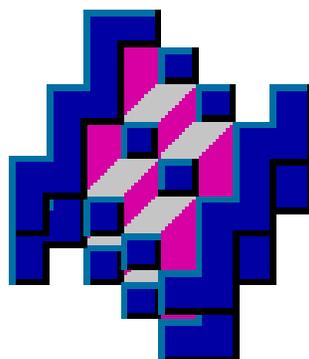


**INSTITUTO NACIONAL DE SALUD PÚBLICA**



**DOCTORADO EN CIENCIAS DE LA SALUD PÚBLICA CON ÁREA DE CONCENTRACIÓN EN  
EPIDEMIOLOGÍA**

**ALUMNA:**

**ROSA INÉS GUTIÉRREZ DELGADO**

**GENERACIÓN:**

**2010-2014**

**TÍTULO DE TESIS:**

**EXPOSICIÓN PRENATAL A CONTAMINANTES ATMOSFÉRICOS Y FUNCIÓN PULMONAR EN  
NIÑOS PREESCOLARES DE CUERNAVACA MORELOS, MÉXICO**

**COMITÉ DE TESIS:**

**DIRECTOR:**

**DR. ALBINO BARRAZA VILLARREAL**

**ASESORES:**

**DRA. HORTENSIA MORENO MACIAS**

**DRA. LETICIA HERNANDEZ CADENA**

**DRA. ISABELLE ROMIEU**

**Cuernavaca, Morelos; febrero de 2015**

## **INDICE**

<b>1. Introducción .....</b>	<b>3</b>
<b>2. Presentación de los artículos .....</b>	<b>6</b>
<b>2.1 Artículo 1 en extenso .....</b>	<b>7</b>
<b>2.2 Artículo 2 en extenso .....</b>	<b>21</b>
<b>3. Conclusiones finales .....</b>	<b>36</b>
<b>4. Referencias bibliográficas.....</b>	<b>37</b>

## **1. Introducción**

Las enfermedades del sistema respiratorio son eventos de gran importancia por la carga económica que representa su atención y manejo y por la repercusión en la calidad de vida de la población que las sufre, sobre todo en la población menor de 5 años. Entre las causas que favorecen el aumento de estas enfermedades está el hecho de que el desarrollo y maduración del sistema respiratorio comprende un periodo de tiempo muy largo, en comparación con otros órganos, éste se extiende desde la embriogénesis hasta la vida adulta, pasando por diferentes etapas y es dependiente de numerosos factores que determinan un desarrollo normal como la presencia de movimientos respiratorios fetales (MRF), un adecuado espacio intratorácico, un volumen suficiente de fluido intra y extrapulmonar y una adecuada irrigación, además de otros factores maternos y del embarazo (dieta, factores endócrinos y hormonales, enfermedades durante el embarazo, etc), de estilos de vida (consumo de tabaco) y de exposiciones ambientales.

De ahí la importancia de que si existen ciertas condiciones tanto favorables como desfavorables durante el desarrollo del pulmón, éste se puede ver afectado significativamente tanto en su crecimiento global como en su funcionalidad. En ese sentido, la exposición prenatal puede tener consecuencias a largo plazo, destacando que la exposición a contaminantes durante el embarazo puede favorecer el incremento de una serie de condiciones como mortalidad infantil, bajo peso al nacer, función pulmonar deteriorada, aumento de la morbilidad respiratoria después del nacimiento, alteraciones tempranas en el desarrollo inmunológico, así como afecciones cardiovasculares.

Existen numerosos estudios que han relacionado la exposición a contaminantes atmosféricos con la presencia de enfermedades en el sistema respiratorio, sin embargo, son pocos los estudios se han centrado en la evaluación de la exposición a Compuestos Orgánicos Volátiles (COV's) y Óxidos de Nitrógeno (NOx) durante el embarazo y su repercusión en la salud de niños preescolares. Estos contaminantes están constantemente presentes en el medio ambiente intra y extradomiciliario y son el resultado de procesos industriales y de eliminación por el uso de productos de consumo (limpieza, cosméticos,

4 pinturas, etc), siendo el escape de los automóviles una de las principales fuentes, debido a la combustión de gasolina.

Los posibles mecanismos directos que se señalan para que estos compuestos químicos afecten al feto incluyen la toxicidad directa de partículas debido a la translocación de partículas a través de barreras de tejido o a la penetración de partículas a través de las membranas celulares, la inducción de procesos específicos o la interacción con las células inmunes en la madre embarazada. Los efectos indirectos podrían ser el estrés oxidativo y la inflamación con las consiguientes alteraciones hemodinámicas que resultan en la disminución del flujo sanguíneo a la placenta y la reducción de la transferencia de nutrientes para el feto.

Si bien, las células diana específicas para la exposición a estos contaminantes no están claramente identificadas, estas células pueden afectar las señales o mediadores expresadas durante las distintas etapas críticas del desarrollo de los pulmones. Los contaminantes del aire pueden alterar el patrón normal del desarrollo de las funciones metabólicas, inmunológicas y neurológicas que están en constante cambio durante el embarazo, así como durante el crecimiento postnatal. Un medio ambiente tóxico para el sistema respiratorio también es dramáticamente diferente durante el embarazo en comparación con el período postnatal.

Parece lógico pensar que estudios longitudinales de la función pulmonar desde el nacimiento hasta la adolescencia pueden resultar buenos indicadores del desarrollo pulmonar y de sus alteraciones, sin embargo, el estudio de la función pulmonar en el niño no colaborador con los métodos actuales sigue siendo un reto. La técnica de oscilación forzada (FOT por sus siglas en inglés) para medir la función pulmonar es la más recomendada para su uso en niños pequeños dado que es un método no invasivo, versátil y que demanda mínima cooperación del paciente. El equipo produce un flujo de aire pulsátil a diferentes frecuencias de oscilación, de esta forma se mide la resistencia y se calcula a través de un modelo matemático la compliance. Esta técnica mide la resistencia de todo el sistema respiratorio, y nos permite inferir si esta se encuentra aumentada a nivel de la vía aérea central o periférica, básicamente se puede contrastar con el principio

de la mecánica respiratoria, que depende de la actividad respiratoria espontánea. Para la FOT, señales externas de conducción (es decir oscilaciones forzadas) se utilizan para determinar la respuesta mecánica del sistema respiratorio.

Dado que no existen estudios previos en nuestro país que hayan evaluado la exposición a COV's y NOx a través de un estudio longitudinal de la función respiratoria, nos propusimos realizar la presente investigación como parte de un estudio de seguimiento que se está realizando en el Instituto Nacional de Salud Pública en colaboración con el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) de la Ciudad de Cuernavaca, Morelos y la Universidad de Emory, en niños preescolares residentes de Cuernavaca, Morelos, México. Se seleccionaron a 738 niños participantes de la cohorte. Se evaluó la exposición prenatal a COV's y NOx mediante monitoreo local, la evaluación de la asociación incluyó la medición de confusores potenciales. Esta investigación permite aportar conocimiento sobre los posibles efectos relacionados con la exposición a este tipo de contaminantes y ayudará a la planeación de estrategias de prevención y control hacia este tipo de exposiciones ambientales, lo que favorecerá una mejor calidad de vida sobre todo de la población infantil.

## **2. Presentación de los artículos**

Como parte de mi desarrollo en el área de la epidemiología, particularmente dentro de la salud ambiental, el estudio de los efectos de la contaminación ambiental sobre la salud de los niños es parte de mi área de interés. En ese sentido, mi participación dentro del presente proyecto de tesis ha abarcado diferentes etapas: diseño y elaboración del protocolo, elaboración de instrumentos para la recolección de la información, estandarización del personal participante en el trabajo de campo, supervisión y ejecución de las actividades del trabajo de campo, el análisis de la información y la redacción de los manuscritos científicos.

Con el fin de obtener el grado de Doctor en Ciencias se presentan en este documento 2 manuscritos científicos, los cuales serán la base de la defensa del examen de grado. El primer artículo presenta los resultados obtenidos relacionados con la evaluación de la asociación entre la suplementación de ácidos grasos omega-3 durante el embarazo y la función respiratoria en los niños participantes del proyecto, el título del artículo es **“Efecto de la suplementación con ácidos grasos poliinsaturados omega-3 durante el embarazo sobre la función pulmonar de niños preescolares de Morelos, México: un ensayo clínico aleatorizado”** y el segundo presenta los resultados con la exposición materna a COV's y NOx durante el embarazo sobre la función pulmonar de la cohorte de niños preescolares, el artículo se titula **“Exposición prenatal a contaminantes atmosféricos y función pulmonar en niños preescolares de Cuernavaca Morelos, México.**

**EFFECTO DE LA SUPLEMENTACIÓN CON ÁCIDOS GRASOS POLIINSATURADOS OMEGA-3 DURANTE EL EMBARAZO SOBRE LA FUNCIÓN PULMONAR DE NIÑOS PREESCOLARES DE MORELOS, MEXICO: UN ENSAYO CLINICO ALEATORIZADO**

Gutiérrez-Delgado RI <sup>1</sup>, Barraza-Villarreal A<sup>1</sup>, Escamilla-Núñez C<sup>1</sup>, Moreno-Macías H<sup>2</sup>, Hernández-Cadena L<sup>1</sup>, Sly P<sup>3</sup>, Romieu I<sup>4</sup>

