición a $\text{PM}_{2.5}$ controlando por la temperatura mínima y la humedad relativa del aire del mismo día. Una distribución *quasi-poisson* fue usada para controlar la super dispersión de los datos.

Debido a que existe un retardo en aparecer el efecto, y colinearidad entre las series, utilizamos un modelo polinomial distributivo pdl-GLM (Schwartz, 2000) para la selección del día que mejor ajusta los datos. Seguidamente analizamos los efectos de las variables del

modelo usando alisamiento *spline* a una concentración de 75ppm de $PM_{2.5}$ como también el incremento del riesgo relativo por cada hora de exposición según sector geográfico.

RESULTADOS

La Figura 1 muestra la estructura temporal alisada de las variables en estudio. Destacamos que el número de casos por Bronquitis y Neumonía, denominadas de IRA bajas (IRAB), poseen estructuras temporales similares. Observamos que durante Mayo, mientras la temperatura disminuye y la humedad relativa del aire aumenta, se produce un brusco incremento del tiempo de exposición a $[PM_{2.5}] > 75ppm$, como también del número de IRA, especialmente Influenza. Durante Junio, las IRAB muestran el mayor incremento y la Influenza un leve descenso. En este mes, la humedad y temperatura se mantienen regulares al igual que el tiempo de exposición a aerosoles. El segundo pico de las IRAB (Bronquitis y Neumonía) es observado durante Julio, mes que muestra una disminución importante del tiempo de exposición coincidiendo con la disminución de la temperatura e incremento de la humedad.

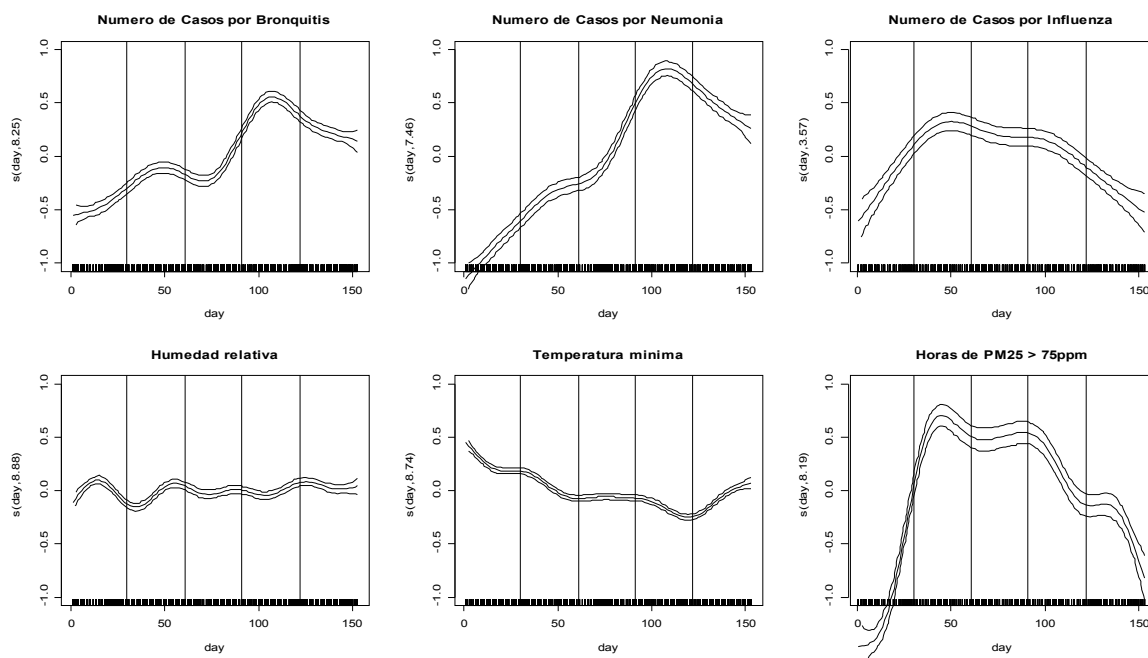


Figura 1: Estructuras temporales de las variables en estudio usando alisamiento *spline*. Líneas verticales indican los meses de abril hasta agosto.

