

Asociación de la exposición a contaminantes atmosféricos con indicadores epidemiológicos de morbilidad y mortalidad por Covid-19 en el Valle de México

Pablo Francisco Oliva-Sánchez, MD, PhD,^(1,2) Salvador Landeros-López, MD,⁽³⁾ Diego Arturo Velázquez-Trejo, BS,⁽⁴⁾ Eduardo Brenner-Muslera, MD,⁽⁵⁾ Juan Pablo Martínez-Kobeh, MD,⁽⁶⁾ David González-Reyes, MD,⁽³⁾ Iñaki Guasque-Gil, MD,⁽⁶⁾ Felipe Vadillo-Ortega, MD, PhD.^(1,3)

Oliva-Sánchez PF, Landeros-López S, Velázquez-Trejo DA, Brenner-Muslera E, Martínez-Kobeh JP, González-Reyes D, Guasque-Gil I, Vadillo-Ortega F.

Asociación de la exposición a contaminantes atmosféricos con indicadores epidemiológicos de morbilidad y mortalidad por Covid-19 en el Valle de México.

Salud Publica Mex. 2022;64:453-463.

<https://doi.org/10.21149/13814>

Oliva-Sánchez PF, Landeros-López S, Velázquez-Trejo DA, Brenner-Muslera E, Martínez-Kobeh JP, González-Reyes D, Guasque-Gil I, Vadillo-Ortega F.

Association between atmospheric pollutants exposition and morbidity and mortality epidemiological indicators of Covid-19 in the Valley of Mexico.

Salud Publica Mex. 2022;64:453-463.

<https://doi.org/10.21149/13814>

Resumen

Objetivo. Analizar la asociación de la concentración de contaminantes atmosféricos y los indicadores epidemiológicos de Covid-19 en la Zona Metropolitana del Valle de México (ZMVM). **Material y métodos.** Se diseñó un estudio epidemiológico ecológico. Se utilizaron modelos lineales tipo Poisson para variables de conteo y modelos lineales de efectos aleatorios en variables continuas para cuantificar la asociación entre los contaminantes atmosféricos y los indicadores de Covid-19. Los datos obtenidos fueron del 28 de febrero de 2020 al 30 de junio de 2021. La exposición a contaminantes se estratificó por estaciones climáticas. **Resultados.** Los contaminantes que tuvieron asociación significativa con indicadores de morbilidad y mortalidad

Abstract

Objective. To analyze the association of the concentration of atmospheric pollutants in the epidemiological indicators of Covid-19 in the Metropolitan Zone of the Valley of Mexico (ZMVM). **Materials and methods.** An ecological epidemiological study was designed. Poisson-type linear models were used for counting variables and random effects linear models in continuous variables, to quantify the association between atmospheric pollutants and Covid-19 indicators. The data were obtained in the period from February 28, 2020 to June 30, 2021. The pollutants exposure was stratified by weather seasons. **Results.** The pollutants that had a significant association with indicators of morbidity and mortality were CO, NO_x, O₃ and PM₁₀. In the cold-dry season, CO

- (1) Unidad de Vinculación Científica de la Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México/Instituto Nacional de Medicina Genómica. Ciudad de México, México.
- (2) Departamento de Atención a la Salud, Universidad Autónoma Metropolitana-Xochimilco. Ciudad de México, México.
- (3) Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México. Ciudad de México, México.
- (4) Instituto Tecnológico Autónomo de México. Ciudad de México, México.
- (5) Escuela de Medicina, Universidad Panamericana. Ciudad de México, México.
- (6) Facultad Mexicana de Medicina, Universidad La Salle. Ciudad de México, México.

Fecha de recibido: 17 de abril de 2022 • **Fecha de aceptado:** 4 de agosto de 2022 • **Publicado en línea:** 26 de agosto de 2022

Autor de correspondencia: Felipe Vadillo-Ortega. Instituto Nacional de Medicina Genómica. Periférico Sur 4809, Arenal Tepepan, Tlalpan. 14610 Ciudad de México.
Correo electrónico: felipe.vadillo@gmail.com

Licencia: CC BY-NC-SA 4.0

fueron CO, NO_x, O₃ y PM₁₀. En la estación seca fría el CO y el NO_x tuvieron efecto sobre los casos diarios confirmados y las defunciones diarias. Las PM₁₀ se asociaron con efecto en los indicadores de casos diarios confirmados, incidencia diaria, porcentaje de hospitalizados y la tasa de letalidad. **Conclusiones.** Los resultados sugieren una asociación entre el comportamiento epidemiológico de Covid-19 y la exposición a CO, NO_x, O₃ y PM₁₀, en la que se encontró un mayor efecto en la estación seca-fría en la ZMVM.

Palabras clave: Covid-19; SARS-CoV-2; contaminantes del aire; morbilidad; mortalidad

and NO_x influenced daily confirmed cases and daily deaths. PM₁₀ had effect on the indicators of daily confirmed cases, daily incidence, percentage of inpatients, mortality rate and fatality rate. **Conclusions.** The results suggest an association between the epidemiological behavior of Covid-19 and exposure to CO, NO_x, O₃ and PM₁₀, finding a greater effect in the cold-dry season in the ZMVM.

Keywords: Covid-19; SARS-CoV-2; air pollutants; morbidity; mortality

El Covid-19, ocasionado por el virus SARS-CoV-2, fue notificado por primera vez en Wuhan, China, el 31 de diciembre de 2019. El 11 de marzo de 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) caracterizó al Covid-19 como pandemia. Desde entonces ha ocasionado una crisis sanitaria y económica sin precedentes.¹ México ha sido uno de los países más afectados por la pandemia con una tasa de mortalidad de 255.08 muertes por cada 100 000 habitantes y una letalidad de 5.3% para julio 2022.² De todo el país, la localidad más afectada ha sido la Ciudad de México (CDMX), con los indicadores más altos de morbilidad y mortalidad por Covid-19 en comparación con otras regiones del país.