- 1.- Instituto Nacional de Salud Pública (INSP), Cuernavaca, Morelos, México.
- 2.- Universidad Autónoma Metropolitana. México, DF.
- 3.- WHO Collaborating Centre for Research and Children's Environmental Health, Curtin University of Technology and Centre for child of Western Australia, Perth, Australia.
- 4.- Agencia Internacional de Investigación del Cáncer (IARC), Lyon, Francia

**Autor Correspondiente:** Dr. Albino Barraza Villarreal, Instituto Nacional de Salud Pública, Ave Universidad 655, Sta. María Ahuacatlán, Cuernavaca, Morelos, México Tel: 777-3293000 ext. 3306; Fax: 777- 3111148; email: abarraza@correo.insp.mx

**Palabras clave:** DHA, Preescolar, FOT, función pulmonar, suplementación.

## RESUMEN

**Antecedentes:** Se ha reportado que la suplementación con ácidos grasos omega 3 mejora la alveolarización, disminuye la inflamación y mejora el crecimiento pulmonar. **Métodos:** Como parte de un ensayo clínico aleatorizado realizado en Morelos México, realizamos la presente investigación con el objetivo de evaluar el efecto de la suplementación con ácido docosahexaenoico (DHA) durante el embarazo sobre la función pulmonar de niños y niñas a edad preescolar. Las madres fueron suplementadas con 400 mg de DHA o placebo al día desde la semana 18-22 de embarazo hasta el momento del parto. Los niños fueron seguidos desde el nacimiento y se realizaron mediciones de la función pulmonar mediante oscilación respiratoria a los 3, 4 y 5 años de edad y se obtuvo información características sociodemográficas y de salud; además se realizaron medidas antropométricas durante cada edad de seguimiento. Para la evaluación del efecto de la suplementación con DHA sobre la función pulmonar hasta los 5 años de edad, se corrieron modelos mixtos, ajustando por potenciales confusores y probando la interacción entre variables principales. **Resultados:** El promedio de las mediciones de las frecuencias respiratorias (resistencia respiratoria (Rrs) y reactancia respiratoria (Xrs) a los 6, 8 y 10 Hz no fueron diferentes entre grupo de tratamiento ( $p > 0.05$ ) y no observamos un efecto significativo de la suplementación sobre la función pulmonar en esta cohorte de niños mexicanos. **Conclusiones:** No observamos efectos significativos de la suplementación con ácidos grasos omega 3 durante el embarazo sobre la función pulmonar medida por oscilación en edad preescolar

## INTRODUCCIÓN

Los padecimientos relacionados con el sistema respiratorio se encuentran dentro de las primeras causas de morbilidad y mortalidad en la población infantil mexicana y son eventos de gran importancia por la carga económica que representan y por la repercusión en la calidad de vida de la población que las sufre, sobre todo en la población menor de 5 años.<sup>1,2,3,4</sup> Existen numerosos factores que determinan el desarrollo normal del pulmón (la presencia de movimientos respiratorios fetales (MRF), un adecuado espacio intratorácico, un volumen suficiente de fluido intra y extrapulmonar y una adecuada irrigación), el cual se extiende desde la fase del desarrollo embrionario hasta la adolescencia.<sup>5,6</sup> Aunado a ciertas condiciones maternas y del embarazo (dieta, factores endócrinos y hormonales, enfermedades durante el embarazo, etc), de estilos de vida (consumo de tabaco) y de exposiciones ambientales.<sup>7,8</sup> Asimismo, algunos reportes indican que la dieta tiene una participación muy importante en el proceso de desarrollo y crecimiento pulmonar y es central en la patogénesis de las enfermedades respiratorias.<sup>9,10</sup>

Una capacidad disminuida de los volúmenes pulmonares está representado por valores bajos de volúmenes y flujos pulmonares, lo que puede ser indicativo de algún padecimiento pulmonar, por tanto, el estudio de la función pulmonar en niños es muy importante y puede ayudar a prevenir complicaciones a futuro, sobre todo si se realiza en edades más tempranas de la vida. El desarrollo y crecimiento normal del pulmón durante la infancia es esencial para alcanzar los niveles máximos de función pulmonar en la edad adulta y para disminuir el riesgo de agravamiento de síntomas y trastornos respiratorios en edades posteriores de la vida.<sup>5,11</sup>

Reportes actuales señalan que niveles adecuados de ácidos grasos omega-3 son necesarios para un adecuado crecimiento y desarrollo,<sup>12</sup> destacando que el consumo durante el embarazo o en etapas tempranas de la vida puede modular la respuesta inmune y jugar un rol preventivo en el desarrollo de trastornos alérgicos, derivado de sus propiedades antiinflamatorias.<sup>13</sup> Asimismo, estudios en animales indican que mejora la alveolarización, disminuye la inflamación y mejora el crecimiento pulmonar.<sup>14,15,16</sup> Sin

embargo, la evidencia sobre el efecto de los ácidos grasos omega-3 durante el embarazo sobre la función pulmonar aun es inconclusa y se deriva de las limitaciones que presentan algunos estudios previos, dentro de las cuales se destacan; la evaluación transversal de las mediciones en los participantes, la corta duración del seguimiento, las dosis utilizadas en la suplementación y la imposibilidad de ajustar por características maternas y del niño en diferentes momentos de la trayectoria de la vida, incluyendo el embarazo. En ese sentido, a nuestro conocimiento, ningún ensayo clínico aleatorizado ha evaluado los efectos de la suplementación prenatal con DHA sobre el desarrollo pulmonar infantil a edad preescolar.

Por este motivo realizamos la presente investigación con el objetivo de evaluar si la suplementación con ácidos grasos omega-3 (DHA) durante el embarazo puede favorecer el crecimiento y desarrollo pulmonar a edades más tempranas y mejorar la función pulmonar en edad preescolar, utilizando la información obtenida durante la realización de un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego (ECA) en el que se suplementó a mujeres embarazadas desde la semana 18 a 22 de gestación hasta el momento del parto con DHA o placebo.

## **METODOLOGÍA**

### **Diseño y población de estudio**

Se realizó un ensayo clínico aleatorizado doble ciego en Morelos, México y los detalles de la metodología del estudio han sido previamente reportados.<sup>17</sup> Las mujeres participantes fueron reclutadas durante la visita de atención prenatal de rutina en el Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital General No.1 de Cuernavaca, Morelos, México, y en diferentes Clínicas de Medicina Familiar localizadas en Morelos, entre febrero de 2005 y febrero de 2007.

### **Intervención**

Las mujeres fueron consideradas para su inclusión en el estudio si se encontraban entre las 18-22 semanas de gestación, que tuvieran intención de amamantar por lo menos 3 meses posparto, que no tuvieran embarazos de alto riesgo y que tuvieran la intención de

tener a su bebé en las instalaciones del seguro social. Todas las participantes tenían entre 18- 35 años de edad. Después de su inclusión y la firma de la carta de consentimiento informado, las mujeres fueron aleatorizadas para recibir 400 mg de ácido docosahexaenoico (DHA) diariamente o placebo (mezcla de maíz y aceite de soya) de apariencia similar y en cápsulas guardadas en frascos de color (2 colores/tratamiento base) hasta el parto. Todo el personal y miembros del equipo de estudio desconocían el plan de tratamiento. De las 1094 mujeres aleatorizadas, 1040 iniciaron tratamiento y 973 completaron el estudio; de estas 973, 5 tuvieron muertes fetales y de los 968 nacimientos restantes, 5 fueron partos gemelares.<sup>17</sup> El protocolo de investigación, así como las cartas de consentimiento informado fueron aprobados por los comités de ética e investigación del INSP y el comité de ética de la Universidad de Emory.

### **Evaluación de la adherencia al tratamiento y cambios en status de DHA**

La adherencia al tratamiento se evaluó mediante el conteo del número total de capsulas entregadas vs. las consumidas durante el embarazo y expresado en porcentaje, así como por la evaluación de las concentraciones sanguíneas de DHA en una submuestra de mujeres al azar en diferentes momentos (etapa basal y al momento del parto), la concentración de DHA en plasma fue alta en el grupo de intervención comparado con el grupo control ( $p < 0.05$ )<sup>17</sup> para el análisis nosotros consideramos la variable de tratamiento como una variable dicotómica (DHA o placebo).

### **Función respiratoria por oscilación**

La evaluación de la función pulmonar, se realizó explorando la parte mecánica del pulmón por medio de la oscilometría, utilizando la técnica de oscilación forzada (FOT),<sup>18,19</sup> a los 3, 4 y 5 años de edad. La resistencia respiratoria (Rrs) y la reactancia (Xrs) se midieron usando un dispositivo disponible en el mercado (FOT Cosmed12m, Italia) y se realizó de acuerdo a las recomendaciones de la Sociedad Europea Respiratoria.<sup>18</sup> Todas las pruebas se realizaron por personal estandarizado y capacitado, y se seleccionaron las tres mejores pruebas técnicamente aceptables, posteriormente se utilizó el promedio de dichas

mediciones para cada una de las frecuencias respiratorias (Rrs y Xrs), respectivamente, para cada año de edad de seguimiento.