La Figura 2 muestra los coeficientes de regresión (logaritmo del riesgo) del modelo con los IC95% para cada uno de los siete días de retardo (eje-y) según el nivel de concentración a $PM_{2.5}$. Por semejanza los casos de Bronquitis e Neumonía fueron incluidos en una única variable denominada de IRA-baja (IRAB). En las IRAB las variables tiempo de exposición a $PM_{2.5}$, temperatura y humedad muestran coeficientes máximos y significativos el mismo día de la exposición y los días quinto (6^{ta} posición) y sexto (7^{ta} posición), siendo estos coeficientes negativos para temperatura y humedad y, positivo para $PM_{2.5}$. En la Influenza la variable tiempo de exposición a $PM_{2.5}$ presenta valores negativos significativos casi todos los días, siendo máximo el segundo (3^{ra} posición) y tercer día (4^{ta} posición), después de ocurrida la exposición.

Destacamos que la severidad del riesgo aumenta en la medida que incrementa la concentración de $PM_{2.5}$. Las variables temperatura y humedad aparecen generando un efecto significativo solo el 5^{to} (6^{ta} posición) y 6^{to} día (7^a posición) e independientes de la concentración de $PM_{2.5}$.

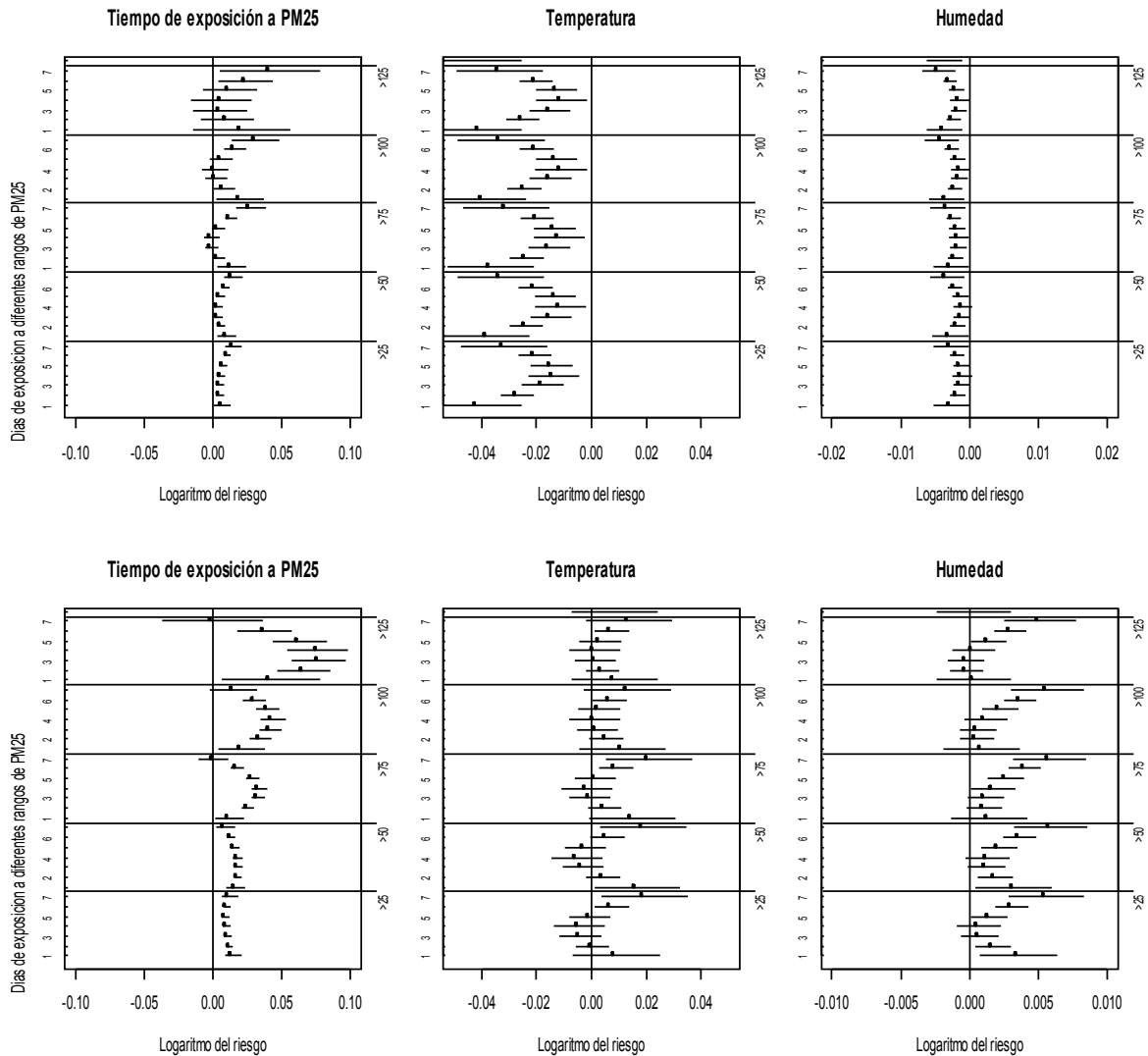


