



Relación entre exposición a contaminación atmosférica en niños y enfermedad respiratoria aguda

Irene Botas Soto,* Mario Enrique Rendón Macías,† Eduardo Neria Maguey§

Resumen

Antecedentes: Se ha sugerido que la contaminación ambiental agrava las infecciones respiratorias en niños. El objetivo fue explorar esta asociación. **Métodos:** Se incluyeron pacientes menores de 16 años atendidos en Urgencias del Hospital Español por infección de vías respiratorias bajas. Se determinó su gravedad. Se obtuvo el Índice Metropolitano de la Calidad del Aire (IMECA) y ozono promedio de la zona en la que se encontraba el niño las 48 horas previas a su ingreso, así como el pico máximo de contaminantes a los que había sido expuesto. **Resultados:** 38 pacientes fueron evaluados. 86% (33/38) expuestos a niveles altos de ozono, 73.7% a IMECA de entre 50-100 puntos. El 55% (21/38) ingresaron con alto riesgo. Se encontró una tendencia entre la contaminación de ozono y la gravedad [OR = 1.2 (IC95% 0.14 a 10.1) a niveles de 0.04-0.08 y de 7.6 (IC95% 0.74 a 86.5) a > 0.08, χ^2 tend p = 0.05] y en IMECA [OR = 4.05 (IC95% 0.71 a 22.9) a niveles de 50-100 y de 14.6 (IC95% 0.5 a 387) a > 100, χ^2 tend p = 0.07]. **Conclusiones:** A pesar de observarse una influencia de los niveles de ozono e IMECA en la gravedad clínica, la alta prevalencia de contaminación no permitió demostrar un efecto estadísticamente significativo.

Palabras clave: Contaminación ambiental, infección respiratoria, niños.

Summary

Background: It has been suggested an effect of air pollution in the exacerbation of respiratory symptoms during acute airway infections in children. Our objective was to explore this association. **Methods:** We included patients under 16 years old with lower respiratory tract infection in the Emergency Room of the Hospital Español. We evaluated their respiratory impairment. Air pollution measures were obtained, the Air Quality Metropolitan Index (IMECA) and ozone highest concentrations and means; in the zone where the child had been for the last 48 hours. **Results:** 38 patients were evaluated. 84% (33/38) of them were exposed at high ozone concentration, 73.7% of children were exposed to IMECA between 50-100 points. Fifty five percent (21/38) were classified as high risk. We found a tendency between ozone and IMECA concentrations and respiratory severity [Odd Ratio = 1.2 (CI95% 0.14 to 10.1) for ozone concentration of 0.04-0.08, and 7.6 (CI95% 0.74 to 86.5) for > 0.08, χ^2 tend p = 0.05; and for IMECA OR = 4.05 (CI95% 0.71 to 22.9) for 50-100 points, and 14.6 (CI95% 0.5 to 387) for > 100 pts, χ^2 tend p = 0.07]. **Conclusions:** Even though we found that ozone concentration affects respiratory failure, we did not demonstrate a statistical significance association, because of the high prevalence of air pollution in Mexico City.

Key words: Air pollution, respiratory infection, children.

* Hospital Español de México, Servicio de Pediatría.

† Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica, UMAE Hospital de Pediatría CMN SXXI IMSS.

§ Hospital Ángeles Lomas, Servicio de Pediatría.

Correspondencia:

Dra. Irene Botas Soto
Centro Médico ABC. Av. Carlos Graef Fernández Num. 154, consultorio 1B Pediatría. Colonia Tlalaxala. Santa Fe. Delegación Cuajimalpa. 05300 México, Distrito Federal.
Correo electrónico: irenebs@prodigy.net.mx

Aceptado: 16-04-2010.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/actamedica>

Abreviaturas:

ppm = partículas por millón,
IMECA = índice metropolitano de la calidad del aire,
SA = Silverman Andersen,
O₃ = ozono,
PS = partículas suspendidas,
SO₂ = dióxido de azufre,
NO₂ = dióxido de nitrógeno,
CO = monóxido de carbono.