La exactitud del equipo se verificó diariamente usando espectros de resistencia conocidos. El equipo comercial FOT se basa en el prototipo de equipo de investigación descrito por Landser.<sup>20</sup> El equipo produce un flujo de aire pulsátil a diferentes frecuencias de oscilación entre 2 y 48 Hz, al niño se coloca la boquilla y el clip nasal, y se le solicita que respire de manera normal durante 17 segundos con las mejillas sujetas por ambas manos. La presión en la boca y el flujo se registraron durante 8 segundos, la apertura de la vía aérea se mide utilizando transductores de presión diferencial piezo-resistivos (presión rango de 1 psi, respuesta de frecuencia 1 ms / 1000 Hz; IC Sensores, 1220 mediciones en serie especializadas, USA). Los espectros Zrs se calculan a partir de ambas señales de inspiración y espiración. La función de coherencia, que es una medida de la linealidad de la señal, se calcula en cada frecuencia. Se excluyeron las mediciones en los casos en los que no existiera sello completo alrededor de la boquilla (fugas), hubiera movimiento de la boca (mascar), deglución, el cierre de la glotis, el hablar o el ruido audible. Las mediciones de la función pulmonar fueron aceptables si el valor de la función de coherencia tenía una frecuencia individual > 0.95. Aquellas mediciones que tenían una coherencia de 0.95 o menores en tres o más frecuencias individuales para cada serie de tres mediciones fueron excluidas.<sup>21</sup> Se incluyeron en el análisis final el promedio de todas las mediciones técnicamente aceptables para las mediciones de Rrs y Xrs a las 6, 8 y 10 puntuaciones z.

### **Información sobre otras variables**

Al momento de su ingreso al estudio, las mujeres contestaron un cuestionario general que incluía información sobre peso y altura antes del parto y características sociodemográficas y antecedentes ginecológicos, de manera adicional se aplicó un cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos y se tomaron medidas antropométricas de los niños durante cada año de seguimiento.

## **Análisis estadístico**

Para fines del presente análisis se contó con la información de 772 binomios. Se realizó el análisis descriptivo de la población participante. Se compararon las características basales de los grupos de intervención y de placebo usando test de Mann Whitney. Todo el análisis estadístico se realizó por intención de tratamiento. Para evaluar el efecto de la suplementación sobre la función pulmonar (Z, Rrs y Xrs a las 6, 8 y 10 Hz) se realizó un análisis longitudinal para los 3, 4 y 5 años de seguimiento, usando modelos mixtos con intercepto aleatorio y edad como pendiente aleatoria y matriz de covarianza sin estructura. Los modelos fueron ajustados por talla, sexo, edad y edad del niño al cuadrado. Otras variables como peso y la exposición al tabaco fueron consideradas pero no resultaron confusoras significativas y no se consideraron en los modelos finales. En el caso de sexo aunque no fue significativa en los modelos se incluyó debido a que es biológicamente importante en la función pulmonar. Todos los modelos fueron evaluados mediante sus residuos y su bondad de ajuste a través del criterio de información de Akaike (AIC). El análisis de los datos se realizó en STATA (versión 11.0).

## **RESULTADOS**

Se analizaron los datos de 772 niños preescolares, teniendo un total de 1464 mediciones de la función pulmonar durante el periodo de seguimiento. Se incluyeron a todos los niños que contaban con información completa sobre función pulmonar para el periodo de estudio. Los niños y niñas preescolares que no fueron incluidos en el análisis no fueron diferentes en cuanto a las características principales de los participantes incluidos en el análisis (datos no mostrados). Las características de los niños y niñas preescolares fueron similares por grupos de intervención y no hubo diferencias entre las pruebas de función pulmonar (resistencia (Rrs) y reactancia (Xrs)) de acuerdo a grupos de tratamiento (tabla 1). Cuando probamos el efecto de la suplementación sobre la función pulmonar no observamos efectos significativos de la suplementación en el modelo crudo (tabla 2). De la misma manera no se encontró un efecto significativo de la suplementación con DHA

sobre la función pulmonar cuando ajustamos el modelo por edad en meses, edad en meses al cuadrado, talla del participante y sexo (tabla 3).

Si bien, encontramos que la suplementación con ácidos grasos omega-3 representa beneficios en la talla de los niños y esta medición fue un importante predictor de la función pulmonar en el participante, cuando probamos la interacción entre la suplementación y la talla, no encontramos asociaciones significativas (Datos no mostrados).

Por otro lado observamos que por cada incremento de 104.4cm en la talla promedio del niño hubo un decremento promedio de 13.5 hPaL (IC95%:17.2, 9.8) en los niveles de Rrs6 y un aumento de 8.7 hPaL (IC95%:6.2, 11.2) en Xrs6. Resultados similares se observaron tanto en la resistencia como en la reactancia para las frecuencias 8 y 10 Hz. Es decir para el caso de la frecuencia 10, a cualquier edad, se observó que por cada incremento en la talla del niño hubo una disminución de 0.12 hPa/L/s (IC95%:-0.15, -0.09) en la resistencia en promedio y en contraste la reactancia aumento en 0.07 hPa/L/s (IC95%:0.04, 0.09). (Datos no mostrados)

La tasa de crecimiento instantáneo de la Rrs6 a los 5 años de edad fue de -0.13 hPaL/año, y 0.13hPaL para la Xrs6; replicándose para la Rr8 y Rrs10 y su contraparte (Xrs8 y Xrs10). Encontrándose que entre el lapso de tiempo de 3 a 4 años de edad del niño, el crecimiento promedio de la Xrs6, Xrs8 y Xrs10 fue muy similar (4%) y de 4 a 5 años de 8% (Datos no mostrados).

## **DISCUSIÓN**

Nuestros hallazgos indican que la suplementación con DHA durante el embarazo, a una dosis recomendada por el Instituto de la Academia Nacional de Medicina,<sup>13</sup> no proporciona un efecto benéfico adicional significativo sobre la función respiratoria a los 5 años de edad en esta cohorte de niños sanos mexicanos, sin embargo si observamos una pequeña diferencia en la función pulmonar con respecto a los niños cuyas madres recibieron placebo. En ese sentido, es importante mencionar que el consumo de

alimentos ricos en DHA para el grupo de madres cuyos niños permanecieron en el estudio hasta los 5 años de edad, fue bajo (media=55mg/d; RIC, 37.00 mg/d)<sup>22</sup> y no se observaron diferencias entre grupos de tratamiento, lo que probablemente influyo en los resultados encontrados. Asimismo, otras probables hipótesis que pudieran sustentar estos hallazgos en que en primera, la mayoría de los reportes de estudios previos que indican un efecto benéfico de la suplementación destacan el efecto sobre la respuesta inmune y no directamente sobre la funcionalidad del pulmón y en segunda la mayoría de los efectos han sido reportados a corto plazo, es decir a edades tempranas de la vida, efecto que probablemente se pierda o no lo alcancemos a ver a largo plazo como es la edad preescolar.

En ese sentido, algunos estudios experimentales realizados en animales han demostrado que la suplementación materna con ácidos grasos omega-3 tiene efectos benéficos en el desarrollo del pulmón<sup>14-16</sup> a edades pequeñas y datos de estudios epidemiológicos previos han proporcionado información sobre una relación plausible entre el consumo de ácidos grasos poliinsaturados omega-3 (n-3 PUFA) pero con el desarrollo de enfermedades alérgicas y asma<sup>23,24,25</sup> y no directamente sobre la función pulmonar. Por ejemplo el estudio realizado en Australia, en el cual 83 mujeres embarazadas atópicas fueron aleatorizadas para recibir cápsulas con aceite de pescado (3.7 grs /día) o placebo (cápsulas con aceite de oliva) desde la semana 20 de gestación hasta el parto, se observó que en el grupo suplementado hubo una disminución significativa en los niveles de IL-13 (media geométrica 9.61, IC 95% 5.46-16.93; P=0.025) en neonatos en comparación con el grupo placebo (media geométrica 26.32, IC 95% 13.44-51.55),<sup>24</sup> en otro artículo se reportó que los niños que recibieron suplementación con ácidos grasos omega-3 tuvieron consistentemente menos probabilidad de desarrollar sibilancia recurrente, tos persistente, diagnóstico de asma, alergia a los alimentos, angioedema o anafilaxia, comparado con el grupo control, sin embargo estas diferencias no fueron estadísticamente significativas.<sup>25</sup>

Nosotros previamente reportamos un efecto significativo de la suplementación con ácidos grasos omega-3 durante el embarazo sobre la disminución del riesgo de presentar

síntomas respiratorios hasta los 18 meses de edad del niño, sobre todo en los hijos cuyas madres tenían antecedentes de atopia.<sup>26</sup>

Por otro lado, un estudio realizado por Ade CJ y colaboradores observaron que las concentraciones de óxido nítrico exhalado (FE<sub>NO</sub>) eran mayores en el grupo placebo comparado con el grupo que recibió aceite de pescado (25.7 ±16.7 vs -1.99 ±10.5%, respectivamente, p<0.05), sin embargo, este efecto fue observado después de haber ingerido una dieta alta en grasas.<sup>27</sup>

Otras investigaciones relacionadas con la suplementación con ácidos grasos omega-3 han informado sobre los efectos benéficos de los ácidos grasos sobre eventos relacionados con el sistema respiratorio,<sup>28</sup> señalando que el DHA es un importante componente de la membrana celular y es precursor de una extensa red de mediadores biológicos, destacando su participación sobre la función inmune, la inflamación y la producción de citoquinas.<sup>29</sup>

Asimismo, existen otros estudios, principalmente observacionales que no han demostrado asociaciones o sus resultados son controversiales<sup>30</sup> y no proporcionan evidencia contundente sobre estas asociaciones.<sup>31,32</sup> Tal es el caso del estudio de atopia en Melbourne, Australia, en el que se trató de investigar la asociación entre los niveles de ácidos grasos omega-3 en leche materna sobre el riesgo de desarrollar atopia en la infancia; reportando que altos niveles de n-3 en la leche materna no parecen conferir protección para el desarrollo de atopia en los niños,<sup>33</sup> haciendo la recomendación de que es necesario se incremente el consumo eficiente de ácidos grasos (PUFA) mediante una suplementación dietética en una forma pura.<sup>34</sup>

Por tal motivo consideramos que los resultados de la presente investigación son válidos derivado de que nuestro estudio cuenta con importantes fortalezas que soportan los hallazgos, tales como su diseño experimental, su tamaño de muestra, el enfoque doble ciego y las medidas estandarizadas de las características de madre e hijo hasta los 5 años de edad. Asimismo, la aleatorización permitió un balance de las características materno infantil entre los grupos de suplementación y control. Sin embargo, es muy recomendable

continuar con el monitoreo continuo del crecimiento y desarrollo de esta cohorte de niños mexicanos que permitan identificar los posibles beneficios de la suplementación con DHA durante la edad escolar o en el futuro.

