

**INSTITUTO NACIONAL DE SALUD PÚBLICA
ESCUELA DE SALUD PÚBLICA DE MÉXICO**

**Mortalidad cardiovascular y cerebrovascular asociada
con exposición aguda a $PM_{2.5}$ en la Ciudad de México:
heterogeneidad espacial y temporal**

Tesis para obtener el grado de Doctor en Ciencias en Salud Ambiental

JAIME IVÁN GUTIÉRREZ AVILA

Generación 2014 – 2018

Director de tesis:

Dr. Stephen Joel Rothenberg Lorenz

Asesora:

Dra. Leonora Rojas Bracho

Dr. Horacio Riojas Rodríguez

Cuernavaca, Morelos

Agosto de 2018

Contenido

Resumen.....	3
Introducción	4
Marco Teórico	6
Enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares	6
Factores de riesgo cardiovascular y estimadores de riesgo asociados.....	8
Características del material particulado	12
Efectos de PM _{2.5} sobre la salud cardiovascular y cerebrovascular	14
Función concentración-respuesta para efectos cardiovasculares derivados de la exposición a PM _{2.5}	17
Heterogeneidad temporal y espacial de la mortalidad cardiovascular y cerebrovascular asociada a PM _{2.5}	21
Antecedentes	27
Características geográficas de la Ciudad de México	27
Características poblacionales y de salud de la Ciudad de México	29
Calidad del Aire en la Ciudad de México.....	33
Evidencia epidemiológica sobre mortalidad cardiovascular y cerebrovascular por exposición a PM _{2.5} en la Ciudad de México	38
Justificación	39
Preguntas de investigación	39
Hipótesis.....	40
Objetivos	40
Materiales y métodos	41
Plan de análisis estadístico.....	52
Análisis descriptivo	52
Modelaje estadístico	53
Limitaciones de los Estudios ecológicos.....	54
Consideraciones éticas	55
Resultados	55
Bibliografía	89

Resumen

La exposición diaria a partículas suspendidas con diámetro aerodinámico menor o igual a 2.5 micras ($PM_{2.5}$) se ha asociado con incrementos en la mortalidad cardiovascular y cerebrovascular aguda a nivel poblacional. Sin embargo, la evidencia sobre estas asociaciones para causas específicas de enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares es limitada en países en desarrollo, la región con la mayor carga de estas enfermedades. De igual manera, existe limitada evidencia sobre la forma de las funciones concentración-respuesta de estas asociaciones en países en desarrollo. En ciudades de Europa y Estados Unidos, se han registrado diferencias en la forma que siguen dichas funciones, cuyo conocimiento es instrumental para implementar y evaluar políticas en salud ambiental.

La mayoría de la evidencia epidemiológica sobre exposición aguda a $PM_{2.5}$ asociada con mortalidad diaria se ha basado en el uso de datos medidos en sitios de monitoreo a nivel del suelo. Generalmente se asigna la concentración promedio de $PM_{2.5}$ como exposición de toda la población, incluso en áreas metropolitanas extensas. Este enfoque puede no caracterizar los gradientes de toxicidad derivados de la exposición a $PM_{2.5}$ y los riesgos a la salud asociados a éstos. Poca evidencia se ha reportado con relación a si estas asociaciones permanecen constantes, o si están en función de los cambios en la concentración y toxicidad de las $PM_{2.5}$ en la atmósfera a través del tiempo.

Entre las posibles explicaciones acerca de la limitada evidencia de los efectos de la exposición aguda a $PM_{2.5}$ sobre mortalidad cardiovascular y cerebrovascular aguda en países en desarrollo está la falta de cobertura o monitoreo de $PM_{2.5}$. Por esta razón, la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha recomendado el uso de métodos emergentes para estimar la exposición a contaminantes atmosféricos como los basados en información satelital.

La Ciudad de México, considerada la más contaminada del mundo durante la década de 1990, ha mejorado su calidad del aire con diversos programas priorizando la salud pública, disminuyendo la concentración de ozono y partículas con diámetro aerodinámico menor o igual a 10 micras. Sin embargo, las $PM_{2.5}$ consideradas más peligrosas para la salud, comenzaron a monitorearse en 2003, por lo que la investigación epidemiológica relacionada con la exposición a éstas es escasa. Durante los últimos años la Ciudad de México también ha registrado un aumento en la tasa de enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares, las cuales están entre las cinco principales causas de muerte.

El presente trabajo describe los métodos y resultados de una investigación epidemiológica con diseño ecológico realizada con el fin de evaluar la presencia de heterogeneidad espacial en la exposición diaria a $PM_{2.5}$ asociada con mortalidad cardiovascular y cerebrovascular aguda al interior de la Ciudad de México. También se evaluaron la heterogeneidad temporal y presencia de no linealidades en las funciones concentración respuesta de estas asociaciones para toda la Ciudad de México durante el periodo 2004-2013. En ambos casos se utilizaron estimaciones diarias de $PM_{2.5}$ de un modelo con mediciones satelitales de profundidad óptica de aerosoles para estimar la exposición poblacional a $PM_{2.5}$.