Figura 2: Coeficientes de regresión (logaritmo del riesgo) de la variables del modelo con IC95% según día y concentración de $PM_{2.5}$ para IRAB (fila superior) e Influenza (fila inferior)

La Figura 3 muestra el efecto suavizado para las variables tiempo de exposición a $PM_{2.5}$, humedad relativa y temperatura mínima sobre una concentración de $PM_{2.5}$ mayor de 75ppm, cercana al nivel ocupado en la referencia ambiental de 65ppm. Cuando observamos el efecto del tiempo de exposición a $PM_{2.5}$ tanto en las IRAB como influenza notamos un incremento del efecto en la medida que aumentan las horas de exposición hasta un punto donde la pendiente decae (punto de inflexión).

En el caso de Influenza este punto fue calculado a las 6 horas y en las IRAB a las 8 horas de exposición mayor a 75ppm. En tanto, con la variable humedad observamos un efecto opuesto en ambas afecciones. Por ejemplo a niveles cercanos al 30% de humedad son de riesgo en las IRAB y de protección en la Influenza. En cambio, niveles cercanos al 70% son de riesgo en la Influenza y de protección en las IRAB. Observamos también que el efecto de la temperatura aparece significativo solo en las IRAB con una estructura que aumenta el riesgo en la medida que la temperatura disminuye con un máximo a los 7C aproximadamente.