La CDMX y los municipios del Estado de México que la delimitan forman la Zona Metropolitana del Valle de México (ZMVM), considerada como una de las regiones más contaminadas y densamente pobladas del mundo.³ Existe una relación entre la exposición a contaminantes atmosféricos y el incremento en la morbilidad y mortalidad por Covid-19, así como en sus complicaciones. Sin embargo, no se conoce si estos impactos son diferentes entre las regiones del mundo, lo que hace necesario realizar análisis específicos por país y ciudad. Por otro lado, se han reconocido a las comorbilidades crónicas (diabetes, hipertensión y obesidad) como factores de riesgo que aumentan la probabilidad de ser hospitalizado por Covid-19.⁴ Existen factores extrínsecos, como los contaminantes atmosféricos, que también se han asociado con un aumento en la gravedad y la incidencia de enfermedades respiratorias. Este fenómeno se ha visto particularmente con el material particulado (PM), los óxidos de nitrógeno (NO_x) y el dióxido de azufre (SO₂).^{5,6}

Un análisis sistemático encontró que las PM_{2.5} y el NO₂ están más asociados con la mortalidad por Covid-19 que las PM₁₀; además se observó una asociación significativa entre las concentraciones ambientales de PM_{2.5} y el aumento en la incidencia de Covid-19, principalmente en China, Italia y Estados Unidos.⁷ En contraste, en Corea se halló una asociación significativa

no lineal entre la temperatura diaria y las concentraciones de NO₂, SO₂, y CO respecto de los casos confirmados de Covid-19. El incremento en la temperatura por cada grado centígrado, en conjunto con los gases previamente mencionados, aumentaba el número de casos confirmados en 9% (OR 1.09 IC95%;1.03,1.15).⁸

La exposición a PM₁₀ y PM_{2.5} se ha vinculado a alteraciones de los sistemas respiratorio y cardiovascular, con respuesta inflamatoria sistémica y con efectos a distancia mediados por la translocación de partículas hacia la circulación.⁹ La exposición episódica a PM_{2.5} está asociada con incremento de la apoptosis de células endoteliales, incremento de marcadores proinflamatorios y marcadores de daño endotelial, así como con un perfil plasmático antiangiogénico, lo cual, sumado al proceso inflamatorio sistémico generado por el virus SARS-CoV-2, aumenta el riesgo de padecer un cuadro grave de esta enfermedad.¹⁰ La exposición prolongada a contaminantes atmosféricos altera la respuesta inflamatoria del huésped y conduce a la sobreexpresión de citocinas y quimiocinas inflamatorias.¹¹

El objetivo de este estudio fue analizar la asociación entre la exposición a contaminantes atmosféricos y los indicadores epidemiológicos de morbilidad y mortalidad por Covid-19 en la ZMVM. Se realizó un análisis estratificado para ver el efecto diferencial entre las estaciones climáticas del año.

Material y métodos

Se diseñó un estudio ecológico de serie de tiempo para observar la asociación entre la concentración de gases y partículas contaminantes atmosféricas en la ZMVM con los indicadores de vigilancia epidemiológica de morbilidad y mortalidad por Covid-19 de esta área. Los datos empleados en el análisis se obtuvieron en el periodo comprendido entre el 28 de febrero de 2020 y el 30 de junio de 2021.

El estudio fue evaluado por la Comisión de Ética de Investigación de la Universidad Autónoma Metropolitana

na-Xochimilco. De acuerdo con el reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, este estudio se considera como una investigación sin riesgo debido a que es un análisis de base secundaria anonimizada.

Datos de vigilancia epidemiológica (variables dependientes)

La base de datos pública de casos confirmados para el virus SARS-CoV-2 en la República mexicana se consultó en la Dirección General de Epidemiología (DGE) de la Secretaría de Salud Federal, la cual se actualiza diariamente.¹² El Sistema de Vigilancia Epidemiológica para Enfermedad Respiratoria Viral (SISVER) es una plataforma en línea conformada por 475 Unidades de Salud Monitoras de Enfermedades Respiratorias Virales (USMER) distribuidas en todo el país. La base de datos incluye características demográficas, clasificación de caso sospechoso y caso confirmado, defunciones por Covid-19, presencia de comorbilidades crónicas como obesidad, diabetes, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) e hipertensión, así como fecha de inicio de los síntomas, resultado de la RT-PCR para SARS-CoV-2, fecha de ingreso hospitalario, resultados clínicos y lugar donde se realizó el diagnóstico y el informe epidemiológico para discriminar los casos confirmados por Covid-19. De acuerdo con el SISVER, los casos se clasifican en tres categorías definidas por los siguientes criterios:¹³

1. Caso de Covid-19 confirmado por asociación clínica epidemiológica
2. Caso de Covid-19 confirmado por comité de dictaminación
3. Caso de Covid-19 confirmado por prueba de RT-PCR para SARS-CoV-2

Para este estudio se seleccionaron sólo los casos confirmados con RT-PCR que incluyeron a 1 711 937 casos.¹⁴

Los indicadores epidemiológicos utilizados fueron total de casos confirmados diarios, incidencia acumulada diaria, total de hospitalizados, proporción de casos hospitalizados, defunciones diarias, letalidad y tasa de mortalidad.

Datos de contaminantes ambientales en la ZMVM (variables independientes)

Las concentraciones ambientales de los contaminantes CO, NO, NO_x, SO₂, NO₂, O₃, PM₁₀ y PM_{2.5} se obtuvieron de la base de datos proporcionada por la Dirección

General de Calidad del Aire de la Secretaría del Medio Ambiente (Sedema) de la CDMX. Esta base de datos es de acceso libre y se genera a partir de los monitores del programa Red Automática de Monitoreo Atmosférico (RAMA).¹⁵ Las concentraciones ambientales de los contaminantes se obtuvieron de 23 estaciones de vigilancia ambiental ubicadas en la ZMVM que contaban con datos completos de todos los contaminantes.¹⁶ El programa RAMA registra las concentraciones de los contaminantes ambientales por hora y reporta todos los días para cada estación. Se utilizó el programa Python 3.1.0 para calcular los promedios diarios de las concentraciones de los contaminantes de cada estación de monitoreo y en un segundo paso se obtuvo el promedio diario de todas las estaciones para obtener el nivel promedio global de cada contaminante a nivel ZMVM.

Análisis estadístico

Se realizó un análisis de correlación y colinealidad entre los diferentes contaminantes del aire. Se encontró una correlación entre NO, NO₂ y NO_x, por lo cual se decidió sólo modelar NO_x.

Se hizo un análisis bivariado comparando la diferencia entre los niveles de los contaminantes ambientales y los indicadores epidemiológicos de Covid-19, en cada estación climática del año (seca fría, templada seca y húmeda). Para las variables de conteo se realizó prueba de Kruskal-Wallis y para las variables continuas se utilizó la prueba de ANOVA. Posteriormente, se diseñó un análisis longitudinal de serie de tiempo para cuantificar el efecto de los contaminantes atmosféricos sobre los indicadores epidemiológicos de Covid-19 en la ZMVM. El análisis estadístico se realizó por medio del programa Stata Ver 15.1.