Introducción

La contaminación atmosférica es actualmente el principal factor de riesgo a la salud de origen ambiental de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS). En 2012 aproximadamente 3.7 millones de muertes prematuras a nivel global se atribuyeron a la contaminación del aire en exteriores (1 de cada 8) [1]. El riesgo a la salud que representa la contaminación del aire es superado únicamente por los riesgos asociados con la hipertensión y la nutrición [2]. Las estimaciones de la OMS han revelado un vínculo más fuerte entre las muertes por enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares asociadas a la contaminación atmosférica (80% del total estimado en 2012). El resto de las muertes atribuidas a ésta se relacionaron con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), infecciones respiratorias agudas (14%) y cáncer de pulmón (6%) [1]. Cerca del 90% del total de estas muertes ocurrieron en países de ingresos bajos y medios entre los que se encuentra México [2].

En 2013 la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC) clasificó a la contaminación del aire (como mezcla) y al material particulado (de forma independiente) como carcinógenos del Grupo 1, convirtiéndose en los carcinógenos ambientales más extendidos. Los tipos de cáncer asociados con la contaminación del aire son: el cáncer de pulmón y el cáncer de vejiga [3]. En las zonas con niveles intermedios de contaminación atmosférica, el riesgo de desarrollar cáncer de pulmón asociado con esta exposición es similar al del tabaquismo pasivo, no obstante la población expuesta es mayor, principalmente en regiones densamente pobladas [4].

El material particulado es una mezcla compleja de sustancias orgánicas e inorgánicas sólidas y líquidas en suspensión en el aire, cuya composición y concentración puede variar en tiempo y espacio. Las partículas más perjudiciales para la salud son aquellas con diámetro aerodinámico menor o igual a 10 micras (PM_{10}) conocidas como la fracción inhalable, sin embargo la fracción respirable o fina, $PM_{2.5}$, contenida en las PM_{10} puede penetrar y alojarse en lo más profundo de los pulmones provocando daños mayores [5].

Entre las principales fuentes de emisión de las $PM_{2.5}$ se encuentran la quema de combustibles fósiles en instalaciones industriales, vehículos motorizados y generación de energía eléctrica, así como la quema de biomasa. Los componentes primarios de las $PM_{2.5}$ como es el caso del carbono elemental o carbono negro, son emitidos directamente a la atmósfera. Las $PM_{2.5}$ de origen secundario se forman en la atmósfera mediante la reacción de sus precursores gaseosos como los óxidos de nitrógeno (NO_x) y óxidos de azufre (SO_x), así como de compuestos orgánicos volátiles (COV).

De todos los contaminantes atmosféricos las $PM_{2.5}$ afectan a más personas que cualquier otro y de acuerdo con estimaciones del estudio de la Carga Global de la Enfermedad realizado por el Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME), en 2013 las $PM_{2.5}$ contribuyeron con el mayor número de muertes [6]. Las estimaciones del IHME para México en 2015 señalan que 28,991 (23,904 - 34,549) muertes estuvieron asociadas con

exposición a $PM_{2.5}$, de las cuales 18,261 (14,627-21,984) se atribuyeron a enfermedades cardiovasculares y 4,261 (3,054-5,605) a accidentes cerebrovasculares [7].

Con la finalidad de ampliar la cobertura geográfica de las estimaciones de la carga de enfermedad tanto la OMS como el IHME han utilizado nuevos métodos de exposición poblacional a contaminantes del aire mediante modelos basados en información satelital [6, 8-9]. El desarrollo creciente de estos modelos permite llevar a cabo estudios epidemiológicos en países de ingresos bajos y medios como México, que carecen de extensas redes de monitoreo atmosférico. Además, los modelos de exposición con resoluciones aún más finas a las utilizadas por la OMS y el IHME, hacen posible explorar los efectos a la salud asociados al gradiente espacial intra-urbano de las concentraciones de $PM_{2.5}$ en megaciudades [10].

Hasta hace algunos años se pensaba que los riesgos para diferentes causas de muerte relacionados con la exposición crónica a contaminantes del aire podían extrapolarse de forma lineal a partir de rangos de baja exposición, observados en estudios realizados en países desarrollados, hasta rangos más elevados, principalmente en países de ingresos bajos y medios. Sin embargo las extrapolaciones basadas en el supuesto de linealidad a rangos elevados de exposición producían estimaciones de riesgo inverosímiles por ser extremadamente altas. Actualmente la evidencia señala que para el caso de las enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares, existe una pendiente más pronunciada en los niveles inferiores de exposición que en los más elevados (forma supra-lineal), sin observarse un umbral de no efecto [2, 11].

En el caso de la exposición aguda a $PM_{2.5}$, los estudios realizados hasta ahora en Estados Unidos y Europa no han sido concluyentes respecto a la forma de esta función [12-13]. El conocer la forma de dicha función es útil para disminuir la incertidumbre de extrapolar estimaciones de riesgo de estudios epidemiológicos en sitios con niveles bajos de exposición a $PM_{2.5}$ a sitios con niveles de exposición elevados. Lo anterior resulta importante además para la formulación de políticas de protección a la salud a nivel poblacional, como el diseño de sistemas de alerta, estimaciones de carga de la enfermedad asociada con exposición a $PM_{2.5}$ y la evaluación de los costos y beneficios de contar con una mejor calidad del aire [12, 14].