INTRODUCCIÓN

Los niños son especialmente vulnerables a los efectos tóxicos de la contaminación del aire sobre sus vías aéreas debido a su condición de crecimiento y maduración, la que se agrava por una mayor frecuencia de exposición asociada a sus patrones de actividad al aire libre. Estudios previos han encontrado que vivir en áreas con alta contaminación atmosférica se asocia a una menor función pulmonar.¹

Los principales componentes de la contaminación atmosférica son: ozono (O_3), partículas suspendidas (PS), dióxido de azufre (SO_2), dióxido de nitrógeno (NO_2), monóxido de carbono (CO), metales (plomo y mercurio) e hidrocarburos (benzeno, formaldehído y tricloroetileno).²

Debido a las condiciones geográficas y climáticas de la ciudad de México, la formación de ozono es un evento cotidiano.³ Los efectos comunes de este contaminante son: irritación ocular, nasal y faríngea, tos, disnea, dolor durante la respiración profunda, dolor subesternal, náusea y cefalea.⁴⁻⁶ Existe evidencia de que la inhalación a corto plazo de ozono causa decrementos en el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV_1) y en la capacidad vital funcional (CFV), aumento en la resistencia de la vía aérea,⁷⁻⁹ desarrollo de hiperreactividad bronquial, edema y daño a las células del epitelio pulmonar.^{10,11} Estos efectos suelen presentarse desde concentraciones de ozono de 0.04 ppm por hora en los niños.¹²

Se ha sugerido que durante los episodios de infecciones respiratorias, las condiciones ambientales pueden mejorar o empeorar la sintomatología de los niños, condicionando una mayor probabilidad de recurrir a Urgencias de un hospital para una vigilancia y manejo más estrecha. El objetivo de este trabajo fue analizar la relación entre la gravedad clínica al ingreso a urgencias de un paciente con infección de vías respiratorias y su exposición a contaminantes atmosféricos durante las 48 horas previas a su revisión en Urgencias.

MÉTODOS

Para este estudio se definió la ciudad de México como la zona Metropolitana del Valle de México (ZMVM).¹³

La Secretaría del Medio Ambiente y Recursos Naturales (SEMARNAT) se encarga de vigilar y evaluar la calidad del aire en la ciudad de México y diariamente reporta el Índice Metropolitano de la Calidad del Aire (IMECA) basado en el Índice Estándar de Contaminantes de los Estados Unidos de América, el cual toma en cuenta para su cálculo las concentraciones atmosféricas de: O_3 , SO_2 , CO, NO_2 , plomo y PS. El IMECA con sus distintos contaminantes se reporta cada hora del día y como promedio del mismo.¹⁴ Mediante las bases de datos de la SEMARNAT, que divide

el área metropolitana en cinco zonas geográficas en su monitoreo atmosférico, se obtuvo el IMECA y ozono promedio/día en la zona de la ciudad donde se encontraba el niño durante las 24 y 48 horas antes de su atención en el Servicio de Urgencias del Hospital Español. También se obtuvo el IMECA y ozono promedio/hora más alto registrado durante las 24 horas inmediatas anteriores a la hora y día de ingreso de cada paciente. Además se registró la temperatura promedio del día.

Se valoraron prospectivamente 42 niños (de 3 a 89 meses) (*Cuadro I*), quienes acudieron al Servicio de Urgencias de Pediatría del Hospital Español de la ciudad de México durante el periodo del 1° de marzo del 2006 al 28 de febrero del 2007, con cuadros clínicos de laringotraqueobronquitis, bronquiolitis, neumonía o bronconeumonía y crisis asmática. Se incluyeron aquéllos con antecedentes de ser previamente sanos o asmáticos no complicados, además de haberse encontrado en la ciudad de México durante las 48 horas previas al ingreso y aceptación verbal de los padres para participar en el estudio. De acuerdo a lo estipulado en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud en el Título 2, Capítulo I, Artículo 17, sección I, este estudio representa una investigación sin riesgo para el paciente, por lo que no requiere consentimiento informado.

A su llegada a Urgencias, se determinaron sus signos vitales y la saturación de oxígeno respirando aire ambiente mediante oximetría de pulso.

Se valoró la gravedad con base a la escala de riesgo de deterioro respiratorio, la cual considera cuatro puntos y una calificación de 0 a 14 puntos (*Cuadro II*), considerándose un niño con alto riesgo y requerimiento de vigilancia estrecha aquél con ≥ 5 puntos.