Variables de conteo

Se utilizaron modelos lineales generalizados tipo Poisson por medio del panel de estudio "tsset" de Stata para las variables de conteo (total de casos diarios, total de hospitalizados y defunciones diarias). Se utilizaron *splines* penalizados para adaptarse a la dependencia no lineal del tiempo y disminuir la autocorrelación de los indicadores epidemiológicos (variables dependientes). Se determinó la bondad de ajuste de cada modelo mediante diagnóstico de residuos. De manera inicial se modeló el análisis con regresión binomial negativa, pero al evaluar el parámetro alfa que toma en cuenta la sobre dispersión en los datos, no se observó ventaja de un modelo binomial negativo sobre Poisson, por lo que se decidió utilizar este último.

VARIABLES CONTINUAS

En el caso de las variables continuas (tasa de incidencia, porcentaje de hospitalizados, tasa de mortalidad y tasa de letalidad), se utilizaron modelos lineales de efectos aleatorios por medio del panel de estudio "xtreg" de Stata. Se seleccionó el modelo de efectos aleatorios asumiendo que las variables de ajuste dentro de los modelos tienen efectos independientes entre ellas y se utilizó la prueba de Hausman. Se estableció la bondad de ajuste de cada modelo mediante diagnóstico de residuos.

El efecto de la contaminación atmosférica sobre la morbilidad y la mortalidad diaria a corto plazo puede tener efectos no inmediatos, es decir, existe retraso en el efecto de cada contaminante ambiental que puede ser de hasta cinco días para PM_{10} y NO_2 y hasta de nueve días para el O_3 .^{17,18} Para controlar este efecto, se construyeron variables retrasadas (lags) por medio de la técnica de rezagos distribuidos restringidos, que permite describir el efecto global de una unidad de aumento en cada contaminante ambiental en el día de su medición, más su impacto en los días posteriores. Se realizó un análisis de sensibilidad con un número máximo de 40 rezagos y 6 grados de libertad previendo una relación altamente no lineal con cada uno de los contaminantes. En ninguno de los casos se encontró significancia estadística más allá de la primera semana, por lo que se decidió utilizar un máximo de cuatro rezagos con tres grados de libertad en todos los contaminantes medidos.

Efecto por estación climática del año

El análisis se estratificó por estaciones climáticas del año de la ZMVM de acuerdo con las modificaciones al sistema de clasificación climática de Köppen.¹⁹ Las estaciones para estratificar fueron:

- 1) Seca-fría (noviembre a febrero)
- 2) Templada-seca (marzo a mayo)
- 3) Húmeda (junio a octubre)

Los modelos Poisson y los modelos lineales de efectos aleatorios se estimaron para cada estación climática y se incluyeron las variables dependientes suavizadas y con cuatro rezagos. Se ajustó por proporción de casos confirmados con obesidad, proporción de casos confirmados con enfermedad pulmonar obstructiva crónica e índice de positividad.

Resultados

El valor promedio más alto de PM_{10} , $PM_{2.5}$ y SO_2 se encontró en la estación seca-fría y las concentraciones más

altas de O_3 , NO_x y CO fueron en la estación templada-seca (cuadro I).^{12,13,15} El comportamiento de la concentración de todos los contaminantes medidos se puede encontrar en la referencia 20. Los valores más altos de los indicadores epidemiológicos de Covid-19 se documentaron en la estación seca-fría, con excepción de letalidad, que fue mayor en la estación templada-seca (cuadro I). El comportamiento de los indicadores epidemiológicos de Covid-19 en la ZMVM se encuentra en la referencia 21.

Con los modelos de la serie de tiempo completa se observó efecto de riesgo de las concentraciones de CO , O_3 y PM_{10} sobre el total de casos diarios, el total de hospitalizados y de defunciones diarias. Se observó aumento de la letalidad con el aumento en las concentraciones de CO , NO_x y de SO_2 (cuadro II).^{12,13,15} Se halló un efecto protector significativo de las concentraciones de SO_2 con respecto al total de hospitalizados, total de defunciones diarias y tasa de incidencia (cuadro II).

Durante la estación seca-fría, se encontró efecto significativo de las concentraciones de CO sobre el total de casos y defunciones diarias. Las concentraciones de NO_x tuvieron efecto de riesgo en las defunciones diarias. Se encontró asociación significativa de riesgo entre las concentraciones O_3 y PM_{10} con el total de casos diarios, de hospitalizados, de defunciones diarias y de la tasa de incidencia. Las concentraciones de PM_{10} también se asociaron con letalidad y porcentaje de hospitalizaciones diarias. Se confirmó que las concentraciones de SO_2 presentaban un efecto protector estadísticamente significativo sobre el total de casos diarios, total de hospitalizados y defunciones diarias (cuadro III).^{12,13,15} En la estación templada-seca se documentó efecto importante de riesgo de las concentraciones de NO_x sobre el total de casos diarios, total de hospitalizados, defunciones diarias y letalidad. Para el CO , se observó aumento del riesgo de manera significativa con respecto al total de casos diarios y con el aumento en la tasa de letalidad (cuadro IV).^{12,13,15}

En la estación húmeda se encontró que las concentraciones de CO aumentaron el riesgo sobre el total de casos diarios, tasa de incidencia, porcentaje de hospitalizados y tasa de mortalidad. Para el NO_x y O_3 se observó efecto significativo en el total de casos diarios. A su vez, las concentraciones de PM_{10} se asociaron con aumento en letalidad y porcentaje de hospitalizados. Las concentraciones de $PM_{2.5}$ únicamente presentaron una asociación significativa de riesgo con el total de hospitalizados.