Marco Teórico

Enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares

Las enfermedades cardiovasculares son un conjunto de trastornos que afectan al corazón y vasos sanguíneos, que actualmente son la principal causa de muerte en el mundo. La décima versión de la Clasificación Internacional de las enfermedades (CIE-10) incluye este grupo de enfermedades en su capítulo IX apartados I00-I99 como parte de las "Enfermedades del Sistema Circulatorio" [15]. Éstas afectan en mayor medida a la población de países de ingresos bajos y medios donde se producen más del 80% de las defunciones por estas causas. Se estima que en 2012 ocurrieron 17.5 millones de muertes relacionadas con estas causas (31% de todas las registradas en el mundo); 7.4 millones se debieron a cardiopatías isquémicas o coronarias, y 6.7 millones a accidentes cerebrovasculares [16]. En 2015 en México ocurrieron aproximadamente 99 mil muertes por enfermedades isquémicas del corazón y 40 mil por accidentes cerebrovasculares [17].

A nivel global de acuerdo con el Atlas de Prevención y Control de las Enfermedades Cardiovasculares de la OMS, la Federación Mundial del Corazón (WHF, por sus siglas en inglés) y la Organización Mundial del Accidente cerebrovascular (WSO, por sus siglas en inglés) [18] los principales tipos de éstas son:

Debidas a aterosclerosis

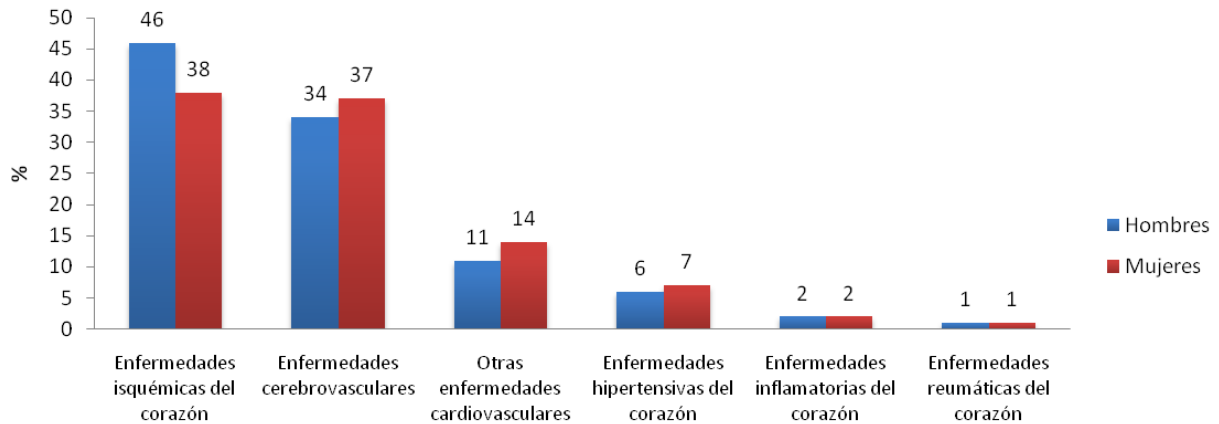
- Cardiopatía isquémica, isquemia cardíaca o enfermedad coronaria: enfermedades de los vasos sanguíneos que irrigan el miocardio
- Enfermedad cerebrovascular: enfermedad de los vasos sanguíneos que irrigan el cerebro
- Enfermedades de la aorta y arterias: arteriopatías periféricas, enfermedades de los vasos sanguíneos que irrigan los miembros superiores e inferiores.

Enfermedades cardiovasculares de otros tipos

- Cardiopatías congénitas: malformaciones del corazón desde el nacimiento
- Cardiopatía reumática: lesiones del miocardio y de las válvulas cardíacas debidas a la fiebre reumática causada por estreptococos
- Arritmias cardíacas

Dentro de las enfermedades cardiovasculares, las enfermedades isquémicas contribuyen con el mayor número de muertes tanto en ambos sexos, siendo 8% más frecuentes en hombres que en mujeres. En segundo lugar se encuentran las enfermedades cerebrovasculares en porcentaje de muertes por subgrupo, siendo un 3% mayor en mujeres que en hombres (gráfico 1) [18].