**Tabla 1. Características sociodemográficas seleccionadas y resultados de las pruebas de función pulmonar de los 772 niños participantes del estudio de acuerdo a grupo de tratamiento.**

<b>Variables</b>	<b>Placebo n=367 (48.5)</b>	<b>DHA n=390 (51.5)</b>	<b>Valor p*</b>
Mujeres n (%)	181 (49.85)	182 (50.15)	0.09
Peso Kg (media, DS)	16.09 (2.38)	16.15 (2.64)	0.74
Talla cm (media, DS)	103.15 (5.78)	103.25 (5.80)	0.74
Tabaquismo			
Sí n (%)	143 (25.72)	143 (24.66)	0.68
Antecedente de atopía			
Sí n (%)	204 (32.38)	226 (33.63)	0.63
Frecuencias respiratorias (Oscilación)			
Rr <sub>6</sub> hPa.s.L <sup>-1</sup>	11.59 (2.47)	11.53 (2.50)	0.61
Rr <sub>8</sub> hPa.s.L <sup>-1</sup>	11.17 (2.44)	11.12 (2.45)	0.72
Rr <sub>10</sub> hPa.s.L <sup>-1</sup>	10.37 (2.31)	10.40 (2.28)	0.79
Xr <sub>6</sub> hPa.s.L <sup>-1</sup>	-5.39 (1.66)	-5.27 (1.68)	0.18
Xr <sub>8</sub> hPa.s.L <sup>-1</sup>	-5.11 (1.81)	-5.00 (1.84)	0.26
Xr <sub>10</sub> hPa.s.L <sup>-1</sup>	-4.77 (1.72)	-4.67 (1.72)	0.26

\* Valor de p de t-test para diferencia de medias por grupo o chi-cuadrada para variables categóricas.

**Tabla 2. Efecto de la suplementación con ácidos grasos omega-3 durante el embarazo sobre medidas seleccionadas de la función pulmonar (resistencia y reactancia) en niños preescolares de 3 a 5 años de edad de Morelos.**

Variable	Resistencia						Reactancia					
	Rrs <sub>6</sub>		Rrs <sub>8</sub>		Rrs <sub>10</sub>		Xrs <sub>6</sub>		Xrs <sub>8</sub>		Xrs <sub>10</sub>	
	$\beta^{\wedge}$	Valor p	$\beta^{\wedge}$	Valor p	$\beta^{\wedge}$	Valor p	$\beta^{\wedge}$	Valor p	$\beta^{\wedge}$	Valor p	$\beta^{\wedge}$	Valor p
DHA	-0.090	0.562	-0.069	0.649	-0.099	0.486	0.114	0.300	0.070	0.546	0.073	0.510

<sup>^</sup>Modelo crudo (bivariado), categoría de referencia placebo.

**Tabla 3. Efecto de la suplementación con ácidos grasos omega-3 durante el embarazo sobre medidas seleccionadas de la función pulmonar (resistencia y reactancia) en niños preescolares de 3 a 5 años de edad de Morelos.**

Variable	Resistencia						Reactancia					
	Rrs <sub>6</sub>		Rrs <sub>8</sub>		Rrs <sub>10</sub>		Xrs <sub>6</sub>		Xrs <sub>8</sub>		Xrs <sub>10</sub>	
	$\beta^{\wedge}$	Valor p	$\beta^{\wedge}$	Valor p	$\beta^{\wedge}$	Valor p	$\beta^{\wedge}$	Valor p	$\beta^{\wedge}$	Valor p	$\beta^{\wedge}$	Valor p
DHA	-0.030	0.842	-0.019	0.899	-0.022	0.874	0.054	0.616	0.010	0.936	0.018	0.873

<sup>^</sup>Ajustado por edad en meses, edad en meses al cuadrado, talla en centímetros, sexo y antecedentes maternos de atopía. Categoría de referencia placebo.

## **EXPOSICIÓN PRENATAL A CONTAMINANTES ATMOSFÉRICOS Y FUNCIÓN PULMONAR EN NIÑOS PREESCOLARES DE CUERNAVACA MORELOS, MÉXICO.**

Gutiérrez-Delgado RI <sup>1</sup>, Barraza-Villarreal A<sup>1</sup>, Escamilla-Núñez C<sup>1</sup>, Moreno-Macías H<sup>2</sup>, Hernández-Cadena L<sup>1</sup>, Sly P<sup>3</sup>, Romieu I<sup>4</sup>

- 1.- Instituto Nacional de Salud Pública (INSP), Cuernavaca, Morelos, México.
- 2.- Universidad Autónoma Metropolitana. México, DF.
- 3.- Australia.
- 4.- Agencia Internacional de Investigación del Cáncer (IARC), Lyon, Francia

**Autor Correspondiente:** Dr. Albino Barraza Villarreal, Instituto Nacional de Salud Pública, Ave Universidad 655, Sta. María Ahuacatlán, Cuernavaca, Morelos, México Tel: 777-3293000 ext. 3306; Fax: 777- 3111148; email: abarraza@correo.insp.mx

**Palabras clave:** COV, NO<sub>x</sub>, Preescolar, FOT, función pulmonar, suplementación.

## RESUMEN

**Antecedentes.** Se ha reportado que la exposición prenatal a contaminantes atmosféricos afecta el crecimiento y desarrollo de los pulmones y está relacionado con un decremento en la función pulmonar a edad preescolar. **Métodos.** Como parte de un ensayo clínico aleatorizado doble ciego, se realizó la presente investigación con el objetivo de evaluar la asociación entre la exposición a compuestos orgánicos volátiles (COVs) y óxidos de nitrógeno (NOx) durante el embarazo y el decremento en la función pulmonar en niños preescolares de Morelos, México; se está incluyendo a 722 niños preescolares en los que se evaluó la función pulmonar a través de la técnica de oscilación forzada a los 3, 4 y 5 años de edad y se obtuvo información sobre características sociodemográficas y de salud y se realizaron mediciones antropométricas durante cada edad de seguimiento. La exposición prenatal a COV's y Óxidos de Nitrógeno se evaluó mediante la generación de un modelo de uso de suelo denominado Land-Use Regression (LUR, por sus siglas en inglés) y para evaluar la asociación se corrieron modelos mixtos, ajustando por potenciales confusores. **Resultados.** Se observó un incremento en la resistencia respiratoria ( $Rrs_6=0.011$  IC95% 0.001, 0.023) por la exposición a Dióxido de nitrógeno (NO<sub>2</sub>) durante el embarazo de manera significativa y un decremento en la reactancia respiratoria por la exposición al xileno ( $Xrs_6= -11.40$  IC95%-25.26, 1.17y  $Xrs_8= -11.91$  IC95% -26.51, 1.43) de manera marginal. **Conclusiones.** La exposición a contaminantes atmosféricos se asocio de manera inversa con la función pulmonar en niños preescolares mexicanos.

## INTRODUCCIÓN

Las enfermedades del sistema respiratorio, son eventos de gran importancia por la carga económica que representa su atención y manejo y por la repercusión en la calidad de vida de la población que las sufre, sobre todo en la población menor de 5 años.<sup>1-4,35</sup> Esto ocurre particularmente debido a que el sistema respiratorio es una estructura altamente ordenada, y su desarrollo y maduración comprende un periodo de tiempo muy largo, extendiéndose desde la embriogénesis hasta la vida adulta, pasando por diferentes etapas durante el crecimiento y desarrollo. De ahí la importancia de que si existe una exposición a una variedad de sustancias tóxicas o ciertas condiciones desfavorables durante el desarrollo del pulmón, éste se puede ver afectado significativamente tanto en su crecimiento global como en su funcionalidad, situación que se exagera en los niños.<sup>36</sup>

Existen numerosos estudios que han relacionado la exposición a contaminantes atmosféricos con la presencia de enfermedades en el sistema respiratorio,<sup>37,38,39,40</sup> sin embargo, son pocos los estudios que hayan evaluado el efecto de otros contaminantes durante el embarazo sobre la función pulmonar en niños a edad preescolar, por lo que realizar nuevas investigaciones con mediciones repetidas reflejaría con mayor certidumbre la situación de estos contaminantes.<sup>41</sup> Los Compuestos Orgánicos Volátiles (COV's) y los Óxidos de Nitrógeno (NOx) están constantemente presentes en el medio ambiente intra y extradomiciliario y son el resultado de procesos industriales y de eliminación por el uso de productos de consumo (limpieza, cosméticos, pinturas, etc), siendo el escape de los automóviles una de las principales fuentes, derivado de la combustión de gasolina.