Discusión

Los contaminantes que tuvieron mayor efecto en las variables epidemiológicas fueron el CO , el NO_x , el O_3 y las PM_{10} que mostraron asociación de riesgo con indicadores de morbilidad, mortalidad y hospi-

Cuadro I
CONTAMINANTES DEL AIRE E INDICADORES DE COVID-19 POR ESTACIÓN CLIMÁTICA DEL AÑO EN ZMVM.
PERIODO DEL 28 DE FEBRERO DE 2020 AL 30 DE JUNIO DE 2021*

Contaminantes ambientales del aire	General					Seca-fría					Templada-seca					Húmeda				
	Prom	SD +	Med	IQ (25% - 75%)	Valor P	Prom	SD +	Med	IQ (25% - 75%)	Valor P	Prom	SD +	Med	IQ (25% - 75%)	Valor P	Prom	SD +	Med	IQ (25% - 75%)	Valor P
CO	0.329	0.106	0.314	(0.248 - 0.398)	0.425	0.112	0.432	(0.356 - 0.508)	0.312	0.079	0.3	0.079	0.3	(0.25 - 0.37)	0.28	0.08	0.26	(0.22 - 0.34)	0.019	
NO _x	29.51	11.49	26.75	(21.16 - 36.96)	40.4	12.42	41.15	(33.12 - 47.55)	28.03	8.81	25.95	8.81	25.95	(22.13 - 35.13)	23.69	7.51	22.37	(18.13 - 27.65)	< 0.0001	
O ₃	33.06	9.25	32.97	(26.04 - 40.07)	28.31	7.09	28.68	(22.70 - 32.47)	40.23	7.11	40.77	7.11	40.77	(35.63 - 45.74)	29.01	7.85	28.59	(23.50 - 35.15)	< 0.0001	
SO ₂	3.11	3.07	2.02	(1.3 - 3.48)	4.24	3.96	3.02	(1.60 - 5.27)	3.04	2.84	2.11	2.84	2.11	(1.50 - 3.30)	2.43	2.32	1.56	(1.09 - 2.55)	0.003	
PM ₁₀	39.23	15.34	38.1	(27.29 - 49.92)	47.13	12.59	47.07	(39.57 - 54.76)	46.55	13.84	45.72	13.84	45.72	(36.49 - 56.46)	26.59	8.72	25.78	(20.21 - 32.52)	< 0.0001	
PM _{2.5}	19.75	7.72	19.23	(14.11 - 24.08)	20.6	6.57	20.99	(16.21 - 24.18)	24.52	7.33	23.71	7.33	23.71	(19.14 - 28.86)	14.4	4.96	14.23	(10.89 - 18.34)	< 0.0001	
Indicadores epidemiológicos de Covid-19	Prom	SD +	Med	IQ (25% - 75%)	Valor P	Prom	SD +	Med	IQ (25% - 75%)	Valor P	Prom	SD +	Med	IQ (25% - 75%)	Valor P	Prom	SD +	Med	IQ (25% - 75%)	Valor P
Casos diarios confirmados	1400.72	1276.74	966	(641 - 1653)	3152.574	1352.71	2954.5	(1924 - 4288)	601.29	453.52	510.6	453.52	510.6	(250 - 895)	1036.61	332.81	977	(817 - 1211)	< 0.0001	
Incidencia acumulada diaria [‡]	2.183	195.1	158.9	(101.4 - 259.8)	494.9	192.4	486	(321.1 - 659.4)	98	77.3	84.7	77.3	84.7	(37.2 - 150.2)	154.8	38.3	156.9	(143.9 - 168.2)	< 0.0001	
Total de hospitalizados	326.12	166.06	298	(215 - 421)	497.15	153.52	500	(379 - 587)	259.54	152.07	235	152.07	235	(148.5 - 361)	279.06	93.26	268	(225 - 323)	< 0.0001	
Proporción de casos hospitalizados (%)	0.1	0.09	0.06	(0.03 - 0.14)	0.04	0.03	0.03	(0.03 - 0.05)	0.15	0.12	0.11	0.12	0.11	(0.03 - 0.26)	0.08	0.04	0.07	(0.06 - 0.11)	< 0.0001	
Defunciones diarias	74.29	59.33	58	(34 - 109)	143.28	61.08	142	(91 - 196)	47.02	41.28	36.5	41.28	36.5	(10 - 79.5)	55.7	30.8	52	(45 - 67)	< 0.0001	
Tasa de mortalidad diaria [§]	8.33	6.65	6.5	(3.81 - 12.2)	1.61	6.85	1.59	(1.02 - 2.2)	5.27	4.63	4.09	4.63	4.09	(1.12 - 8.91)	6.25	3.46	5.83	(5.05 - 7.51)	< 0.0001	
Tasa de letalidad diaria [#]	410	250	350	(260 - 480)	320	80	300	(250 - 300)	480	320	400	320	400	(200 - 800)	390	220	340	(200 - 500)	< 0.0001	

* Número de días:489

‡ Incidencia acumulada diaria X 100 000 habitantes

§ Tasa de mortalidad diaria X 1 000 000

Tasa de letalidad diaria X 100 000

ZMVM: Zona Metropolitana del Valle de México

Fuente: Red Automática de Monitoreo Atmosférico (RAMA), Calidad del Aire, Secretaría de Medio Ambiente de la Ciudad de México (Sedema) y Sistema de Vigilancia Epidemiológica para Enfermedad Respiratoria Viral (SISVER) de la Dirección General de Epidemiología (DGE).^{1,2,3,15}

Cuadro II
ASOCIACIÓN ENTRE INDICADORES DIARIOS DE COVID-19 Y GASES CONTAMINANTES AMBIENTALES
EN LA ZMVM. PERIODO DEL 28 DE FEBRERO DE 2020 AL 30 DE JUNIO DE 2021*