Gráfico 1. Porcentaje de muertes cardiovasculares por subgrupo y sexo a nivel mundial



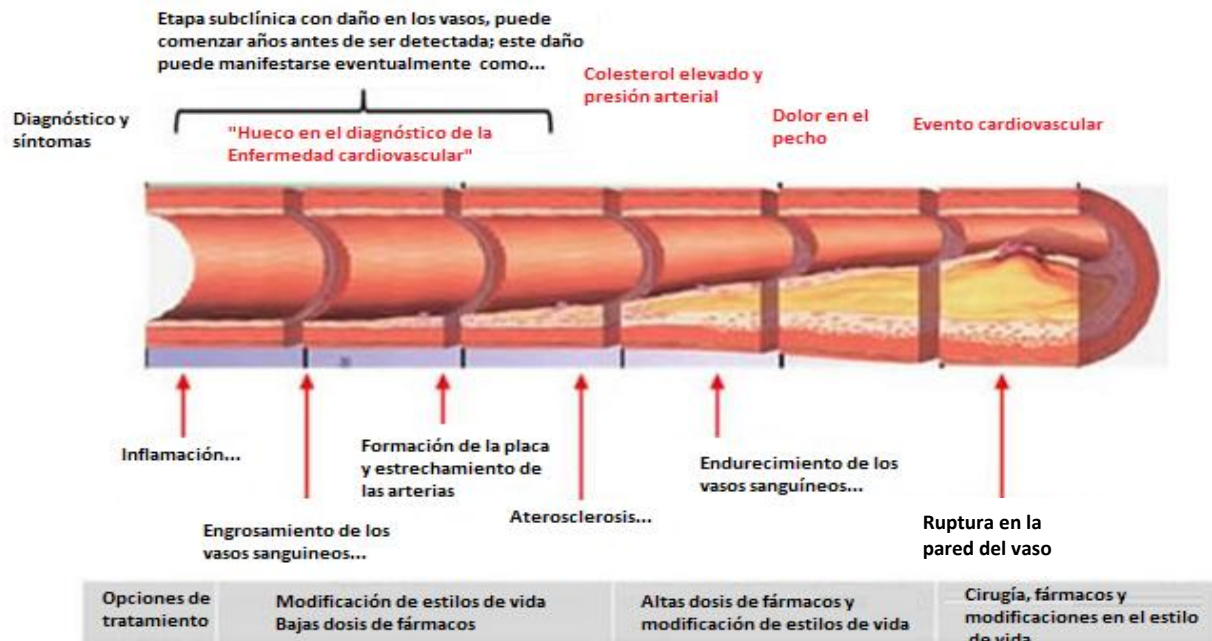
Fuente: Modificado de OMS (2011)

Los ataques cardíacos y accidentes cerebrovasculares suelen ser agudos y se deben principalmente a obstrucciones que impiden la circulación de la sangre y consecuentemente disminuyen su aporte de oxígeno hacia el corazón o cerebro (isquemias). La causa más frecuente de estas obstrucciones es la formación de depósitos de lípidos en las paredes de los vasos sanguíneos que irrigan estos órganos vitales. Además los accidentes cerebrovasculares también pueden deberse a rupturas de los vasos cerebrales que llevan a hemorragias. El principal procesos patológico que conduce a ataques al corazón (derivados de cardiopatías o isquemias coronarias) y accidentes cerebrovasculares de tipo isquémico es la aterosclerosis; ésta puede afectar a cualquiera de las arterias del cuerpo, incluidas las del corazón y cerebro, brazos, piernas, pelvis y riñones [18].

La aterosclerosis es un proceso inflamatorio que afecta a los vasos sanguíneos en todo el sistema cardiovascular. Cuando el endotelio de estos vasos se expone a niveles elevados de colesterol de baja densidad (LDL) y sustancias como los radicales libres, éste se vuelve permeable a linfocitos y monocitos que migran hacia las capas profundas de la pared del vaso sanguíneo. Partículas de colesterol LDL son atraídas al sitio y fagocitadas por los monocitos, que se transforman en macrófagos o células espumosas. Lo anterior da lugar a la formación de una capa fibrosa que consta de músculo liso y colágeno. Al mismo tiempo, los macrófagos que participan en esta reacción original comienzan a morir, resultando en la formación de un núcleo necrótico cubierto por una capa fibrosa. Dichas lesiones (o placas de ateroma) se agrandan a medida que las células y los lípidos se acumulan y la placa comienza a disminuir la luz del vaso. Cuando el proceso continúa, existe un adelgazamiento de la capa fibrosa acompañado por una fisura de la superficie endotelial de la placa que pueden romperse. Con la ruptura de la placa los fragmentos de lípidos y restos celulares se liberan quedando expuestos a agentes trombogénicos en la superficie

endotelial. Si dichos trombos son lo suficientemente grandes y un vaso sanguíneo se bloquea, el resultado es un ataque al corazón o accidente cerebrovascular isquémico (figura 1) [18].