Por otra parte, no existen estudios previos en nuestro país que se hayan centrado en la evaluación de la exposición a Compuestos Orgánicos Volátiles y Óxidos de Nitrógeno durante ventanas críticas del desarrollo como es el embarazo y su repercusión en la salud respiratoria en edad preescolar, lo cual es particularmente importante dado que se ha señalado que estas sustancias tóxicas pueden atravesar la barrera placentaria y afectar al producto pudiendo favorecer el incremento de mortalidad infantil, bajo peso al

nacer,<sup>42,43,44</sup> función pulmonar deteriorada,<sup>45</sup> aumento de la morbilidad respiratoria después del nacimiento,<sup>46</sup> asma, alergia y alteraciones tempranas en el desarrollo inmunológico, así como afecciones cardiovasculares.<sup>7,47,,48,49,50,51</sup>

Por este motivo nos propusimos realizar la presente investigación con el objetivo de evaluar si la exposición a COV's y NOx durante el embarazo puede afectar el crecimiento y desarrollo pulmonar y repercutir en la función pulmonar en edad preescolar (3, 4 y 5 años de edad). Para lo cual utilizaremos la información de una cohorte de niños que participaron en un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego (ECA) en el que se suplementó a mujeres embarazadas con ácido docosahexaenoico (DHA) o placebo desde las semana 18 a 22 de embarazo hasta el momento del parto y en los cuales se evaluó la exposición prenatal a COV's y NOx mediante la generación de un modelo denominado Land Use Regression (LUR, por sus siglas en inglés),<sup>52,53,54</sup> durante este periodo.

## **METODOLOGÍA**

### **Diseño y población de estudio**

Para el presente análisis se realizó un estudio de cohorte, tomando en cuenta el ensayo clínico aleatorizado (ECA), de suplementación con omega-3y Placebo durante el embarazo. La metodología del ensayo clínico aleatorizado ya ha sido publicada previamente.<sup>22</sup> En la presente investigación se seleccionaron a 722 niños, todos participantes del ensayo clínico y que contaban con la carta de consentimiento informado y con la información completa de las variables de interés para los años de seguimiento.

### **Función respiratoria por oscilación**

La evaluación de la función pulmonar, se realizó explorando la parte mecánica del pulmón por medio de la oscilometría, utilizando la técnica de oscilación forzada (FOT);<sup>18,19</sup> a los 3, 4 y 5 años de edad. La resistencia respiratoria (Rrs) y la reactancia (Xrs) respiratoria se evaluó utilizando un dispositivo disponible en el mercado (FOT Cosmed12m, Italia) y se

realizó de acuerdo a las recomendaciones de la Sociedad Respiratoria Europea.<sup>18</sup> Todas las pruebas se realizaron por personal estandarizado y capacitado y se seleccionaron las tres mejores pruebas técnicamente aceptables, posteriormente se utilizó el promedio de dichas mediciones para cada una de las frecuencias respiratorias (Rrs y Xrs), respectivamente, para cada año de edad de seguimiento.

La exactitud del equipo se verificó diariamente usando espectros de resistencia conocidos. El equipo comercial FOT se basa en el prototipo de equipo de investigación descrito por Landser.<sup>20</sup> El equipo produce un flujo de aire pulsátil a diferentes frecuencias de oscilación entre 2 y 48 Hz, al niño se le coloca la boquilla y el clip nasal y se le pide que respire de manera normal durante 17 segundos con las mejillas sujetas por ambas manos. La presión en la boca y el flujo se registran durante 8 segundos, la apertura de la vía aérea se mide utilizando transductores de presión diferencial piezo-resistivos (presión rango de 1 psi, respuesta de frecuencia 1 ms / 1000 Hz; IC Sensores, 1220 mediciones en serie especializadas, USA). Los espectros Zrs se calculan a partir de ambas señales de inspiración y espiración. La función de coherencia, que es una medida de la linealidad de la señal, se calcula en cada frecuencia. Para el control de calidad, se excluyeron las mediciones en los casos en los que no existiera sello completo alrededor de la boquilla (fugas), el movimiento de la boca (mascar), deglución, el cierre de la glotis, el hablar o el ruido audible. Las mediciones de la función pulmonar fueron aceptables si el valor de la función de coherencia tenía una frecuencia individual  $> 0.95$ . Aquellas mediciones que tenían una coherencia de 0.95 o menos en tres o más frecuencias individuales para una serie de tres mediciones, no fueron consideradas como válidas.<sup>21</sup> Al final se incluyeron en el análisis el promedio de cada una de las mediciones técnicamente aceptables para los espectros de Rrs y Xrs a los 6, 8 y 10 puntuaciones z, respectivamente.

#### **Evaluación de la exposición a COV's y NOx:**

Durante los meses de noviembre a diciembre del 2009, y como parte del ensayo clínico se realizó monitoreo local de los contaminantes atmosféricos por un periodo continuo de 15 días en 60 diferentes sitios del Estado de Morelos. Se utilizaron muestreadores pasivos de

dos compartimentos marca Ogawa, los cuales se lavaron con agua pura y se secaron en un área limpia y libre de contaminación previo a su colocación. El ensamble de los muestreadores se realizó dentro una caja de globo libre de contaminantes, una vez listos, se introdujeron en bolsas resellables y fueron colocados en contenedores color ámbar, para su transporte hasta el sitio de muestreo se colocaron dentro de hieleras a 5°C. Los muestreadores se colocaron en el exterior de diversos sitios públicos y/o domicilios de los niños participantes, por lo general en el techo o en postes, a una altura de hasta 4 m, y lejos de cualquier objeto (por ejemplo, árboles, edificios) que impidiera el flujo de aire. Después de 2 semanas de monitoreo continuo, los muestreadores se recolectaron y fueron colocados de nuevo en las bolsas resellables dentro de contenedores color ámbar y se transportaron al laboratorio del Instituto Nacional de Salud Pública (INSP) en hieleras a una temperatura de 5°C en donde se extrajeron las almohadillas dentro de una caja de globo y se almacenaron en refrigeración hasta el momento de su análisis. Como parte del control de calidad se colocó un 10% de blancos y duplicados. El análisis de los filtros para la determinación de las concentraciones de óxidos de nitrógeno se realizó en los laboratorios de la Escuela de Salud Pública de Harvard por espectrofotometría<sup>55</sup> y para el caso de los compuestos orgánicos volátiles estos se analizaron en el laboratorio de análisis ambiental de la Ciudad de México. Una vez obtenidos los resultados de los contaminantes, se generaron modelos Land-Use Regresion (LUR) para cada uno de los contaminantes monitoreados, el modelo LUR consiste en hacer una regresión lineal múltiple considerando como variables independientes: Información climatológicas (precipitación, velocidad del viento y temperatura de los años 2005, 2006, 2007 y 2009), variables de uso de suelo (habitacional, industria, comercial y de servicios), geográficas (Elevación y coordenadas), densidad poblacional, así como de vialidades y autopistas.

### **Recolección de información para el modelo LUR**

Para la generación de los diferentes modelos se obtuvo información sobre variables climatológicas para el periodo de estudio (2005, 2006, 2007 y 2009) de la Comisión

Nacional del Agua para cada una de las 63 estaciones meteorológicas del Estado de Morelos, en cuanto a los datos sobre uso de suelo del área conurbada de Cuernavaca, Jiutepec, Temixco, Zapata y Xochitepec se obtuvieron del Departamento de Desarrollo Urbano del Estado de Morelos, y la información sobre vialidades, autopistas, variables geográficas y de densidad poblacional se obtuvo de las bases de datos del Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI).<sup>56</sup> El manejo, la preparación de la información y conformación de la base de datos espacial se realizó utilizando un sistema de información geográfica llamado ArcGis 10.<sup>57</sup>

### **Generación de los modelos LURs**

Para la generación de los diferentes modelos Land-Use Regresion, se generaron mapas de interpolación de las variables climáticas según la técnica de Kriging (ordinario). Para ello se hicieron pruebas de tendencia, modelos de covarianza y normalidad para cada variable climatológica y para cada año, comparando los valores predichos con los medidos por estación meteorológica. Una vez generados los mapas, se extrajo el valor estimado de cada normal por año para cada sitio de monitoreo atmosférico y con el fin de evaluar si existían diferencias en la temperatura, velocidad del viento y precipitación durante el periodo de estudio, se realizó un análisis de anova entre los diferentes promedios anuales, no encontrando diferencias en la temperatura y velocidad del viento, por lo que se generaron promedios para el periodo 2005-2007, para el caso de la precipitación esta se manejó de manera anual pues observamos diferencias para los diferentes años. En cuanto a la información sobre uso de suelo correspondiente a la zona conurbada de Morelos, se aplicaron a los mapas reglas topográficas con el fin de evidenciar posibles errores ya sea de traslape o polígonos duplicados. Una vez identificados, se realizó la fusión de los polígonos según su tipo (habitacional, industria, comercial y de servicios) para la corrección de los errores y, se consideraron áreas de influencia de 250, 500, 750 y 1000 metros alrededor de cada sitio de monitoreo, contabilizando la cantidad de metros cuadrados dentro de cada área. Para el manejo de la información relacionada con las

vialidades y autopistas se generaron buffers de 250, 500, 750 y 1000 metros para cada tipo de vialidad: primaria, secundaria, terciaria y todo tipo de vialidad. Además, se calcularon distancias euclidianas desde el sitio de monitoreo hacia cualquier tipo de vialidad, de tipo primaria y a la autopista. La información sobre altitud de los sitios de monitoreo se obtuvo de los mapas de elevación del INEGI, asimismo para la densidad poblacional total por AGEB y zonas rurales. Una vez generado el modelo, se incluyeron las características individuales de cada una de las madres participantes y la estimación de la concentración del contaminante fue asignada a cada una de ellas para evaluar a exposición durante el embarazo.