Mediante interrogatorio a los padres, se obtuvieron los datos generales del paciente, motivo de consulta, inicio de la enfermedad y antecedentes patológicos de importancia. Una vez que se le brindó la atención médica y posterior a la aceptación de participar en el estudio, se preguntó al padre o tutor la zona de la ciudad donde se encontró su hijo(a) las últimas 48 horas. Se anotó en una hoja de recolección de datos esta información junto con la fecha de atención y la hora de llegada a Urgencias.

El proyecto fue aprobado por el Comité de Investigación y Ética del Hospital.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se obtuvieron medidas de resumen en frecuencias simples y porcentajes para las variables nominales y ordinales. Con el propósito de evaluar la asociación entre la exposición a contaminantes y la gravedad de infección se categorizó la exposición a IMECA y ozono en estratos según la clasi-

ficación de nivel de contaminación en: condición buena < 50 puntos, regular de 50 a 99 puntos y mala arriba de 100 puntos IMECA. En ozono: buena menor a 0.04, mala 0.04 a 0.08 ppm y muy mala mayor de 0.08 ppm. Se calcularon razones de momios (OR) para presentar gravedad respiratoria o alto riesgo de complicación con relación a la condición ambiental “buena”, a través de regresión logística no condicionada. Se presentan los intervalos de confianza al 95% para los estimados, así como la tendencia del efecto con Chi cuadrada de Mantel y Hanzen. Se consideró una significancia estadística de $p < 0.05$. Todos los análisis se realizaron con el programa estadístico SPSS versión 15.

RESULTADOS

Un total de 42 pacientes fueron atendidos en el periodo de estudio, 38 cumplieron con los criterios de inclusión y se excluyeron a cuatro por no cumplir el criterio de estancia en la ciudad de México.

Las características de los pacientes estudiados se muestran en el *cuadro I*. Se destaca que cerca del 40% de los niños eran asmáticos. Las causas principales de internamiento fueron enfermedades de probable etiología viral

en el 90%, con un tiempo de evolución en el 70% de ellos de más de veinticuatro horas previas.

De acuerdo a la escala de gravedad 17 (44.7%) pacientes fueron evaluados como de bajo riesgo respiratorio y 21 (55.3%) como de alto riesgo (*Cuadro III*). Las principales diferencias entre los grupos se debieron a la alteración en el estado de conciencia o a la desaturación periférica de oxígeno. No se encontraron diferencias en cuanto a la edad, sexo y estado nutricional y el estado de gravedad de los niños; la única diferencia se debió a la frecuencia de diagnósticos; en el grupo de alto riesgo predominaron las neumonías o bronconeumonías (19 vs 0% en bajo riesgo) y las crisis asmáticas (33 vs 29.4%) en contraste a una mayor frecuencia de bronquiolitis en el grupo de bajo riesgo (23.5 vs 14.3% en alto riesgo) y laringotraqueobronquitis (47.1 vs 33.3%), $p < 0.05$.

El análisis de exposición a ozono mostró que el 86% (33/38) de los menores estuvo en contacto con una condición ambiental mala en el promedio/día de las 48 horas previas, cifras consideradas como de riesgo para la población infantil; incluso un 95% (36/38) a niveles máximos en más de una hora por arriba de 0.04 ppm. Aun el 47% (18/38) se expuso a niveles promedio/día de muy alto riesgo

Cuadro I. Características de los pacientes ingresados al estudio (n = 38).

Variable	n	%
Edad en meses; mediana (mín-máx.)	27.5	(3 – 89)
Sexo; frecuencia		
Femenino	11	28.9
Masculino	27	71.1
Estado nutricional; frecuencia		
Adecuado	27	71.1
Desnutrido	4	10.5
Sobrepeso u obesidad	7	18.4
Asmáticos; frecuencia		
	15	39.5
Controlados	13	86.7
Diagnósticos finales; frecuencia		
Laringotraqueítis	15	39.5
Crisis asmáticas o broncoespasmos	12	31.6
Bronquiolitis	7	18.4
Bronconeumonías	4	10.5
Horas de evolución preingreso a urgencias; frecuencia		
24 o menos	12	31.6
25 a 48	13	34.2
49 a 96	10	26.3
97 a 168	3	7.9
Total	38	

por muy malas condiciones (mayor de 0.08 ppm) y un 60.5% (23/38) a picos mayores de una hora. Se encontró que 21% (ocho pacientes) estuvieron expuestos a concentraciones promedio/día muy tóxicas (> 0.1 ppm) y 28.9% (once pacientes) a picos mayores de una hora. Con respecto a los niveles de IMECA considerados tóxicos el 84.2% (32/38) estuvieron expuestos a concentraciones promedio/día mayores de 50 puntos y 86% (33/38) al menos una hora del día. Para condiciones ambientales malas (> 100 puntos), 13% (cinco pacientes) estuvieron expuestos en el promedio/día y 21% (ocho pacientes) a cuando menos una hora en estas condiciones (*Figuras 1 y 2*).