Figura 1. Formación y ruptura de la placa de ateroma



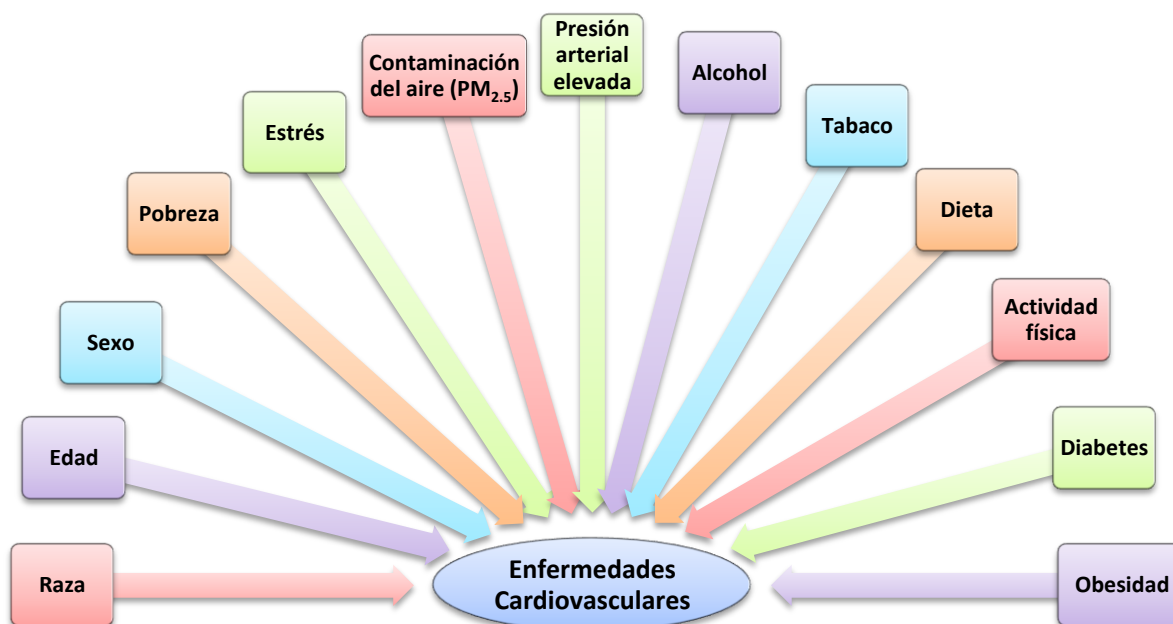
Factores de riesgo cardiovascular y estimadores de riesgo asociados

Existe amplia evidencia epidemiológica acerca de los factores de riesgo para el desarrollo, progresión y exacerbación de enfermedades cardiovasculares identificados en la literatura (figura 2). Entre los más importantes que llevan al desarrollo de cardiopatías isquémicas y accidentes cerebrovasculares vía aterosclerosis están la dieta inadecuada, la inactividad física, el tabaquismo y el consumo nocivo de alcohol, los cuales son considerados modificables [16]. Los efectos de la dieta inadecuada y de la inactividad física pueden manifestarse mediante aumentos de la presión arterial, glucosa y lípidos en la sangre, sobrepeso u obesidad que se consideran factores de riesgo metabólicos. Estos factores de riesgo intermediarios incrementan el riesgo de sufrir infartos al miocardio, accidentes cerebrovasculares, insuficiencia cardíaca y otras complicaciones cardiovasculares. Entre los factores de riesgo no modificables más importantes están la raza, sexo, edad y enfermedades congénitas [18].

Existen también determinantes subyacentes a las enfermedades cardiovasculares que actúan a niveles macro y que reflejan las principales fuerzas que rigen los cambios sociales, económicos y culturales como la globalización, la urbanización, el envejecimiento

de la población, la pobreza y el estrés [16, 18]. Por otro lado la contaminación del aire, particularmente la exposición tanto aguda como crónica a $PM_{2.5}$, es el principal factor de riesgo a la salud cardiovascular de origen ambiental.

Figura 2. Factores de riesgo para la salud cardiovascular y cerebrovascular



Fuente: Modificado de OMS, (2011) [18] e IMHE (2013) [17]

Los factores de riesgo antes mencionados, pueden coexistir en una misma persona y actuar de forma sinérgica para aumentar el riesgo total del individuo de desarrollar eventos vasculares agudos, como ataques cardíacos y accidentes cerebrovasculares. Es importante señalar que la exposición a cada factor de riesgo no tiene el mismo peso en términos cuantitativos, ya que cada uno contribuye con un porcentaje de riesgo promedio diferente.

Dado que existen diferentes factores de riesgo para la mortalidad cardiovascular, cuando se desea llevar a cabo intervenciones a nivel poblacional para disminuir el impacto de un determinado factor, por ejemplo aquellos derivados de la exposición a contaminantes del aire, resulta útil comparar estos impactos potenciales con los de otros factores conocidos. De esta forma los tomadores de decisiones deben considerar tanto la magnitud de los riesgos como el peso de la evidencia científica y proporción de los grupos expuestos. Poner los riesgos a la salud por exposición a contaminantes atmosféricos en el contexto de otros factores de riesgo cobra relevancia a medida que las políticas públicas que buscan mejorar la calidad ambiental se vuelven más estrictas (por ejemplo al establecer estándares de calidad del aire) [19].

En este sentido, diferentes riesgos relativos (RR) en estudios epidemiológicos han sido estimados y reportados para mortalidad cardiovascular asociada con exposiciones que actúan de forma crónica y aguda (cuadro 1).