### **Información sobre otras variables**

Al momento de su ingreso al estudio las mujeres contestaron un cuestionario general que incluía información sobre peso y altura antes del parto y características sociodemográficas y de exposición ambiental, además de antecedentes ginecológicos, de manera adicional se aplicó un cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos y se tomaron medidas antropométricas de los niños durante cada año de seguimiento.

### **Análisis estadístico**

Para fines del presente análisis se contó con la información de 722 binomios, se realizó un análisis descriptivo de la población participante, utilizando la media y desviación estándar (DE) o de mediana y rango de acuerdo a la escala de medición de las diferentes variables. Para evaluar el efecto de la exposición a COV's y NOX durante el embarazo sobre la función pulmonar (Rrs y Xrs a las 6, 8 y 10 Hz) se realizó un análisis longitudinal para los 3, 4 y 5 años usando modelos mixtos con intercepto aleatorio y edad como pendiente aleatoria y matriz de covarianza sin estructura. Los modelos fueron ajustados por talla, sexo, edad del niño al cuadrado, exposición al humo de tabaco (HTa) y antecedente materno de atopia. La variable peso fue considerada pero no resultó confusora significativa y no se consideró en los modelos finales. En el caso de sexo aunque no fue

significativa en los modelos sí se incluyó en los modelos finales debido a que es biológicamente importante para evaluar la función pulmonar. Todos los modelos fueron evaluados mediante sus residuos y su bondad de ajuste a través del criterio de información de Akaike (AIC). El análisis de los datos se realizó en STATA (versión 11.0).

## **RESULTADOS**

Se analizaron los datos de 772 niños preescolares, teniendo un total de 1464 mediciones de la función pulmonar durante el periodo de seguimiento. Se incluyeron a todos los niños que contaban con información completa de las variables a utilizar hasta los 5 años de edad. Las características antropométricas de los niños participantes se muestran en la tabla 1. En la tabla 2 se muestran la media y desviación estándar de las concentraciones de los contaminantes estudiados, estimadas por el modelo land use regression.

En la tabla 3 se presentan los resultados de los análisis crudos entre las diferentes mediciones de resistencia y reactancia pulmonar con la exposición a los contaminantes, observando que en general la exposición a este tipo de contaminantes si ocasiona un detrimento en la función pulmonar, sin embargo solo encontramos asociaciones significativas entre la exposición a Dióxido de Nitrógeno (NO<sub>2</sub>) y por la exposición a Xileno en esta cohorte de niños preescolares mexicanos.

Resultados que se mantuvieron consistentes al momento de ajustar nuestros modelos por edad, edad al cuadrado, talla, sexo, grupo de suplementación, tabaquismo y antecedente materno de atopia. (tabla 4).

## **DISCUSIÓN**

Los resultados de la presente investigación señalan que la exposición a COV's (principalmente xileno) y Dioxido de nitrógeno (NO<sub>2</sub>) durante el embarazo afectan la función pulmonar de los niños preescolares, residentes de Morelos. Estos resultados son semejantes a los recientemente publicados por Morales *et.al*, en los que la exposición durante los diferentes trimestres del embarazo produjo efectos negativos en la función pulmonar, con la diferencia que en el mencionado estudio la evaluación de la función

pulmonar se realizó a través de espirometría,<sup>58</sup> así como con otros estudios que han evaluado el efecto de la contaminación por tráfico y exposición a humo de tabaco en niños asmáticos.<sup>59</sup>

El desarrollo del sistema respiratorio implica la formación de un sistema de ramificaciones de las vías respiratorias altamente ordenadas, cerca de 25 000 distintas terminaciones generan más de 300 millones de alveolos, así como la diferenciación y proliferación de más de 40 tipos de células,<sup>36</sup> existiendo numerosos factores que determinan el desarrollo normal del pulmón, dentro de los cuales se destacan se destacan: la presencia de movimientos respiratorios fetales (MRF), un adecuado espacio intratorácico, fluido intra y extrapulmonar en volumen suficiente y una adecuada irrigación. Asimismo, existen ciertas condiciones maternas que participan en ello, tales como la nutrición materna, factores endócrinos, consumo de tabaco y otras exposiciones ambientales y morbilidades durante el embarazo.<sup>7,8</sup> Asimismo, existen factores muy importantes que afectan el desarrollo normal de las vías aéreas pequeñas, tal como la exposición del niño al humo de tabaco; el cual se ha demostrado que disminuye la función pulmonar al nacer, sobre todo en los hijos de madres que fuman durante el embarazo, situación que incrementa el riesgo de desarrollar enfermedades respiratorias obstructivas a edades más tempranas de la vida.<sup>60,61,62,63</sup>

Los posibles mecanismos que se señalan por los cuales estos compuestos químicos pueden afectar al feto incluyen; la toxicidad directa de partículas debido a su translocación en las barreras de los tejidos o a la penetración de partículas a través de las membranas celulares, la inducción de procesos específicos o a la interacción con las células inmunes en la madre embarazada. Por otro lado, se han mencionado una serie de efectos indirectos dentro de los cuales los más importantes son; el estrés oxidativo y la inflamación con las consiguientes alteraciones hemodinámicas que resultan en la disminución del flujo sanguíneo a la placenta y la reducción de la transferencia de nutrientes para el feto.<sup>64</sup>

Si bien, las células diana que pudieran verse afectadas de manera específica por la exposición a estos contaminantes no están claramente identificadas, este tipo de sustancias químicas pueden afectar la señalización y/o los mediadores de expresión celular durante las distintas etapas críticas del desarrollo de los pulmones. Igualmente, los contaminantes del aire pueden alterar el patrón normal del desarrollo de las funciones metabólicas, inmunológicas y neurológicas que están en constante cambio durante el embarazo, así como durante el crecimiento postnatal. Un medio ambiente tóxico para el sistema respiratorio también es dramáticamente diferente durante el embarazo en comparación con el período postnatal<sup>6</sup> por lo que, la exposición constante durante etapas críticas como la gestación y primera infancia son particularmente importantes, sobre todo tratándose de los COV's y óxidos de nitrógeno dado que estos compuestos tienen un alto potencial tóxico.

Por otro lado, dentro de las principales fortalezas de este estudio podemos mencionar, que se trata de un estudio longitudinal con una tasa de participación de más del 90% de la cohorte original, derivada de un ensayo clínico aleatorizado, con un tamaño de muestra muy grande y con un buen balance de las características de los participantes, derivado de la aleatorización, lo que nos permite eliminar confusión desde el diseño. Asimismo, el hecho de que la medición de la función pulmonar se realizó con un método de mínima invasión como la oscilación forzada y el hecho de contar con información valiosa de otras variables de importancia desde la etapa gestacional hasta que los niños cumplieron 5 años de edad, dan mayor soporte a los hallazgos.

En ese sentido, consideramos que nuestros resultados encontrados soportan la evidencia de que la exposición a COV's y Óxidos de Nitrógeno durante el embarazo afectan la función pulmonar en niños preescolares sanos de Cuernavaca, Morelos, México. Por lo que es muy recomendable incidir en la promulgación de normas que regulen su emisión y permitan un mejor control de la exposición sobre todo en etapas críticas del desarrollo, como lo es el embarazo.

**Tabla 1. Características sociodemográficas de los 772 niños participantes del estudio.**

<b>Variables seleccionadas</b>	
Varones (n%)	407 (53.7)
Altura en cm, (media y desviación estándar)	103.20 ( $\pm$ 5.79)
Peso en kg, (media y desviación estándar)	16.13 ( $\pm$ 2.52)
Exposición a Humo tabaco (n%)	145 (24.7)
Antecedente materno de atopía (n%)	233 (33.2)

Los datos se expresan en forma de mediana (rango) para la edad, media (DE) para la altura y el peso, y n (%) para el sexo, exposición a HTa y antecedente materno de atopía.