Relación entre contaminación ambiental y gravedad al ingreso

Al analizar la asociación entre gravedad o riesgo respiratorio con el antecedente de exposición a contaminantes atmosféricos dentro de las 48 horas previas a su evaluación, como se muestra en el *cuadro IV*, se encontró un riesgo alto no estadísticamente significativo de $OR = 7.6$ en aquellos

niños expuestos a concentraciones de ozono mayores de 0.08 ppm y de $OR 14.6$ con respecto a IMECA mayor de 100 puntos. En concentraciones menores de contaminantes el riesgo alto sólo se mantuvo para el IMECA de 50 a 100, $OR = 4.05$ (intervalo no estadísticamente significativo). En ambas evaluaciones hubo una tendencia marginalmente significativa desde el punto de vista estadístico con relación a mayor exposición a contaminantes y riesgo de compromiso respiratorio (ozono, Chi cuadrada de tendencia $p = 0.05$, IMECA $p = 0.07$). Estos riesgos, ajustados a factores como edad, estado de nutrición, diagnóstico y hora de ingreso.

DISCUSIÓN

La contaminación atmosférica continúa siendo un problema grave con repercusión en los habitantes de la ciudad de México, así como en otros países. Aunque existen estudios previos sobre su impacto en la salud, este es el primer trabajo relacionado con su influencia en la exacerbación de los síntomas respiratorios en niños con enfermedad respiratoria

Cuadro II. Escala de gravedad. Evalúa cuatro variables, con una calificación final que va de 0 a 14 puntos.

Variable	Puntos
Condición neurológica	
Sin alteración	0
Irritable	2
Somnoliento o estuporoso	4
Dificultad respiratoria (puntos según la escala de Silverman Andersen)	
Sin dificultad (0)	0
Leve (1-3)	1
Moderada (4-5)	2
Severa (≥ 6)	3
Frecuencia respiratoria	
Dentro de límites normales*	0
Polipnea leve a moderada de acuerdo a edad**	1
Polipnea severa de acuerdo a edad†	3
Saturación periférica % (oximetría de pulso)	
94 a 100	0
90 a 93	1
85 a 89	2
≤ 84	4
Puntuación máxima	14

* Aquellos con frecuencia respiratoria por debajo de la percentila 95 para su edad.
 ** Frecuencia respiratoria entre la percentila 95 y 97 para su edad.
 † Frecuencia respiratoria mayor a la percentila 97 para su edad.

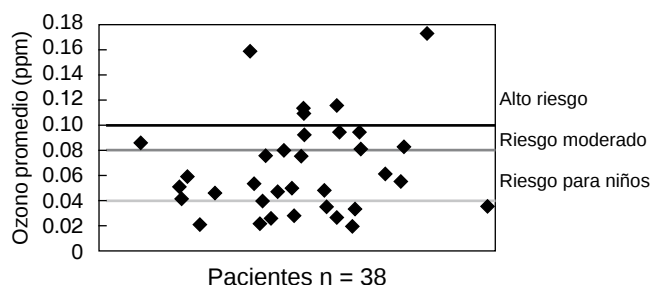
Cuadro III. Condiciones clínicas de los treinta y ocho pacientes al ingreso a Urgencias, según escala de gravedad.[§]