Cuadro 1. Estimadores reportados para distintos factores de riesgo relacionados con mortalidad cardiovascular

Tipo de exposición	Factor de Riesgo	RR	IC 95%	
Exposición crónica	Diabetes	2.60	1.40	4.70
	Tabaquismo (mujeres)	2.50	2.34	2.66
	(hombres)	2.86	2.65	3.08
	Sedentarismo	1.90	1.36	2.66
	Herencia	1.72	1.68	1.77
	Actividad física	1.54	1.42	1.66
	Estado socioeconómico	1.47	1.14	1.91
	Obesidad/IMC	1.39	1.34	1.44
	Consumo de alcohol	1.33	1.25	1.43
	Hipertensión	1.28	1.16	1.41
	Estrés crónico	1.22	1.14	1.31
	Dieta	1.10	1.05	1.15
	PM _{2.5} (incremento anual de 10 µg/m ³)	1.11	1.05	1.16
	Actividad física o sexual	3.45	2.23	5.13
Exposición aguda	Episodio de ira	3.11	1.8	5.39
	Duelo	1.60	1.10	2.40
	Temperatura	1.01	1.008	1.016
	PM _{2.5} (incremento diario de 10 µg/m ³)	1.01	1.004	1.012

Fuente: Modificado de *Petito et. al* (2015) [19]

La mayoría de los estimadores reportados, se centran en los RR estimados a nivel individual para un factor de riesgo determinado o exposición. Este enfoque es útil para orientar decisiones personales que lleven a modificar el comportamiento y reducir riesgos individuales. El desarrollo de una perspectiva sobre los riesgos a la salud a nivel poblacional requiere la consideración de la proporción de individuos expuestos a cada factor de riesgo. En este sentido la exposición a contaminantes atmosféricos cobra relevancia en términos de su prevalencia, ya que la mayoría de población está expuesta a niveles considerados como no seguros (mayores a 10 µg/m³ para el promedio anual) por la OMS [20]. Por ejemplo el RR para mortalidad cardiovascular asociada con la exposición crónica a PM_{2.5} para el rango de exposición de 2 a ~30 µg/m³ reportado por el meta análisis de Hoek *et al.* 2013 [21] de 1.11 (95% IC: 1.05-1.16) es menor al RR de 1.28 (95% IC: 1.16-1.41) que representa la hipertensión a nivel individual. Sin embargo en zonas urbanas densamente pobladas, la mayoría de la población está expuesta a gradientes no seguros de PM_{2.5} [22]. Por ejemplo en Beijing, China y Deli, India, se han reportado

promedios anuales de $PM_{2.5}$ de $85 \mu\text{g}/\text{m}^3$ y $122 \mu\text{g}/\text{m}^3$ respectivamente [23]. En ciudades mexicanas las recomendaciones de calidad del aire de la OMS en 2014 fueron rebasadas casi tres veces en la Zona Metropolitana del Valle de México ($27 \mu\text{g}/\text{m}^3$) y Puebla ($29 \mu\text{g}/\text{m}^3$), y cuatro veces en Toluca ($39 \mu\text{g}/\text{m}^3$), tornándose un serio problema de salud pública [24].

A nivel poblacional la mayoría de las enfermedades cardiovasculares pueden prevenirse interviniendo sobre sus factores de riesgo modificables. En este sentido el diagnóstico y tratamiento temprano es fundamental, con esto gran parte de los eventos cardiovasculares podrían prevenirse [25]. Los efectos de los factores de riesgo modificables pueden manifestarse en forma de hipertensión arterial, hiperglucemia, dislipidemias, sobrepeso u obesidad. Éstos pueden evaluarse en centros de atención primaria y son indicadores del riesgo de sufrir ataques cardíacos, accidentes cerebrovasculares y otras complicaciones del sistema circulatorio [16]. Las políticas dirigidas a crear entornos saludables resultan esenciales para mejorar y mantener la salud cardiovascular [16, 25].

En una persona que no recibe atención médica, las enfermedades cardiovasculares seguirán su curso natural, con un desenlace probabilístico en relación con su progresión y produciendo un estado de salud inesperado. Cuando la enfermedad persiste, se vuelve crónica y puede conducir a la muerte prematura. Si se recibe atención médica, se alterará el curso del estado de salud previsto después del comienzo de la enfermedad. La magnitud de esta alteración, y si esta lleva a una mejoría o agravamiento, dependen de quienes suministren los servicios de salud; apego al tratamiento, la disponibilidad de recursos, el grado de desarrollo de la ciencia y tecnología de la medicina entre otros factores que influyen en la gravedad de la enfermedad y en la capacidad de recuperación del paciente [26].

Generalmente, los habitantes de países de ingresos bajos y medios tienen un menor acceso a servicios de salud y no se benefician de programas de atención primaria para la detección y el tratamiento temprano de enfermedades cardiovasculares. En este sentido, las enfermedades cardiovasculares contribuyen a la pobreza de las familias debido a los gastos generados por los tratamientos. Se estima que debido a la muerte prematura provocada por las enfermedades cardiovasculares y la diabetes, se pueden reducir el Producto Interno Bruto (PIB) de países con ingresos medios y bajos como México hasta en un 6.77% [16].