**Tabla 2. Principales características de los contaminantes estudiados (COV's) durante el periodo de estudio.**

<b>Contaminante</b>	<b>Media ± DE</b>	<b>Percentil 25%-75%</b>
Benceno (mg/m <sup>3</sup> )	0.003 (0.001)	0.002 - 0.003
Tolueno (mg/m <sup>3</sup> )	0.008 (0.006)	0.001 - 0.012
Xileno (mg/m <sup>3</sup> )	0.007(0.009)	0.001 - 0.007
NO <sub>2</sub> (ppb)	19.01(20.31)	10.63 - 20.80
NO <sub>x</sub> (ppb)	19.37(6.48)	16.24 - 23.38

**Tabla 3. Efecto de la exposición prenatal a COV y NO<sub>x</sub> sobre medidas seleccionadas de la función pulmonar (resistencia y reactancia pulmonar (hPa.s.L<sup>-1</sup>) en niños preescolares de Cuernavaca, Morelos.**

Contaminante	Resistencia						Reactancia					
	Rrs <sub>6</sub>		Rrs <sub>8</sub>		Rrs <sub>10</sub>		Xrs <sub>6</sub>		Xrs <sub>8</sub>		Xrs <sub>10</sub>	
	β <sup>Λ</sup>	Valor p	β <sup>Λ</sup>	Valor p	β <sup>Λ</sup>	Valor p	β <sup>Λ</sup>	Valor p	β <sup>Λ</sup>	Valor p	β <sup>Λ</sup>	Valor p
Benceno	27.69	0.686	6.11	0.926	-9.42	0.877	-43.72	0.365	-45.93	0.370	-28.22	0.560
Tolueno	5.28	0.679	8.37	0.498	8.57	4.462	-3.03	0.736	-5.45	0.570	-4.98	0.582
Xileno	11.76	0.199	11.50	0.187	6.90	0.390	-12.10	0.062	-13.51	0.046	-11.28	0.079
NO <sub>2</sub>	0.011	0.037	0.006	0.155	0.006	0.070	-0.003	0.323	-0.002	0.585	-0.002	0.550

ΛModelo crudo (bivariado)

**Tabla 4. Efecto de la exposición prenatal a COV y NO<sub>x</sub> sobre medidas seleccionadas de la función pulmonar (resistencia y reactancia pulmonar (hPa.s.L<sup>-1</sup>) en niños preescolares de 3 a 5 años de edad de Cuernavaca, Morelos.**

Contaminante	Resistencia						Reactancia					
	Rrs <sub>6</sub>		Rrs <sub>8</sub>		Rrs <sub>10</sub>		Xrs <sub>6</sub>		Xrs <sub>8</sub>		Xrs <sub>10</sub>	
	β <sup>Λ</sup>	Valor p	β <sup>Λ</sup>	Valor p	β <sup>Λ</sup>	Valor p	β <sup>Λ</sup>	Valor p	β <sup>Λ</sup>	Valor p	β <sup>Λ</sup>	Valor p
Benceno	26.99	0.704	-40.89	0.551	-50.60	0.427	-13.23	0.789	-13.70	0.798	1.61	0.975
Tolueno	-1.26	0.927	1.26	0.925	1.92	0.878	-3.05	0.751	-3.42	0.744	-2.85	0.776
Xileno	9.48	0.304	9.08	0.303	4.37	0.593	-11.40	0.074	-11.91	0.083	-10.14	0.124
NO <sub>2</sub>	0.011	0.050	0.011	0.209	0.011	0.193	-0.011	0.101	-0.014	0.228	-0.013	0.260

Λ Ajustado por edad, edad<sup>2</sup>, talla, sexo, grupo de suplementación, tabaquismo y antecedente materno de atopía.

### **3. Conclusiones finales**

#### **Primer artículo:**

#### **Efecto de la suplementación con ácidos grasos poliinsaturados omega-3 durante el embarazo sobre la función pulmonar de niños preescolares de Morelos, México: un ensayo clínico aleatorizado**

Este artículo se realizó con el propósito de determinar si la suplementación con ácidos grasos omega-3 durante el embarazo estaba asociada con una mejor función pulmonar en niños de edad preescolar, residentes de Cuernavaca, Morelos, México.

Para evaluar esta asociación se utilizaron modelos de efectos mixtos con intercepto aleatorio y pendiente aleatoria (edad), si bien los resultados mostraron que en los niños suplementados hay decremento de la resistencia de 3 y 2% para  $Rrs_6$ ,  $Rrs_8$  y  $Rrs_{10}$  respectivamente y un aumento en la reactancia de 5, 0.9 y 1.7% para  $Xrs_6$ ,  $Xrs_8$  y  $Xrs_{10}$ , respectivamente, estos resultados no fueron significativos.

En conclusión podemos decir que no se observó una asociación entre la suplementación con ácidos grasos omega-3 y la función pulmonar de esta cohorte de los niños preescolares sanos de Cuernavaca, Morelos.

#### **Segundo artículo**

#### **EXPOSICIÓN PRENATAL A CONTAMINANTES ATMOSFÉRICOS Y FUNCIÓN PULMONAR EN NIÑOS PREESCOLARES DE CUERNAVACA MORELOS, MÉXICO.**

En general la exposición durante el embarazo a Compuestos Orgánicos Volátiles y Óxidos de Nitrógeno ocasiona un detrimento en la salud respiratoria de la cohorte de niños sanos que participó en el estudio, principalmente la exposición a  $NO_2$  y xileno.

Por lo que es muy recomendable incidir en la promulgación de normas que regulen la emisión de este tipo de contaminantes y se tenga un mejor control de la exposición sobre todo en etapas críticas del desarrollo, como lo es el embarazo

#### 4. Referencias bibliográficas

---

<sup>1</sup>INEGI. Principales causas de mortalidad infantil (menores de 1 año), 2012. Disponible en <http://www.inegi.org.mx/est/contenidos/proyectos/registros/vitales/mortalidad/tabulados/ConsultaMortalidad.asp>

<sup>2</sup>INEGI. Principales causas de mortalidad en edad preescolar (1 – 4 años), 2012. Disponible en <http://www.inegi.org.mx/est/contenidos/proyectos/registros/vitales/mortalidad/tabulados/ConsultaMortalidad.asp>

<sup>3</sup>Fernández Cantón SB, Gutiérrez Trujillo G, Viguri Uribe R. Principales causas de mortalidad infantil en México: tendencias recientes. *Bol MedHospInfantMex* 2012;69(2):144-148.

<sup>4</sup>SUIVE/DGE/SALUD/Información Epidemiológica de Morbilidad, Anuario 2011. Versión Ejecutiva

<sup>5</sup>Kajekar R. Environmental factors and developmental outcomes in the lung. *PharmacolTher*. 2007 May;114(2):129-45.

<sup>6</sup>Dietert RR, et. al. Workshop to Identify critical windows of exposure for children's health: immune and respiratory systems work group summary. *EnvironHealthPerspect* 108(suppl3):483-490(2000).

<sup>7</sup>Harding R, Maritz G. Maternal and fetal origins of lung disease in adulthood. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2012 Apr;17(2):67-72.

<sup>8</sup>Iñiguez F, Sánchez I. Desarrollo pulmonar. *Neumología Pediátrica*. Disponible en <http://www.neumologia-pediatria.cl>

<sup>9</sup>Weiss ST. Diet as a risk factor for asthma. *Ciba Found symp* 1997;206:244-57.

<sup>10</sup>Romeiu I, Trenga C. Diet and obstructive lung disease. *Epidemiologic Reviews* 2001;23:268-287.

<sup>11</sup>Miller MD, Marty MA. Impact of environmental chemicals on lung development. *Environ Health Perspect*. 2010 Aug;118(8):1155–64.

<sup>12</sup>Carlson SE, Werkman SH, Tolley EA: Effect of long-chain n-3 fatty acid supplementation on visual acuity and growth of preterm infants with and without bronchopulmonary dysplasia. *Am J Clin Nutr* 1996, 63:687-697

- 
- <sup>13</sup> Prescott SL, Calder PC. N-3 polyunsaturated fatty acids and allergic disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2004;7:123-9.
- <sup>14</sup> Valten M, Britt RD, Heyob KM, Tipple TE, Rogers LK. Maternal dietary docosahexaenoic acid supplementation attenuates fetal growth restriction and enhances pulmonary function in a newborn mouse model of perinatal inflammation. *J Nutr*. 2014 Mar;144(3):258-66. doi: 10.3945/jn.113.179259.
- <sup>15</sup> Rogers LK, et al. Maternal docosahexaenoic acid supplementation decreases lung inflammation in hyperoxia-exposed newborn mice. *J. Nutr*. 2011;141: 214–222.
- <sup>16</sup> Mukhopadhyay S, et al. Preferential distribution of long chain polyunsaturated fatty acids in phosphatidyl ethanolamine fraction of guinea pig alveolar apical membranes. *Prostaglandins LuekotEssent Fatty Acid*. 2000 Jun;62(6):341-8.
- <sup>17</sup> Imhoff-Kunsch B, et al. Prenatal Docosahexaenoic Acid Supplementation and Infant Morbidity: Randomized Controlled Trial. *Pediatrics* 2011;128: e505–e512.
- <sup>18</sup> Beydon N, Davis SD, Lombardi E, et al. American Thoracic Society/European Respiratory Society Working Group on Infant and Young Children Pulmonary Function Testing. An official American Thoracic Society/ European Respiratory Society statement: pulmonary function testing in preschool children. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175(12):1304-1345
- <sup>19</sup> Teper AM, Kofman CD, Colom AJ. Retos en la Función pulmonar: Función pulmonar en lactantes y niños preescolares. En: Gonzalez Pérez-Yarza E, Aldasoro Ruiz A, KortaMurua J, Mintegui Aramburu J, Sardón Prado O (Eds). *La función pulmonar en el niño: Principios y aplicaciones*. Madrid. Ergon; 2007; p. 107-114.
- <sup>20</sup> Landser FJ, et al. A new method to determine frequency characteristics of the respiratory system. *Journal of Applied Physiology* Published 1 July 1976 Vol. 41 no. 1, 101-106
- <sup>21</sup> Hall GL, et al. Respiratory function in healthy young children using forced oscillations. *Thorax* 2007;62:521-526.
- <sup>22</sup> Ramakrishnan, U.; Stein, A.D.; Parra-Cabrera, S.; Wang, M.; Imhoff-Kunsch, B.; Juárez-Márquez, S.; Rivera, J.; Martorell, R. Effects of docosahexaenoic acid supplementation during pregnancy on gestational age and size at birth: Randomized, double-blind, placebo-controlled trial in Mexico. *Food Nutr Bull* 2010, 31, S108-S116.
- <sup>23</sup> Dunstan JA, Mori TA, Barden A, Beilin LJ, Taylor AL, Holt PG, Prescott SL. Maternal fish oil supplementation in pregnancy reduces interleukin-13 levels in cord blood of infants at high risk of atopy. *Clin Exp Allergy* 2003;33:442-448.