Variable	Puntos [‡]	n (%)	≤ 4 (n = 17)	≥ 5 (n = 21)
Condición neurológica				
Sin alteración	0	18 (47.4)	12 (70.6)	6 (28.6)
Irritable	2	15 (39.5)	5 (29.4)	10 (47)
Somnoliento o estuporoso	4	5 (13.2)	0	5 (23.8)
Dificultad respiratoria (escala de Silverman Andersen)				
Sin dificultad	0	15 (39.5)	14 (82.4)	1 (4.8)
Leve (1-3)	1	14 (36.8)	3 (17.6)	11 (52.4)
Moderada (4-6)	2	9 (23.7)	0	9 (42.9)
Severa (7-10)	3	0	0	0
Frecuencia respiratoria*				
Dentro de límites normales	0	15 (39.5)	13 (76.5)	2 (9.5)
Polipnea leve a moderada de acuerdo a edad	1	11 (28.9)	2 (11.8)	9 (42.9)
Polipnea severa de acuerdo a edad	3	12 (31.6)	2 (11.8)	10 (47.6)
Saturación periférica % (oximetría de pulso) [†]				
94 a 100	0	11 (28.9)	6 (35.3)	5 (23.8)
90 a 93	1	13 (34.2)	8 (47.1)	5 (23.8)
85 a 89	2	6 (15.6)	3 (17.6)	3 (14.3)
< 84	4	8 (21.1)	0	8 (38.1)

Nota: *Ver cuadro I, para valores correspondientes a cada edad; [‡]Escala de cero a catorce puntos; [†]Al 21% de oxígeno. [§]La escala considerando la saturación de oxígeno, el Silverman Anderson, la frecuencia respiratoria y el estado neurológico, tiene un alfa de Conbrach de 0.50.

aguda meritoria de atención hospitalaria. A pesar de encontrarse esta asociación con alto impacto en la salud, no se pudo descartar el efecto aleatorio por la alta prevalencia de exposición a contaminantes en toda la población. La Ley Federal para la Calidad del Aire de EUA estableció que una exposición a niveles de ozono alrededor de 0.04 ppm promedio por una hora al día son causa de alteraciones en la función pulmonar y síntomas respiratorios.⁵ En este estudio encontramos hasta un 86% de los niños con este nivel de exposición crítico durante todo el día anterior o 48 horas antes de su llegada a urgencias.

En nuestro país, sin embargo, se ha establecido mediante la Norma Oficial Mexicana un nivel aceptable hasta 0.11 ppm, promedio horario y no debe ser rebasado ni una vez al año; además, la concentración promedio máxima del día debe de ser igual o menor a 0.080 ppm.¹⁵ Este límite no confiere un margen de seguridad para los niños cuando realizan actividades al aire libre e incluso niveles menores de ozono de 0.04 ppm a 0.08 ppm causan disminución en la función pulmonar y síntomas respiratorios e incrementos dramáticos de marcadores inflamatorios en lavados

**Figura 1.** Exposición a ozono.

bronquiales.^{3,9,12,16} En nuestro estudio encontramos que un 47% de los pacientes se expusieron a un promedio mayor a 0.08 ppm durante todo un día.

En diversos estudios se ha afirmado sobre un daño agudo asociado con exposición a concentraciones promedio mayores a 0.1 ppm,^{3,9,12,16} por lo cual resalta la alta probabilidad de su efecto en 28.9% de nuestros pacientes, quienes estuvieron expuestos a este riesgo por lo menos

durante una hora al día y en el 21% durante todo un día. Por otro lado, no sería de extrañar la posibilidad de una alta exposición a ozono por arriba de estos límites en diversas

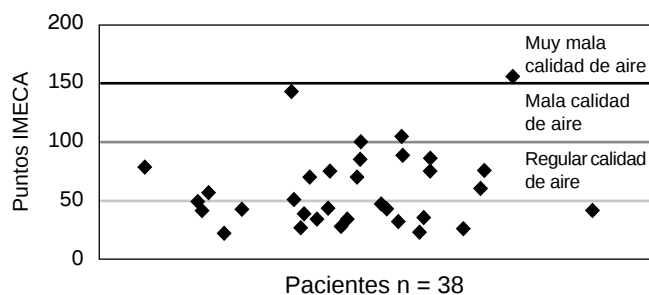


Figura 2. Exposición a contaminación medida por puntos IMECA.

ocasiones al año, situación relacionada a una exposición crónica de estos niños.