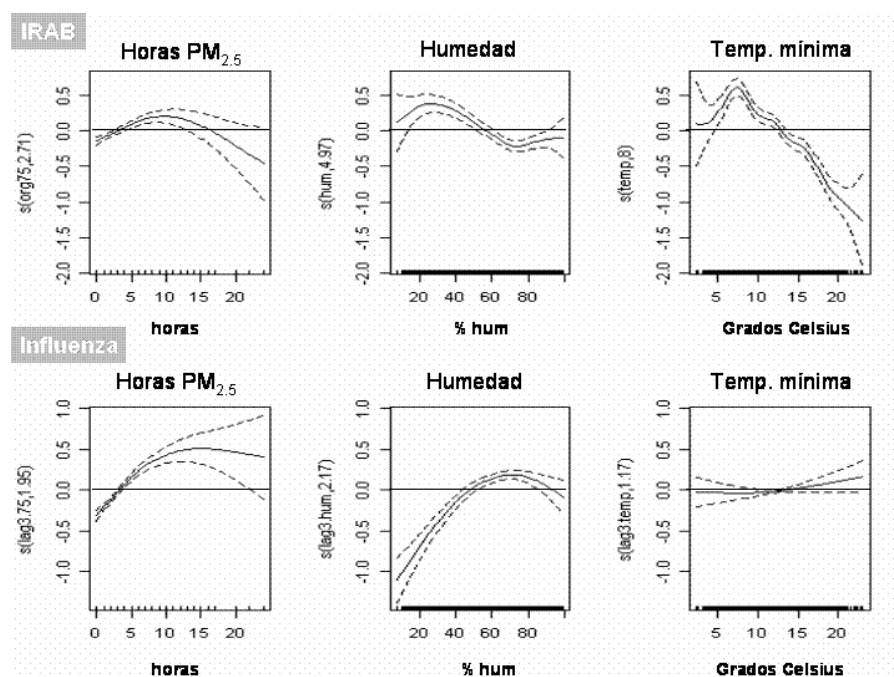


Figura 3: Estructura de los efectos suavizados por *spline* para la IRAB e Influenza

La Figura 4 muestra la variación del coeficiente de riesgo a $PM_{2.5}$ en tres sectores geográficos de Santiago. Los coeficientes significan el incremento del número de consultas de urgencia respiratoria por cada hora de exposición a niveles superiores a 75ppm de $PM_{2.5}$ controlando por temperatura y humedad. Tanto para Influenza como para IRAB el coeficiente es positivo, destacando que el riesgo en las urgencia por Influenza es mejor ajustado en el sector Oeste de la ciudad, el cual aparece levemente mayor. En cambio, el coeficiente observado en las IRAB aparece pequeño con un leve incremento en el sector Suroeste de la ciudad.