---

<sup>24</sup>Dunstan JA, Mori TA, Barden A, et al. Fish oil supplementation in pregnancy modifies neonatal allergen-specific immune responses and clinical outcomes in infants at high risk of atopy: randomized, controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:1178-84.

<sup>25</sup>Dotterud CK, Storrø O, Simpson MR, Johnsen R, Øien T. The impact of pre- and postnatal exposures on allergy related diseases in childhood: a controlled multicentre intervention study in primary health care. *BMC Public Health*. 2013 Feb 8;13:123.

<sup>26</sup>Escamilla-Nuñez MC, Barraza-Villarreal A, Hernández-Cadena L, Navarro-Olivos E, Sly PD, Romieu I. Omega-3 fatty acid supplementation during pregnancy and respiratory symptoms in children. *Chest*. 2014 Aug;146(2):373-82.

<sup>27</sup> Ade CJ, Rosenkranz SK, Harms CA. The effects of short-term fish oil supplementation on pulmonary function and airway inflammation following a high-fat meal. *Eur J Appl Physiol*. 2014 Apr;114(4):675-82

<sup>28</sup> Hirayama F, et al. Dietary intake of isoflavones and polyunsaturated fatty acids associated with lung function, breathlessness and the prevalence of chronic obstructive pulmonary disease: possible protective effect of traditional Japanese diet. *Mol Nutr Res*. 2010 Jul;54(7):909-17

<sup>29</sup> Calder PC. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and inflammatory processes: nutrition or pharmacology? *Br J Clin Pharmacol*; 75:3.645–662

<sup>30</sup>Noakes PS, et al. Increased intake of oily fish in pregnancy: effects on neonatal immune responses and on clinical outcomes in infants at 6 months. *Am J Clin Nutr* 2012;95:395–404.

<sup>31</sup> Virtanen SM, Kaila M, Pekkanen J, et al. Early introduction of oats associated with decreased risk of persistent asthma and early introduction of fish with decreased risk of allergic rhinitis. *Br J Nutr*. 2010;103:266–73

<sup>32</sup>Furuhjelm C, Warstedt K, Larsson J, et al. Fish oil supplementation in pregnancy and lactation may decrease the risk of infant allergy. *Acta Paediatr*. 2009;98:1461–7.

<sup>33</sup> Stoney RM, et al. Maternal breast milk long-chain n-3 fatty acids are associated with increased risk of atopy in breastfed infants. *Clin Exp Allergy* 2004; 34:194-200.

<sup>34</sup>Stulnig TM. Immunomodulation by polyunsaturated fatty acids: mechanisms and effects. *Int Arch Allergy Immunol* 2003;132:310-321.

<sup>35</sup> INEGI. Principales causas de mortalidad infantil (1 a 4 años), Estado de Morelos 2012. Disponible en

---

<http://www.inegi.org.mx/est/contenidos/proyectos/registros/vitales/mortalidad/tabulados/ConsultaMortalidad.asp>

<sup>36</sup>Pinkerton KE, Joad JP. Influence of air pollution on respiratory health during Perinatal development. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology* (2006) 33, 269–272.

<sup>37</sup>De Blas M, et al. Simultaneous indoor and outdoor on-line hourly monitoring of atmospheric volatile organic compounds in an urban building. The role of inside and outside sources. *Science of the Total Environment* 426 (2012) 327–335

<sup>38</sup>Gordian ME, Stewart AW, Morris SS. Evaporative Gasoline Emissions and Asthma Symptoms. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2010, 7, 3051-3062.

<sup>39</sup>Symanski E, Stock HT, Grace Tee P, Chan W. Demographic, Residential, and Behavioral Determinants of Elevated Exposures to Benzene, Toluene, Ethylbenzene, and Xylenes Among the U.S. Population: Results from 1999–2000 NHANES. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*, 72: 903–912, 2009.

<sup>40</sup>Hulin M, Caillaud D, Annesi-Maesano I. Indoor air pollution and childhood asthma: variations between urban and rural areas. *Indoor Air* 2010; 20: 502–514.

<sup>41</sup>Topp R, et al. Indoor and outdoor air concentrations of BTEX and NO<sub>2</sub>: correlation of repeated measurements. *J. Environ Monit*, 2004, 6, 807–812.

<sup>42</sup>Stieb DM, Chen L, Eshoul M, Judek S. Ambient air pollution, birth weight and preterm birth: a systematic review and meta-analysis. *Environ Res.* 2012 Aug;117:100-11.

<sup>43</sup>Mishrav V, Dai X, Smith KR, Mika L. Maternal Exposure to Biomass Smoke and Reduced Birth Weight in Zimbabwe. *Ann Epidemiol* 2004;14:740–747.

<sup>44</sup>Turnovska TH, Marinov BI. The influence of air pollution during intrauterine development and early childhood on respiratory functions at later age. *Int. J. Hyg. Environ. Health* 212 (2009) 519 –532

<sup>45</sup>Latzin P, Rössli M, Huss A, Kuehni CE, Frey U. Air pollution during pregnancy and lung function in newborns: a birth cohort study. *Eur Respir J.* 2009 Mar;33(3):594-603.

<sup>46</sup>Esplugues A, et al. Outdoor, but not indoor, nitrogen dioxide exposure is associated with persistent cough during the first year of life. *Sci Total Environ.* 2011 Oct 15;409(22):4667-73.

- 
- <sup>47</sup> Backes CH, Nelin T, Gorr MW, Wold LE. Early life exposure to air pollution: how bad is it? *ToxicolLett.* 2013 Jan 10;216(1):47-53.
- <sup>48</sup> Håberg SE, Stigum H, Nystad W, Nafstad P. Effects of Pre- and Postnatal Exposure to Parental Smoking on Early Childhood Respiratory Health. *Am J Epidemiol.* 2007 Sep 15;166(6):679-86.
- <sup>49</sup> Selevan SG, Kimmel CA, Mendola P. Identifying critical windows of exposure for children's health. *Environ Health Perspect* 108(suppl3):451-455(2000).
- <sup>50</sup> Bukai, Koranteng S, Osornio-Vargas AR. The effects of air pollution on the health of children. *Paediatr Child Health* 2006;11(8):513-516.
- <sup>51</sup> Baiz N, et al. Maternal exposure to air pollution before and during pregnancy related to changes in newborn's cord blood lymphocyte subpopulations. The EDEN study cohort. *BMC Pregnancy and Childbirth* 2011, 11:87
- <sup>52</sup> Briggs DJ, et al. (1997): Mapping urban air pollution using GIS: a regression-based approach, *International Journal of Geographical Information Science*, 11:7, 699-718
- <sup>53</sup> Jerrett M, et al. A review and evaluation of intraurban air pollution exposure models. *Journal of Exposure Analysis and Environmental Epidemiology* (2005) 15, 185–204
- <sup>54</sup> Ryan PH, LeMasters GK. A Review of Land-use Regression Models for Characterizing Intraurban Air Pollution Exposure. *Inhal Toxicol.* 2007 ; 19(Suppl 1): 127–133.
- <sup>55</sup> Levy JI, L.K., Spengler JD, Yanagisawa Y, *Impact of residential nitrogen dioxide exposure on personal exposure: an international study.* *J Air Waste Manag Assoc.*, 1998. 48(6): p. 553-560.
- <sup>56</sup> INEGI. *Informacion nacional, por entidad federativa y municipios.* 2010 citado 2012; Disponible en: <http://www.inegi.org.mx/sistemas/mexicocifras/default.aspx?e=17>
- <sup>57</sup> ESRI. *ArcGis 10.* 2013 [cited 2012; Disponible en: <http://www.esri.com/software/arcgis/arcgis10>
- <sup>58</sup> Morales E, et al. Intrauterine and early postnatal exposure to outdoor air pollution and lung function at preschool age. *Thorax* 2015;70:64–73
- <sup>59</sup> Nicilai T, et al. Urban traffic and pollutant exposure related to respiratory outcomes and atopy in a large sample of children. *Eur Respir J* 2003; 21: 956–963.

---

<sup>60</sup> Kajekar R. Environmental factors and developmental outcomes in the lung. *Pharmacol Ther.* 2007 May;114(2):129-45.

<sup>61</sup> Rossner P, et al. Genetic, biochemical, and environmental factors associated with pregnancy outcomes in newborns from the Czech Republic. *Environ Health Perspect* 119:265–271 (2011).

<sup>62</sup> Jedrychowski W, et al. Estimated risk for altered fetal growth resulting from exposure to fine particles during pregnancy: an epidemiologic prospective cohort study in Poland. *Environ Health Perspect* 112:1398–1402 (2004).

<sup>63</sup> Oyarzún MG. Contaminación aérea y sus efectos en la salud. *Rev Chil Enf Respir* 2010; 26: 16-25.

<sup>64</sup> Proietti E, Rösli M, Frey U, Latzin P. Air pollution during pregnancy and neonatal outcome: a review. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv.* 2013 Feb;26(1):9-23.