Gases	CO			NO _x			O ₃		
	RR	p	IC	RR	p	IC	RR	p	IC
Poisson [‡]									
Total de casos diarios (confirmados por PCR)	1.955	<0.000	(1.931,1.980)	0.998	0.000	(0.997,0.998)	1.99	0.000	(1.991,1.992)
Total de hospitalizados	1.524	<0.000	(1.496,1.554)	0.99	0.000	(0.989,0.990)	1.013	0.000	(1.012,1.013)
Defunciones diarias (confirmados diarios)	1.671	<0.000	(1.599,1.751)	0.989	0.000	(0.988,0.990)	1.014	0.000	(1.012,1.015)
Modelos lineales de efectos aleatorios [‡]	Coef.	p	IC	Coef.	p	IC	Coef.	p	IC
Tasa de incidencia	-0.0008525	0.000	(-0.0012868, -0.0004182)	-0.000013400	0.000	(-0.0000173, -0.00000942)	0.00000574	0.059	(-0.000000218, 0.0000117)
Letalidad	0.0017695	0.017	(0.0003177, 0.0032213)	0.0000162	0.015	(0.00000319, 0.0000293)	-0.0000022	0.021	(-0.0000406, -0.00000333)
Mortalidad	-0.00000147	0.255	(-0.000000399, 0.00000106)	-0.000000024	0.042	(-0.0000000472, -0.00000000840)	-0.00000000899	0.598	(-0.0000000425, 0.0000000245)
% Hospitalizados	0.0124985	0.602	(-0.0345611, 0.0595581)	0.0000426	0.85	(-0.0004012, 0.0004864)	-0.0002322	0.461	(-0.0008504, 0.0003861)
			SO ₂			PM ₁₀			PM _{2.5}
Poisson [‡]									
Total de casos diarios (confirmados por PCR)	1.002	0.000	(1.001,1.003)	1.998	0.000	(1.997,1.999)	0.9921	0.000	(0.992,0.992)
Total de hospitalizados	0.997	0.007	(0.996,0.999)	1.003	0.000	(1.002,1.003)	1.006	0.000	(1.005,1.007)
Defunciones diarias (confirmados diarios)	0.992	0.000	(0.989,0.996)	1.005	0.000	(1.004,1.005)	1.004	0.000	(1.003,1.006)
Modelos lineales de efectos aleatorios [‡]	Coef.	p	IC	Coef.	p	IC	Coef.	p	IC
Tasa de incidencia	-0.0000137	0.041	(-0.0000268, -0.000000555)	-0.00000426	0.036	(-0.00000823, -0.000000281)	-0.00000336	0.328	(-0.0000101, 0.00000339)
Letalidad	0.0000307	0.180	(-0.0000142, 0.0000757)	-0.000000209	0.976	(-0.0000141, 0.0000137)	-0.00000869	0.462	(-0.0000319, 0.0000145)
Mortalidad	-0.00000001880	0.621	(-0.0000000936, 0.0000000560)	-0.000000017	0.140	(-0.0000000396, 0.0000000558)	-0.0000000264	0.175	(-0.000000647, 0.0000000118)
% Hospitalizados	0.0004756	0.506	(-0.0009295, 0.0018806)	-0.0000222	0.918	(-0.0004439, 0.0003995)	-0.0001348	0.709	(-0.0008441, 0.0005744)

* Número de días= 489

‡ Ajustados por porcentaje de pacientes con diabetes, obesidad, enfermedad pulmonar obstructiva crónica e índice de positividad

ZMVM: Zona Metropolitana del Valle de México

Fuente: Red Automática de Monitoreo Atmosférico (RAMA), Calidad del Aire, Secretaría de Medio Ambiente de la Ciudad de México (Sedema) y Sistema de Vigilancia Epidemiológica para Enfermedad Respiratoria Viral (SISVER) de la Dirección General de Epidemiología (DGE).^{12,13,15}

Cuadro III
ASOCIACIÓN ENTRE INDICADORES DIARIOS DE COVID-19 Y CONTAMINANTES ATMOSFÉRICOS EN LA ZMVM.
PERIODO DEL 1 DE NOVIEMBRE DE 2020 AL 28 DE FEBRERO DE 2021.* ESTACIÓN SECA FRÍA

Gases	CO			NO _x			O ₃		
	RR	p	IC	RR	p	IC	RR	p	IC
Poisson†									
Total de casos diarios (confirmados por PCR)	1.805	0.000	(1.78,1.829)	0.996	0.000	(0.996,0.997)	1.997	0.000	(1.996,1.998)
Total de hospitalizados	0.728	0.000	(0.675,0.784)	0.994	0.000	(0.994,0.995)	1.001	0.008	(1.000,1.003)
Defunciones diarias (confirmados diarios)	1.388	0.000	(1.205,1.598)	1.996	0.000	(1.995,1.998)	1.005	0.000	(1.003,1.007)
Modelos lineales de efectos aleatorios‡	Coef.	p	IC	Coef.	p	IC	Coef.	p	IC
Tasa de incidencia	-0.0009979	0.055	(-0.0020154,0.0000196)	0.0000134	0.003	(0.0000121,0.000466)	0.0000162	0.001	(0.00000492,0.0000374)
Letalidad	-0.0002574	0.505	(-0.0010191,0.0005043)	0.000011	0.767	(-0.00000567,0.00000767)	-0.00000359	0.637	(-0.0000186,0.0000114)
Mortalidad	-0.0000044	0.061	(-0.000000900,0.000000205)	-0.0000000342	0.103	(-0.0000000754,0.0000000703)	0.0000000256	0.599	(-0.0000000707,0.000000122)
% Hospitalizados	-0.0096907	0.114	(-0.0217374,0.0023561)	-0.000103	0.049	(-0.0002055,-0.000000507)	-0.0001346	0.286	(-0.0003836,0.0001144)
	SO ₂			PM ₁₀			PM _{2.5}		
Poisson†									
Total de casos diarios (confirmados por PCR)	0.994	0.000	(0.993,0.995)	1.998	0.000	(1.998,1.999)	0.999	>	(0.998,1.000)
Total de hospitalizados	0.993	0.000	(0.991,0.996)	1.990	0.022	(1.91,1.998)	0.999	>	(0.998,1.000)
Defunciones diarias (confirmados diarios)	0.976	0.000	(0.972,0.980)	1.740	0.001	(1.001,1.923)	0.998	>	(0.996,1.001)
Modelos lineales de efectos aleatorios‡	Coef.	p	IC	Coef.	p	IC	Coef.	p	IC
Tasa de incidencia	-0.0000102	0.507	(-0.0000405,0.0000201)	0.00000825	0.010	(0.00000195,0.0000298)	-0.0000113	0.271	(-0.0000315,0.000000890)
Letalidad	-0.0000007930	0.945	(-0.0000233,0.0000218)	0.00000312	0.004	(0.0000111,0.000484)	-0.00000134	0.859	(-0.0000162,0.0000135)
Mortalidad	-0.0000000179	0.799	(-0.000000157,0.000000121)	-0.0000000395	0.122	(-0.0000000897,0.000000107)	-0.0000000437	0.351	(-0.00000136,0.000000488)
% Hospitalizados	-0.0000313	0.863	(-0.0003893,0.0003266)	0.0001281	0.002	(0.00002567,0.000534)	-0.0001983	0.099	(-0.0004342,0.0000376)

* Número de días= 122

† Ajustados por porcentaje de pacientes con diabetes, obesidad, enfermedad pulmonar obstructiva crónica e índice de positividad.