En 2013 los estados miembros de la OMS acordaron el "Plan de acción mundial para la prevención y el control de las enfermedades no transmisibles 2013-2020" [27] que tiene por objeto reducir para 2025 el número de muertes prematuras asociadas a las enfermedades no transmisibles en un 25%. Dos de sus metas se centran directamente en la prevención y el control de las enfermedades cardiovasculares. La primera meta está dirigida a reducir la prevalencia mundial de hipertensión a través de intervenciones dirigidas a toda la población centrándose particularmente en el consumo nocivo de alcohol, inactividad física, el sobrepeso, la obesidad y el consumo elevado de sal. La

segunda meta prevé el asesoramiento médico y tratamiento farmacológico por lo menos al 50% de las personas que lo necesitan. Ambas tienen la finalidad de prevenir ataques cardíacos y accidentes cerebrovasculares [16].

En México el aumento en la prevalencia de obesidad durante los últimos años pronostica mayor incidencia de enfermedades cardiovasculares y costos de salud más elevados [28]. Las prevalencias nacionales de sobrepeso, obesidad y diabetes actualmente rondan los 38.8%, 32.4% y 15.9%, respectivamente. Siendo la tasa de mortalidad por enfermedades cardiovasculares en México de 292 por 100 000 habitantes [29].

En general la calidad de la atención de los casos agudos de enfermedades cardiovasculares es la más baja de la OCDE. Dentro de los 30 días siguientes a la hospitalización por infarto agudo al miocardio el 27.2% de los pacientes no logra sobrevivir, esto es tres veces mayor que el promedio de la OCDE (7.9%). Con relación a accidentes cerebrovasculares isquémicos y hemorrágicos el porcentaje de personas que mueren en los 30 días siguientes es de 19.6% y 29.7% comparados con el 8.4% y 22.6% en promedio de la OCDE [29].

La OCDE ha señalado que México requiere fortalecer la atención primaria y de eventos agudos, para prestar servicios más eficaces de prevención, diagnóstico temprano, tratamiento y gestión de las enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares. Los países miembro de la OCDE han logrado reducir las tasas de mortalidad al asegurar a los pacientes un mejor acceso a la atención de casos agudos mediante su traslado oportuno, intervenciones médicas basadas en pruebas, instalaciones y cuidados de salud especializados de alta calidad [29].

Características del material particulado

El material particulado corresponde a una mezcla de sólidos y líquidos suspendidos en el aire que varían en composición y origen. Comúnmente se clasifican según su tamaño y su concentración en el aire se mide en microgramos por metro cúbico ($\mu\text{g}/\text{m}^3$). Del tamaño y la composición de las partículas dependerá su ingreso y depósito en el tracto respiratorio y sus efectos a la salud. Sus mayores constituyentes son carbono elemental, carbono orgánico, sulfatos (SO_4^{-2}), nitratos (NO_3^-), amonio (NH_4^+), metales y silicatos; asociados comúnmente con los combustibles fósiles que son una de sus principales fuentes [30-31].

Las PM_{10} corresponden a la fracción “inhalable” del total de partículas suspendidas en el aire y las $\text{PM}_{2.5}$ son la fracción de PM_{10} que engloba a todas aquellas partículas capaces de entrar en la región alveolar del pulmón conocidas como la fracción “respirable” o “fina”. Las $\text{PM}_{2.5}$ incluyen principalmente a las partículas producidas por la combustión de biomasa, quema de combustibles fósiles y el producto de la reacción atmosférica de sus precursores. Las $\text{PM}_{2.5}$ se originan más a partir de fuentes antropogénicas que las PM_{10} y

en general ambas fracciones son tóxicas debido a su tamaño, composición química, concentración, capacidad oxidativa y de intersticialización [32].

Las $PM_{2.5}$ incluyen componentes primarios y secundarios que tienen un gran conjunto de fuentes de emisión relacionadas con la combustión de combustibles fósiles (electricidad, industria y vehículos de motor, quema de vegetación y procesamiento de metales). Las $PM_{2.5}$ primarias se emiten directamente a la atmósfera e incluyen carbono elemental, también conocido como carbono negro, formado por la combustión incompleta de combustibles fósiles y biomasa. Las partículas finas secundarias se forman en la atmósfera por reacción, coagulación o nucleación de sus precursores de fase gaseosa como son los sulfatos y nitratos. Los sulfatos se forman a partir de emisiones de dióxido de azufre en centrales eléctricas e instalaciones industriales y los nitratos a partir de óxidos de nitrógeno liberados de centrales eléctricas, fuentes móviles y otras fuentes de combustión. Otros precursores de la $PM_{2.5}$ secundarias son los compuestos orgánicos volátiles (COV) que contienen carbono orgánico [33-35].