A pesar de no haber podido demostrar una asociación estadísticamente significativa entre la alta contaminación y la mayor gravedad de los cuadros respiratorios, se observó una tendencia marginalmente significativa desde el punto de vista estadístico con relación a mayor exposición a contaminantes y mayor gravedad clínica; esto se puede explicar por el tamaño de la muestra, pero no descartamos la posibilidad de una exposición crónica a niveles dañinos de contaminación, la cual pudiera generar una adaptación a esta situación, limitando los efectos esperados. Independientemente de esta falta de confiabilidad estadística, los riesgos son muy altos y por tanto deben de generar preocupación. Otra explicación plausible es

Cuadro IV. Asociación entre la concentración de exposición a contaminantes aéreos y condición de gravedad al ingreso a Urgencias.

Concentración del contaminante		Grave o riesgo respiratorio (n = 21)	Compromiso respiratorio leve (n = 17)	RM ¹	Intervalo de confianza al 95%	Valor de p ²
Exposición a ozono ppm						
48 horas previas	< 0.04	9	3	1		
	0.04 a 0.08	9	8	1.2	(0.14 a 10.1)	
	> 0.08	3	6	7.6	(0.74 a 86.5)	0.05
24 horas previas	< 0.04	8	10	1		
	0.04 a 0.08	10	5	2.6	(0.23 a 30.4)	
	> 0.08	3	2	0.9	(0.09 a 9.12)	0.31
Pico más de una hora	< 0.04	12	11	1		
	0.04 a 0.08	8	5	1.03	(0.04 a 25.6)	
	> 0.08	1	1	0.6	(0.03 a 13.5)	0.74
Puntos IMECA						
48 horas previas	< 50	3	1	1		
	50 a 100	11	5	4.05	(0.71 a 22.9)	
	>100	7	11	14.6	(0.55 a 387)	0.07
24 horas previas	< 50	3	2	1		
	50 a 100	14	13	0.85	(0.1 a 6.87)	
	>100	4	2	1.4	(0.09 a 21.1)	0.78
Pico más de una hora	< 50	5	3	1		
	50 a 100	13	12	0.8	(0.08 a 7.8)	
	>100	3	2	1.5	(0.1 a 23.7)	0.84

¹Razón de momios obtenido por regresión logística binaria ajustado por: grupo etario (lactantes, preescolares y escolar o adolescente), estado de nutrición (adecuado vs desnutrición vs sobrepeso obesidad), diagnóstico (bronquiolitis vs laringotraqueítis vs neumonía o bronconeumonía vs crisis asmática) y turno de ingreso (matutino vs vespertino vs nocturno). ²Chi cuadrada de tendencia.

la falta de variaciones importantes en la concentración de contaminantes durante el día, lo cual permite una mejor adaptación a los niveles de exposición. En general, los contaminantes son más dañinos sobre sujetos no previamente expuestos o poco expuestos.

En un estudio realizado en animales, se observó que el ozono produce reclutamiento de neutrófilos en el aparato respiratorio, pero esta respuesta al ozono se ve atenuada con exposiciones repetidas. A pesar de esto, a largo plazo hubo un remodelamiento de la vía aérea, como pudiera suceder en humanos con exposiciones crónicas a ozono.^{17,18}

En otros estudios se había reportado la temperatura del día como un factor condicionante de la gravedad;^{19,20} sin embargo, no se encontró relación entre la gravedad de los niños, la exposición a contaminantes y la temperatura (datos no presentados).

En virtud de la relación observada entre la exposición a mayor contaminación y la gravedad clínica presentada, consideramos importante destacar e informar su impacto en la salud de los niños. Debido a la posibilidad de agravamiento por este factor, el costo de atención se incrementa así como la posibilidad de complicaciones serias.^{1,2}

Como se mencionó antes, este estudio fue diseñado para valorar el daño agudo causado por la contaminación en un niño. No consideramos el hecho de la cronicidad en la exposición a contaminantes en nuestros pacientes y creemos que su efecto es menor. Estudios futuros deberán evaluar sujetos sin exposición crónica con enfermedades agudas de vías aéreas inferiores. Estudios recientes en hospitalizados por enfermedad respiratoria y asmáticos que acuden a Urgencias sugieren efectos del ozono a concentraciones menores a 0.09 ppm.⁵