‡ ZMVM: Zona Metropolitana del Valle de México

Fuente: Red Automática de Monitoreo Atmosférico (RAMA), Calidad del Aire, Secretaría de Medio Ambiente de la Ciudad de México (Sedema) y Sistema de Vigilancia Epidemiológica para Enfermedad Respiratoria Viral (SISVER) de la Dirección General de Epidemiología (DGE).^{12,13,15}

Cuadro V
ASOCIACIÓN ENTRE INDICADORES DIARIOS DE COVID-19 Y CONTAMINANTES ATMOSFÉRICOS EN LA ZMVM.
PERIODO DE 1 DE JUNIO AL 31 DE OCTUBRE DE 2021.* ESTACIÓN HÚMEDA

Grupos	CO			NO _x			O ₃					
	RR	p	IC	RR	p	IC	RR	p	IC			
Poisson†												
Total de casos diarios (confirmados por PCR)	1.988	0.000	(1.929,2.050)	1.002	0.000	(1.001,1.003)	1.090	0.000	(1.06, 1.11)			
Total de hospitalizados	0.180	> 0.05	(0.211,1.230)	0.981	> 0.05	(0.638,1.507)	1.021	> 0.05	(0.753, 1.383)			
Defunciones diarias (confirmados diarios)	0.807	> 0.05	(0.000,5.241)	1.002	> 0.05	(0.569,1.764)	0.998	> 0.05	(0.630, 1.579)			
Modelos lineales de efectos aleatorios‡	Coef.	p	IC	Coef.	p	IC	Coef.	p	IC			
Tasa de incidencia	-0.000277	0.14	(-0.0006456,0.0000917)	-0.0000636	0.004	(-0.000106,-0.0000211)	0.00000171	0.388	(-0.00000219,0.00000561)			
Letalidad	0.0028079	0.015	(0.0005579,0.0050578)	0.0000253	0.059	(-0.000000929,0.0000515)	-0.000013	0.323	(-0.00000389,0.0000129)			
Mortalidad	0.00000358	0.041	(0.000000151,0.00000701)	0.000000217	0.308	(-0.00000000202,0.0000000635)	-0.000000018000	0.373	(-0.00000000577,0.00000000217)			
% Hospitalizados	0.0451013	0.044	(0.0012452,0.0889575)	0.0002125	0.417	(-0.0003027,0.0007276)	-0.0001864	0.472	(-0.00006972,0.0003243)			
				SO ₂			PM ₁₀			PM _{2.5}		
Poisson†												
Total de casos diarios (confirmados por PCR)	0.997	0.000	(0.997,0.998)	1.08	0.000	(1.04,1.09)	0.996	0.000	(0.994, 0.998)			
Total de hospitalizados	1.015	> 0.05	(0.765,1.346)	1.100	0.000	(1.009,1.31)	1.026	0.000	(1.0074, 1.814)			
Defunciones diarias (confirmados diarios)	1.001	> 0.05	(0.657,1.525)	0.998	> 0.05	(0.482,2.066)	1.004	> 0.05	(0.218, 4.611)			
Modelos lineales de efectos aleatorios‡	Coef.	p	IC	Coef.	p	IC	Coef.	p	IC			
Tasa de incidencia	-0.000006490000	0.330	(-0.0000196,0.00000663)	-0.000001060000	0.576	(-0.000000480,0.00000268)	-0.000000378000	0.901	(-0.00000638, 0.00000563)			
Letalidad	-0.0000128	0.796	(-0.000106,0.000085)	0.000002020000	0.008	(0.000000253, 0.000294)	-0.000005420000	0.807	(-0.0000492, 0.00000383)			
Mortalidad	-0.000000032700	0.666	(-0.000000182,0.000000117)	-0.000000002360	0.911	(-0.00000000438,0.00000000391)	-0.000000012800	0.705	(-0.00000000796, 0.00000000540)			
% Hospitalizados	0.0000794	0.935	(-0.0018268,0.0019856)	0.0000792	0.007	(0.000612, 0.0004536)	-0.0001372	0.751	(-0.00009876, 0.00007132)			

* Número de días= 184

‡ Ajustados por porcentaje de pacientes con diabetes, obesidad, enfermedad pulmonar obstructiva crónica e índice de positividad

Fuente: Red Automática de Monitoreo Atmosférico (RAMA), Calidad del Aire, Secretaría de Medio Ambiente de la Ciudad de México (Sedema) y Sistema de Vigilancia Epidemiológica para Enfermedad Respiratoria Viral (SISVER) de la Dirección General de Epidemiología (DGE).^{12,13,15}

talización. Estudios similares encontraron resultados parecidos con respecto a los contaminantes analizados, a excepción de $PM_{2.5}$.²² Un estudio realizado en varias ciudades de Sudamérica encontró que la incidencia de Covid-19 se asoció con las concentraciones de $PM_{2.5}$.²³ Es importante mencionar que en un análisis realizado en Santiago de Chile con variables retrasadas "lag" se halló un efecto con CO , NO_2 y $PM_{2.5}$ sobre mortalidad por Covid-19. Específicamente, la mortalidad diaria en personas mayores de 85 años se incrementó en 12.7% ante el aumento de NO_2 .²⁴

Con respecto a las $PM_{2.5}$ no se vio asociación, sin embargo, otro estudio realizado en México encontró que la exposición a estas partículas aumentaba la mortalidad por Covid-19 y que el efecto aumentaba con la edad.²⁵ En ese estudio midieron el efecto de este contaminante en la fase inicial de la pandemia y su tamaño de muestra es muy diferente del presente estudio, el cual tiene además diseño diferente, ya que se exploró el efecto de los contaminantes a lo largo de un año y cuatro meses, considerando el efecto de varios contaminantes en tres estaciones climáticas del año.