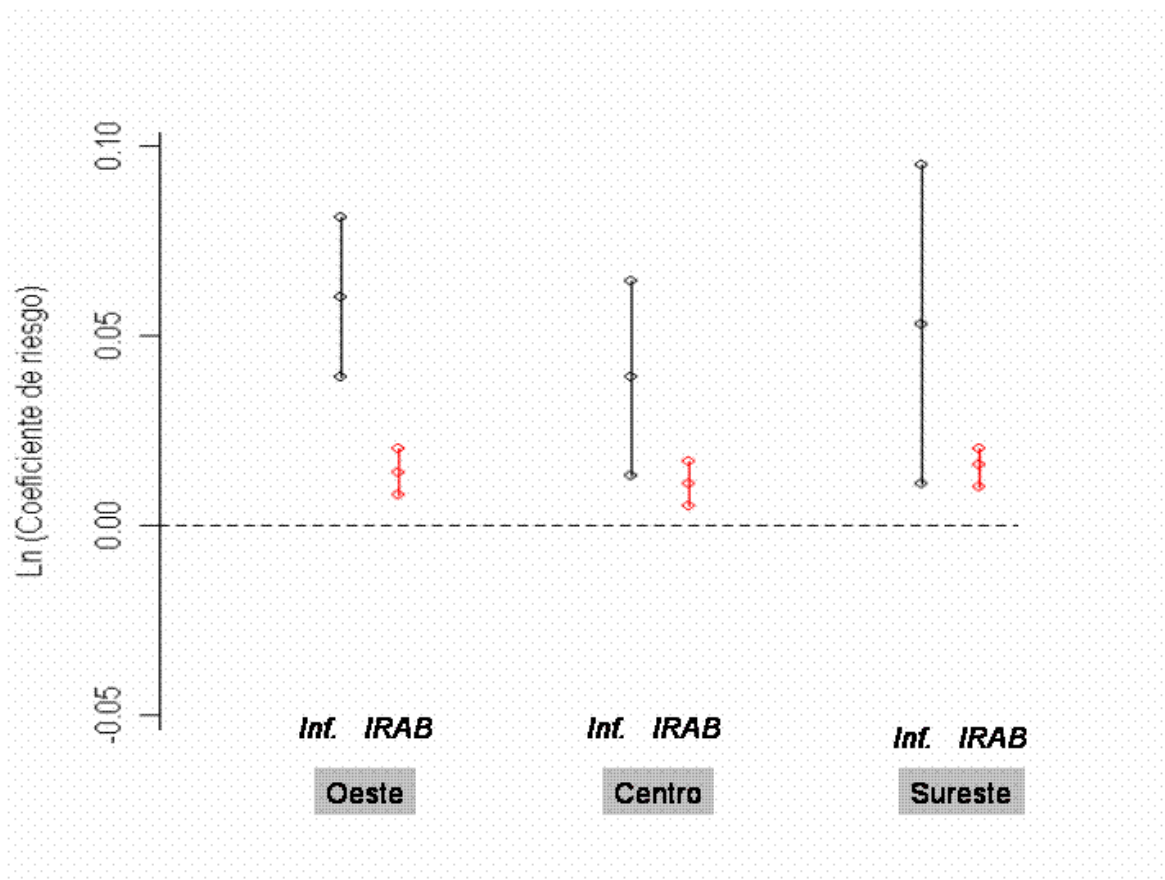


Figura 4: Variación del coeficiente de riesgo según sector geográfico de la Influenza (Inf.) e IRAB a un nivel superior a 75ppm de $PM_{2.5}$

DISCUSIONES Y CONCLUSIONES

Nuestra investigación demostró la existencia de asociación de riesgo entre el indicador horas de exposición a $PM_{2.5}$ con los casos de urgencias por infecciones respiratorias en lactantes. Mostramos que la severidad del riesgo aumenta en base a incrementos en la concentración a $PM_{2.5}$, especialmente en las urgencias por Influenza. Mostramos también que las IRAB se asocian más a las variables temperatura y humedad que al tiempo de exposición a $PM_{2.5}$ y que estas relaciones tienen pequeñas diferencias geográficas.

Los resultados obtenidos con la Influenza pueden ser explicados según los efectos inflamatorios y corrosivos del PM_{2.5} en las vías respiratorias altas, posterior a una exposición de riesgo. En el caso de la bronquitis esta bien reportado el efecto que tienen bajas temperatura y humedad en el movimiento mucociliar y el incremento de infecciones virales, situación a nuestro entender facilitada por la exposición a particulado fino y sus constituyentes orgánicos. Destacamos que las urgencias por Bronquitis y Neumonía son de etiología múltiple, no obstante en el último tiempo en Santiago se ha conseguido observar la mayor ocurrencia de estas enfermedades en relación a brotes estacionales del virus respiratorio sincicial (VRS) especialmente en los meses más fríos del año.

Nuestro estudio logró identificar variaciones geográficas en las estimaciones de riesgo por exposición a PM_{2.5}. Estas variaciones responderían a características climáticas tal como la humedad y de carga de contaminación principalmente, ya que sectores localizados al Oeste de la ciudad están más tiempo expuesto a niveles de riesgo para la salud que el resto. La exposición continuada a PM_{2.5} en invierno sumada a bajas temperaturas genera el escenario para la infección por virus respiratorios, especialmente altos como la Influenza, y que la persistencia de estas condiciones atmosféricas es condición para la aparición de las IRAB relacionadas al Virus Respiratorio Sincicial.

BIBLIOGRAFIA

1. Lagos Z, Rosanna, Aendano C, Luis F y Levine, Myron M. Vigilancia sistemática de virus influenza, respiratorio sincicial, parainfluenza y adenovirus, en niños ambulatorios con infecciones respiratorias agudas. *Rev. méd. Chile*, set. 1999, vol.127, no.9, p.1063-1072.
2. Sánchez, I. et al. Relación entre bronquiolitis aguda con factores climáticos y contaminación ambiental. *Rev. méd. Chile*, oct. 2003, vol.131, no.10, p.1117-1122
3. Palomino M., María Angélica, Larenas A., Jessica, Moraga A., Germán et al. Severidad clínica de la infección respiratoria aguda baja primaria por virus respiratorio sincicial grupos A y B. *Rev. chil. pediatr.*, oct. 2004, vol.75 supl.1, p.18-24. ISSN 0370-4106.