REFERENCIAS

1. Health aspects of air pollution. Results from the WHO project systematic review of health aspects of air pollution in Europe. World Health Organization. Regional office for Europe, 2004. Publicación No. E83080 En: www.euro.who.int, revisado en mayo de 2007.
2. Schwartz J. Air pollution and children's health. *Pediatrics* 2004; 113: 1037-1043.
3. Rojas-Martínez R, Pérez-Padilla R, Olaiz-Fernández G, Mendoza-Alvarado L, Moreno Macías H, Fortoul T et al. Lung function growth in children with long-term exposure to air pollutants in Mexico city. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 377-384.
4. Abelson A, Stieb D, Sanborn M, Weir E. Identifying and managing adverse environmental health effects: 2. Outdoor air pollution. *CMAJ* 2002; 166(9): 1116-1161.
5. American Academy of Pediatrics, policy statement. Ambient air pollution: Health hazards to children. *Pediatrics* 2004; 114: 1699-1707.
6. Walters S, Phupinyokol M, Ayres J. Hospital admission rates for asthma and respiratory disease in the West Midlands: their relationship to air pollutions levels. *Thorax* 1995; 50: 948-954.
7. Hazucha MJ, Folinsbee LJ, Bromberg PA. Distribution and reproducibility of spirometric response to ozone by gender and age. *J Appl Physiol* 2003; 95(5): 1917-1925.
8. Hazucha M. Relationship between ozone exposure and pulmonary function changes. *J Appl Physiol* 1987; 62:1671-1680.
9. Hostman D, Folinsbee L, Ives PJ, Abdul-Salaam S, McDonell W. Ozone concentration and pulmonary response relationships for 6.6-hour exposures with five hours of moderate exercise to 0.08, 0.10 and 0.12 ppm. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142: 1158-1163.
10. Devlin RB, McKinnon KP, Noah T, Becker S, Koren HS. Ozone-induced release of cytokines and fibronectin by alveolar macrophages and airway epithelial cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 1994; 266: 612-619.
11. Vagaggini B, Taccola M, Cianchetti S, Carnevali S, Bartoli ML, Bacci E et al. Exposure increases eosinophilic airway response induced by previous allergen challenge. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166(8): 1073-1077.
12. Avissar NE, Reed CK, Cox C, Frampton MW, Finkelstein JN. Ozone, but not nitrogen dioxide, exposure decreases glutathione peroxidases in epithelial lining fluid of human lung. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162(4): 1342-1347.
13. Programa para mejorar la calidad del aire de la zona metropolitana del Valle de México 2002-2006. Comisión Ambiental Metropolitana. Secretaría de Ecología, Gobierno del Estado de México, Secretaría del Medio Ambiente, Gobierno del Distrito Federal, Secretaría del Medio Ambiente y Recursos Naturales, Secretaría de Salud. En: <http://www.sma.df.gob.mx/simat>, revisado en diciembre de 2007.
14. Norma ambiental para el Distrito Federal NADF-009-AIRE-2006, "Requisitos para elaborar el índice metropolitano de la calidad del aire" *Gaceta Oficial del Distrito Federal*, 29 de Noviembre de 2006. No. 141.
15. Modificación a la Norma Oficial Mexicana NOM-020-SSA1-1993, Salud Ambiental. Criterios para evaluar la calidad del aire ambiente con respecto al ozono. México D.F. 1 de agosto de 2002. En: <http://www.sma.df.gob.mx/simat/pnnormasalud.htm>, revisado en Diciembre de 2007.
16. Folinsbee LJ, McDonnell WF, Horstman DH. Pulmonary function and symptom responses after 6.6-hour exposure to 0.12 ppm ozone with moderate exercise. *Air Pollut Control Assoc* 1988; 38: 28-35.
17. Christian DL, Chen LL, Scannell CH, Ferrando RE, Welch BS, Balmes JR. Ozone-induced inflammation is attenuated with multiday exposure. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158(2): 532-7.
18. Funjika LE, Hyde DM, Plopper CG, Tyler WS, Dungworth DL, Lolloni LO. Respiratory bronchiolitis following long-term ozone exposure in Bonnet monkeys: a morphometric study. *Ex Lung Res* 1985; 8: 167-190.
19. Hajat S, Haines A, Goubet SA, Atkinson RW, Anderson HR. Association of air pollution with daily GP consultations for asthma and other lower respiratory conditions in London. *Thorax* 1999; 54: 597-605.
20. Mackenbach JP, Looman CW, Kunst AE. Air pollution, lagged effects of temperature, and mortality: The Netherlands 1979-87. *J Epidemiol Community Health* 1993; 47: 121-126.