Una de las fortalezas del presente estudio es la evaluación del efecto de los contaminantes por estaciones climatológicas. Así, se observó mayor efecto del CO , NO_2 , O_3 y PM_{10} en la estación seca fría. Muchas enfermedades respiratorias, incluyendo influenza, tienen una dependencia estacional; para el caso de la CDMX se correlaciona con aumento en los promedios diarios de estos contaminantes, lo cual orienta a pensar que los indicadores de incidencia y letalidad en Covid-19 se asocian con el aumento en las concentraciones atmosféricas de los contaminantes.^{26,27} El efecto nocivo del NO_x es el más consistente en México. Un estudio ecológico en 25 ciudades mexicanas, utilizando el reporte de casos diarios de muertes por Covid-19 (febrero a junio 2020) y datos validados de contaminantes atmosféricos, encontró un incremento significativo de 3.5% (IC 95%; 2.3,4.7) en la tasa de mortalidad por Covid-19 por incremento de $1\mu g/m^3$ de NO_2 . La asociación con $PM_{2.5}$ no fue significativa, considerando incremento de 1.8% por cada $\mu g/m^3$.²⁸

Se encontraron resultados que apuntan a efectos protectores de algunos contaminantes sobre los indicadores epidemiológicos de Covid-19, sobre todo el SO_2 , sin embargo, no hay evidencia de la existencia de mecanismos por los que este contaminante confiera protección contra Covid-19 u otras enfermedades respiratorias.¹⁰ Este efecto protector del SO_2 coincide con la estación seca-fría de 2020, momento del inicio de la primera ola de Covid-19. El Gobierno de la Ciudad de México decretó medidas de aislamiento para la población en marzo de ese año, lo que resultó en disminución de las concentraciones de los niveles de ese contaminan-

te, el cual proviene de la combustión en automotores. La exposición persistente a NO_2 , PM_{10} , CO y O_3 puede causar cambios en los pulmones como hiperplasia de células alveolares, aumento de fibrina y respuesta inflamatoria en los alvéolos. Dentro de la fisiopatología de Covid-19 se ha visto que el SARS-CoV-2 por sí mismo induce un fenómeno conocido como "tormenta de citoquinas", que aumenta la severidad de la enfermedad y la mortalidad hospitalaria. Por esta razón es posible proponer que la respuesta del sistema respiratorio al entrar en contacto con los gases y partículas contaminantes podría sumar o potenciar la respuesta inflamatoria producida por la presencia del SARS-CoV-2.²⁹⁻³¹

Los resultados presentados se obtuvieron con una metodología rigurosa de análisis de series de tiempo. El uso de modelos de regresión tipo Poisson con funciones de suavizamiento de las variables dependientes permite controlar los efectos del tiempo como las tendencias, lo que funciona como un filtro lineal de las series de mortalidad/morbilidad y exposiciones ambientales y remueve los componentes estacionales y de tendencia de los datos.³² La función de suavizamiento determina la cantidad de variación temporal residual en la mortalidad para calcular el efecto de la exposición. Además, las variables rezagadas se basan en la inclusión de una función polinomial para los contaminantes atmosféricos en el modelo que permiten describir el efecto global de una unidad de aumento de la variable de interés en un solo día más su impacto en los días posteriores.³³ También se ajustó por variables como casos confirmados con comorbilidades como obesidad, EPOC e índice de positividad de la prueba diagnóstica, lo que implica ajustar con el crecimiento en el número de casos tomando en cuenta el incremento en la capacidad diagnóstica.¹³

Dentro de las limitaciones de este estudio se incluye la falta de ajuste por variables como temperatura ambiental diaria y humedad relativa, los cuales pueden afectar las concentraciones de contaminantes atmosféricos.³⁴ Tampoco se consideró la tasa de transmisión de SARS-CoV-2, tomando en cuenta la variante viral predominante, que puede tener afecto en los indicadores epidemiológicos de Covid-19 en la serie de tiempo. Tampoco fue posible corregir con datos de la accesibilidad a los servicios de salud.^{13,35}

Conclusiones

Los resultados de este estudio aportan evidencia de que la exposición a CO , NO_2 , O_3 y PM_{10} está significativamente asociada con el incremento en la morbilidad, mortalidad y letalidad por Covid-19 en casos confirmados con SARS-CoV-2, a pesar del ajuste realizado por la presencia de comorbilidades de alta prevalencia en

México como obesidad y EPOC. La mejoría en la calidad del aire en la ZMVM podría disminuir la morbilidad y mortalidad por esta enfermedad, en especial durante la estación seca-fría.

Declaración de conflicto de intereses. Los autores declararon no tener conflicto de intereses.