-
4. Ostro BD, Eskeland GS, Sanchez JM, Feyzioglu T.,1999. Air pollution and health effects; A study of medical visits among children in Santiago, Chile. *Environ Health Perspective*. Jan; 107(1);69-73.
 5. Ilabaca M, Olaeta I, Campos E, Villaire J, Tellez-Rojo MM, Romieu I. Association between levels of fine particulate and emergency visits for pNeumonia and other respiratory illnesses among children in Santiago, Chile. *J Air Waste Manag Assoc* 1999; 49 (9 Spec No); 154-63.
 6. Mandalakis M, Stephanou EG. Polychlorinated biphenyls associated with fine particles (PM25) in the urban environment of Chile;concentration levels, and sampling volatilization losses. *Environ Toxicol Chem*. 2002 Nov;21(11);2270-5.
 7. Hastie, T. J. (1991) Generalized additive models. Chapter 7 of *Statistical Models in S* eds J. M. Chambers and T. J. Hastie, Wadsworth & Brooks/Cole
 8. Schwartz J. The distributed lag between air pollution and daily deaths. *Epidemiology* 2000; 11:320–326

6. DISCUSIONES Y CONCLUSIONES

El problema de salud ambiental que representa la contaminación atmosférica en Santiago de Chile, principalmente por partículas en invierno, concentra la atención de toda la sociedad ya que trae consigo el incremento de afecciones respiratorias y restricción de circulación vehicular como del funcionamiento industrial en toda la ciudad. Estas restricciones se apoyan en indicadores de calidad ambiental en base a concentraciones medias cada 24 horas de material particulado. Estos indicadores definen el nivel de riesgo en salud de la población y en definitiva las acciones a realizar a nivel local.

El análisis de estos indicadores a través del tiempo, ha mostrado la disminución de material particulado en la atmósfera así como de los eventos de emergencia o alerta ambiental. Esta gestión se realiza en Santiago con ayuda de sistemas de alerta temprana de episodios de baja dispersión atmosférica. A pesar de estos logros, cada invierno se repiten los episodios de sobre demanda de los servicios públicos de urgencia por enfermedades respiratorias, especialmente en lactantes de los sectores Oeste y Sur de Santiago. En este caso aumentar la resolución geográfica del análisis reinterpretando el indicador de exposición fue directriz para dar un nuevo enfoque al problema de la contaminación aérea en el territorio de Santiago. Acreditamos que la información contenida en este trabajo será una contribución substancial para los planes sanitarios de seguimiento y control de estos aerosoles ($PM_{2.5}$) en Santiago, con especial énfasis en la definición de indicadores de exposición y efectos para el seguimiento y reducción de las tasas de consultas de urgencia por IRA en invierno.

En este punto fue fundamental la generación de indicadores que consideran el tiempo de exposición antes que un nivel medio. Ahora sabemos que en invierno la dinámica de las partículas tiende a incrementar durante la noche por el movimiento del aire y el descenso de la temperatura, que por aspectos topográficos propios de la zona, se acumula al Oeste de la ciudad y que, asociado a condiciones especiales de humedad del sector, incrementan los niveles de $PM_{2.5}$ aumentando el riesgo de urgencias respiratorias principalmente por Influenza en lactantes.

El uso de indicadores que consideren el tiempo de exposición, puede ser promisorio en vigilancia epidemiológica e planificación de recursos y servicios de salud en poblaciones de mayor riesgo sanitario. Por otro lado, estimamos que la historia de exposiciones intermitentes y de riesgo a PM_{2.5} en los sectores Centro y Oeste de la ciudad ha dañado el indicador “años de vida potencialmente perdidos (AVPP)” de esa población. Estos sectores han reportado durante los últimos 15 años los peores valores de AVPP de la ciudad de Santiago.

En este sentido creemos que nuestro trabajo representa un punto de encuentro entre el entendimiento y la gestión territorial de la contaminación en Santiago mediante la incorporación de indicadores que consideran la desigualdad geográfica de la exposición en base al tiempo de exposición en la población. Con ello se abre un campo fértil de exploración de métodos estadísticos de predicción y análisis de contaminación en grandes ciudades como bien en la definición y análisis de efectos a corto y largo plazo en salud.

Pensamos que el uso de indicadores basados en el tiempo de exposición, en conjunto con una mejor definición de las patologías respiratorias trazadoras puede aumentar la significancia en los modelos de análisis de riesgo ambiental en el territorio de Santiago de Chile, pudiendo así ofrecer herramientas que ayuden a mejorar la gestión de recursos y servicios en salud.

7. BIBLOGRAFIA

1. Sabatini, Francisco. Entre el Estado y el mercado; resonancias geográficas y sustentabilidad social en Santiago de Chile. *EURE* (Santiago), dic. 2000, vol.26, no.79, p.95-113.
2. Sabatini, Francisco, Cáceres, Gonzalo and Cerda, Jorge Segregación residencial en las principales ciudades chilenas: Tendencias de las tres últimas décadas y posibles cursos de acción. *EURE* (Santiago), Dic 2001, vol.27, no.82, p.21-42.
3. Ministerio de Planificación y cooperación –MIDEPLAN-. Gobierno del Estado de Chile. Índice de Desarrollo Humano en las Comunas de Chile. Santiago, 2000.
4. Mapa temático de las fuentes fijas de Santiago. Atlas Ambiental de la Región Metropolitana. Programa de Ordenamiento Territorial del Departamento de Investigación y Desarrollo (DID) de la Universidad de Chile, proyecto OTAS 2001.
5. Javier Etcheberry Celia. Presentación del Plan de transportes Transantiago en el Instituto de Ingenieros de Chile Ministerio de Obras Publicas, transporte y telecomunicaciones. 2004.
6. US-EPA. PM10 Standards Revision -2006. On line; <http://epa.gov/pm/naaqsrev2006.html>
7. US-EPA, Metil Ter-Butil Eter (MTBE). On line; <http://www.epa.gov/mtbe/>.
8. Jorquera H.,Orrego G., Castro J., Vesovic V.,. Trends in air quality and population exposure in Santiago, Chile 1989-2001. *International Journal of Environment and Pollution*, Vol 22, N 4, pages 507-530. 2004.
9. P. Perez and J. Reyes, "Prediction of air pollution using neural techniques" *Neural Comput & Applic.*, **10**, p. 165. Ed. Springer. 2001.
10. WHO. World Health Organization. Air Quality Guidelines for Europe. WHO regional publications, European series, N° 91. 2007.
11. P Koutrakis, S. N. Sax, J. A. Sarnat, B. Coull and P. Demokritou, P. Oyola , J. Garcia and E. Gramsch, "Analysis of PM10 , PM2.5 and PM10-2.5 concentra-

-
- tions in Santiago de Chile from 1989 to 2001. "Journal of the Air and Waste Management Association", Vol. 55, 342 - 351, March 2005.
12. Mandalakis M, Stephanou EG. Polychlorinated biphenyls associated with fine particles (PM_{2.5}) in the urban environment of Chile; concentration levels, and sampling volatilization losses. *Environ Toxicol Chem.* 2002 Nov;21(11);2270-5.
 13. Caceres lillo, dante daniel; olivares v, natalia; ramos s, ximena; retamal gil, clara; valencia g, manuel. Contaminacion intradomiciliaria en un sector de extrema pobreza de la comuna de la pintana. *Revista medica de Chile*, Vol.129:33-42, 2001.
 14. Adonis Parraguez, Marta Ines; Gil Hormazabal, Diego Lionel. Polycyclic Aromatic Hydrocarbon Levels And Mutagenicity Of Inhalable Particulate Matter In Santiago, Chile. *Inhalation Toxicology*, Vol.12:1173-1183, 2000.
 15. Darnell, Lodish, Baltimore. *Molecular Cell Biology*. Second edition Scientific American Books.1990.
 16. Ruckert, R, et al. Air pollution and inflammation (interleukin-6, C-reactive protein, fibrinogen) in myocardial infarction survivors. *Environ Health Perspect.* 2007 Jul;115(7);1072-80.
 17. Dassen E, Brunekreef B, Hoek G et al. Decline in children's pulmonary function during an air pollution episode. *Journal of the Air Pollution Control Association* 36:1123-27.
 18. Dockery DW, Ware JH, Ferris PG et al. Changes in pulmonary function associated with air pollution episodes. *Journal of the Air Pollution Control Association* 32:937-42.
 19. Pope CA, Kanner RE. Acute effects of PM₁₀ pollution on pulmonary function of smokers with mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1993;147:1336-40.
 20. Pope CA, Dockery DW. Respiratory health and PM₁₀ pollution: A daily time-series analysis. *Am Rev Respir Dis* 1991;144:668-74..
 21. Pertuze J, Valdivia G, Prieto ME, Arancibia F. Comparison of Capsaicin cough response during seasons with different levels of air pollution. *Am J Respir Crit Care Med* 155;4:422^a, 1997.