Referencias

- Organización Panamericana de la Salud. La OMS caracteriza a COVID-19 como una pandemia. OPS, 2020 [citado el 10 de julio de 2022]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/noticias/11-3-2020-oms-caracteriza-covid-19-como-pandemia>
- Johns Hopkins University & Medicine. Coronavirus Resource Center: Mortality Analyses. JHU, 2022 [citado el 10 de julio de 2022]. Disponible en: <https://coronavirus.jhu.edu/data/mortality>
- Programa para mejorar la calidad del aire de la zona metropolitana del Valle de México, 2002-2010. México: Secretaría de Salud, 2002.
- Gao Y, Ding M, Dong X, Zhang JJ, Azkur AK, Azkur D, et al. Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients: A review. *Allergy*. 2020;76(2):428-55. <https://doi.org/10.1111/all.14657>
- Academy of Science of South Africa, Brazilian Academy of Sciences, German National Academy of Sciences Leopoldina, U. S. National Academy of Medicine, U. S. National Academy of Sciences. Air Pollution and Health – A Science-Policy Initiative. *Annals of Global Health*. 2019;85(1):140. <https://doi.org/10.5334/aogh.2656>
- Rider C, Carlsten C. Air pollution and DNA methylation: effects of exposure in humans. *Clinical Epigenetics*. 2019;11(1). <https://doi.org/10.1186/s13148-019-0713-2>
- Copat C, Cristaldi A, Fiore M, Grasso A, Zuccarello P, Signorelli SS, et al. The role of air pollution (PM and NO_x) in COVID-19 spread and lethality: A systematic review. *Environmental Research*. 2020;191:110129. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2020.110129>
- Hoang T, Tran T. Ambient air pollution, meteorology, and COVID-19 infection in Korea. *J Med Virol*. 2020;93(2):878-85. <https://doi.org/10.1002/jmv.26325>
- Brook RD, Rajagopalan S, Pope CA, 3rd, Brook JR, Bhatnagar A, Diez-Roux AV, et al. Particulate matter air pollution and cardiovascular disease: An update to the scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2010;121(21):2331-78. <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e3181d8bec1>
- Manisalidis I, Stavropoulou E, Stavropoulos A, Bezirtzoglou E. Environmental and Health Impacts of Air Pollution: A Review. *Front Public Health*. 2020;8:14. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.00014>
- Pope CA, Bhatnagar A, McCracken JP, Abplanalp VV, Conklin DJ, O'Toole T, et al. Exposure to fine particulate air pollution is associated with endothelial injury and systemic inflammation. *Circ Res*. 2016;119(11):1204-14. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.309279>
- Secretaría de Salud. Datos Abiertos Dirección General de Epidemiología. Ciudad de México: SS, 2022 [citado el 1 de febrero de 2022]. Disponible en: <https://www.gob.mx/salud/documentos/datos-abiertos-152127>
- Secretaría de Salud. Lineamiento Estandarizado para la Vigilancia Epidemiológica y por Laboratorio de la enfermedad respiratoria viral. Ciudad de México: SS, 2022 [citado el 1 de febrero de 2022]. Disponible en: <https://www.gob.mx/salud/documentos/lineamiento-estandarizado-para-la-vigilancia-epidemiologica-y-por-laboratorio-de-la-enfermedad-respiratoria-viral>
- Oliva-Sánchez P, Landeros-López S, Velázquez-Trejo DA, Brenner-Mulsera E, Martínez-Kobeh P, González-Reyes DG, et al. *Anexo I. Figshare*. 2022. <https://doi.org/10.6084/m9.figshare.20341383.v1>
- Gobierno de la Ciudad de México. Dirección de Monitoreo Atmosférico. Ciudad de México: Gobierno de la Ciudad de México, 2022 [citado el 1 de febrero de 2022]. Disponible en: <http://www.aire.cdmx.gob.mx/default.php?opc=%27aKBh%27>
- Oliva-Sánchez P, Landeros-López S, Velázquez-Trejo DA, Brenner-Mulsera E, Martínez-Kobeh P, González-Reyes DG, et al. *Anexo II. Figshare*. 2022. <https://doi.org/10.6084/m9.figshare.20341401.v1>
- Díaz J, García R, Ribera P, Alberdi JC, Hernández E, Pajares MS, et al. Modeling of air pollution and its relationship with mortality and morbidity in Madrid, Spain. *Int Arch Occup Environ Health*. 1999;72(6):366-76.
- Maté T, Guaita R, Pichiule M, Linares C, Díaz J. Short-term effect of fine particulate matter (PM 2.5) on daily mortality due to diseases of the circulatory system in Madrid (Spain). *Sci Total Environ*. 2010;408(23):5750-7. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2010.07.083>
- García E. Modificaciones al Sistema de Clasificación Climática de Köppen. México: Instituto de Geografía-Serie Libros, 2004:21.
- Oliva-Sánchez P, Landeros-López S, Velázquez-Trejo DA, Brenner-Mulsera E, Martínez-Kobeh P, González-Reyes DG, et al. *Anexo III. Figshare*. 2022. <https://doi.org/10.6084/m9.figshare.20341404.v1>
- Oliva-Sánchez P, Landeros-López S, Velázquez-Trejo DA, Brenner-Mulsera E, Martínez-Kobeh P, González-Reyes DG, et al. *Anexo IV. Figshare*. 2022. <https://doi.org/10.6084/m9.figshare.20341407>
- Hutter HP, Poteser M, Moshhammer H, Lemmerer K, Mayer M, Weitensfelder L, et al. Air pollution is associated with COVID-19 incidence and mortality in Vienna, Austria. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(24):9275. <https://doi.org/10.3390/ijerph17249275>
- Huang H, Lin C, Liu X, Zhu L, Avellan-Llaguno RD, Lazo M, et al. The impact of air pollution on COVID-19 pandemic varied within different cities in South America using different models. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2022;29(1):543-52. <https://doi.org/10.1007/s11356-021-15508-8>
- Dales R, Blanco-Vidal C, Romero-Meza R, Schoen S, Lukina A, Cakmak S, et al. The association between air pollution and COVID-19 related mortality in Santiago, Chile: A daily time series analysis. *Environ Res*. 2021;198:111284. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2021.111284>
- López-Feldman A, Heres D, Marquez-Padilla F. Air pollution exposure and COVID-19: A look at mortality in Mexico City using individual-level data. *Sci Total Environ*. 2021;756:143929. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.143929>
- Ikäheimo TM, Jokelainen J, Näyhä S, Laatikainen T, Jousilahti P, Laukkanen J, et al. Cold weather-related cardiorespiratory symptoms predict higher morbidity and mortality. *Environ Res*. 2020 Dec;191:110108. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2020.110108>
- Jo EJ, Lee WS, Jo HY, Kim CH, Eom JS, Mok JH, et al. Effects of particulate matter on respiratory disease and the impact of meteorological factors in Busan, Korea. *Respir Med*. 2017;124:79-87. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2017.02.010>
- Cabrera-Cano AA, Cruz-de la Cruz JC, Gloria-Alvarado AB, Álamo-Hernández U, Riojas-Rodríguez H, et al. Asociación entre mortalidad por Covid-19 y contaminación atmosférica en ciudades mexicanas. *Salud Publica Mex*. 2021;63:470-77. <https://doi.org/10.21149/12355>
- McGonagle D, O'Donnell JS, Sharif K, Emery P, Bridgewood C. Immune mechanisms of pulmonary intravascular coagulopathy in COVID-19 pneumonia. *Lancet Rheumatol*. 2020;2(7):e437-45. [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30121-1](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30121-1)
- Morales-Bárcenas R, Chirino YI, Sánchez-Pérez Y, Osornio-Vargas AR, Melendez-Zajgla J, Rosas I, et al. Particulate matter (PM₁₀) induces metalloprotease activity and invasion in airway epithelial cells. *Toxicol Lett*. 2015;237(3):167-73. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2015.06.001>
- Ryter SW, Ma KC, Choi AMK. Carbon monoxide in lung cell physiology and disease. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2018;314(2):C211-27.
- Lee D. Using spline models to estimate the varying health risks from air pollution across Scotland. *Statist Med*. 2012;31:3366-78.
- Schwartz J. The distributed lag between air pollution and daily deaths. *Epidemiology*. 2000;11(3):320-6.
- Rainham DG. Synoptic weather patterns and modification of the association between air pollution and human mortality. *Int J Environ Health Res*. 2005;15(5):347-60
- Rodriguez-Villamizar LA, Belalcázar-Ceron LC, Fernández-Niño JA, Marin-Pineda DM, Rojas-Sánchez OA, Acuña-Merchán LA, et al. Air pollution, sociodemographic and health conditions effects on COVID-19 mortality in Colombia: An ecological study. *Sci Total Environ*. 2021;756:144020. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.144020>