-
22. Ostro BD, Eskeland GS, Sanchez JM, Feyzioglu T.,1999. Air pollution and health effects; A study of medical visits among children in Santiago, Chile. *Environ Health Perspective*. Jan; 107(1);69-73.
 23. Ilabaca M, Olaeta I, Campos E, Villaire J, Tellez-Rojo MM, Romieu I. Association between levels of fine particulate and emergency visits for pneumonia and other respiratory illnesses among children in Santiago, Chile. *J Air Waste Manag Assoc* 1999; 49 (9 Spec No); 154-63.
 24. Sánchez, I. Relación entre bronquiolitis aguda con factores climáticos y contaminación ambiental. *Rev. méd. Chile*, oct. 2003, vol.131, no.10, p.1117-1122.
 25. Lagos Z, Rosanna, Aendano C, Luis F y Levine, Myron M. Vigilancia sistemática de virus influenza, respiratorio sincicial, parainfluenza y adenovirus, en niños ambulatorios con infecciones respiratorias agudas. *Rev. méd. Chile*, set. 1999, vol.127, no.9, p.1063-1072.
 26. Palomino M., María Angélica, Larenas A., Jessica, Moraga A., Germán et al. Severidad clínica de la infección respiratoria aguda baja primaria por virus respiratorio sincicial grupos A y B. *Rev. chil. pediatr.*, oct. 2004, vol.75 supl.1, p.18-24. ISSN 0370-4106
 27. Valenzuela B, M. Teresa. Campaña de vacunación contra la influenza. *Rev. chil. infectol.*, 2001, vol.18, no.1, p.5-6. ISSN 0716-1018.
 28. Aranda C, Astudillo P, Mancilla P, Caussade S, Girardi G, Gamboa R. Monitoreo epidemiológico de los efectos de la contaminación atmosférica en las enfermedades respiratorias infantiles. 1992; Dic Mimeo, UNICEF. 1992.
 29. Heleno Bolfarine y Monica Carneiro Sandoval. Introducao a inferencia estadística. Colecao matematica Aplicada. Sociedade brasileira de matemáticas.2001.
 30. Nelder, J.A. and Wedderburn, R.W.M. 'Generalized Linear Models', *J. Roy. Statist. Soc. A* 135, 370-384. **1972**
 31. Schwartz J. The distributed lag between air pollution and daily deaths. *Epidemiology*. 2000;11(3);320-326.
 32. Hastie, T. J. (1991) Generalized additive models. Chapter 7 of *Statistical Models in S* eds J. M. Chambers and T. J. Hastie, Wadsworth & Brooks/Cole.

-
33. Wood and Augustin. GAMs with integrated model selection using penalized regression splines and applications to environmental modelling. *Ecological Modelling* 2002, 157;157.
 34. Zuur, A.F., Tuck, I.D. and Bailey, N. Dynamic factor analysis to estimate common trends in multivariate time series using dynamic factor analysis. *Environmetrics*, 2003, 14(7);665-685.