En 2012 el Health Effects Institute (HEI) reportó los resultados de una investigación acerca de los efectos sobre morbilidad y mortalidad de 52 componentes químicos hallados en las $PM_{2.5}$ en Estados Unidos. El HEI señaló que una interpretación causal de la relación entre los componentes químicos individuales de las $PM_{2.5}$ que fueron evaluados y sus efectos a la salud sería prematura y que se necesita más investigación sobre este tema. Se consideraron explicaciones alternativas sobre la variabilidad espacial de los riesgos asociados con la exposición a los distintos componentes de las $PM_{2.5}$, por ejemplo; diferencias poblacionales entre provincias y regiones relacionadas con el nivel socioeconómico, raza y el grado de urbanización (entre otras), sin descartar la posibilidad de los efectos de especies químicas no medidas o debajo del límite de detección de los equipos utilizados [31].

En México no existe una red de especiación química que registre los componentes del material particulado. Actualmente la Red Automática de Monitoreo Atmosférico de la Ciudad de México (RAMA) perteneciente al Sistema de Monitoreo Atmosférico de la Ciudad de México (SIMAT) cuenta con un supersitio en las inmediaciones del Instituto Mexicano del Petróleo con la infraestructura necesaria para llevar a cabo este tipo de análisis. Si bien en el pasado se han realizado estudios donde se ha caracterizado la composición del material particulado en esta zona. Por ejemplo, durante la campaña MILAGRO (Megacities Initiative: Local and Global Research Observations) realizada en la región norte de la Ciudad de México, del 1 al 31 de marzo de 2006, se investigó la composición química de las $PM_{2.5}$ y PM_{10} , su dispersión y procesos de transporte. Las especies químicas identificadas más abundantes para PM_{10} y $PM_{2.5}$ fueron: CE, CO, SO_4^{-2} , NO_3^- , NH_4^+ , Si, Fe y Ca. Aproximadamente el 52% y 30% de las $PM_{2.5}$ y PM_{10} respectivamente estuvieron compuestas por carbono. Las $PM_{2.5}$ constituyeron más del 50% de la masa de las PM_{10} . La fuente principal de las $PM_{2.5}$ se relacionó con las emisiones de escape de vehículos con una contribución del 42%, seguida por resuspensión de polvo 26%, aerosoles inorgánicos secundarios (sulfato de amonio y nitrato de amonio) con 11%,

emisiones industriales 10% y cocción de alimentos 10% [30]. Otros estudios previos en la Ciudad de México han encontrado resultados similares en la composición y origen de las $PM_{2.5}$ [36-37].

Efectos de $PM_{2.5}$ sobre la salud cardiovascular y cerebrovascular

Es importante reconocer que el desarrollo de las enfermedades cardiovasculares, como las ateroscleróticas, es generalmente una causa necesaria pero no suficiente de eventos cardiovasculares agudos potencialmente mortales. Estos eventos deben ser provocados por un factor adicional en algún momento, y por lo tanto son un proceso estocástico en la población. Esta es una de las varias razones por las que la contaminación del aire, especialmente la exposición a $PM_{2.5}$, es un problema de salud pública importante como factor de riesgo. La inhalación de partículas es un detonador de eventos cardiovasculares agudos que se producen en cuestión de horas o días después de la exposición. La calidad de la atención médica que se reciba tras un evento cardiovascular agudo puede determinar que un evento sea letal o no, y está en función de la disponibilidad y uso eficiente de los recursos materiales y humanos así como de la variabilidad en la práctica clínica en el diagnóstico y tratamiento [5].

Más allá de servir como un simple detonador, las partículas provocan numerosas respuestas biológicas adversas que aumentan el riesgo cardiovascular de forma crónica, después de meses o años de exposición [12].

En 2010 la Asociación Americana del Corazón (AHA) señaló a las $PM_{2.5}$ como el contaminante atmosférico más consistentemente asociado con efectos cardiovasculares, describiendo detalladamente la evidencia toxicológica y epidemiológica más relevante derivada de la exposición crónica y aguda a éstas. Entre sus conclusiones se incluyen las siguientes: *"la exposición aguda a material particulado (horas a semanas) puede desencadenar la mortalidad relacionada con enfermedades cardiovasculares preexistentes y otros eventos no fatales; la exposición crónica incrementa el riesgo de mortalidad cardiovascular y reduce la esperanza de vida; la disminución en los niveles de partículas se asocia con reducción en la mortalidad cardiovascular"* [5].

Las vías fisiopatológicas descritas por la AHA mediante las cuales las $PM_{2.5}$ producen efectos cardiovasculares agudos potencialmente mortales (figura 3), son las siguientes:

1. Estrés oxidativo e inflamación sistémicos

La evidencia existente señala que la inhalación de partículas induce estrés oxidativo e inflamación sistémica debido a una reacción en cadena por la liberación a la circulación de mediadores pro-oxidativos y pro-inflamatorios de los pulmones. Estos mediadores incluyen incremento en la expresión de citoquinas (IL-6, IL-1 β , TNF- α , interferón- γ e IL-8), incremento de proteínas reactantes de fase aguda (fibrinógeno y proteína C reactiva),

aumento de hormonas vasoactivas (endotelinas), y leucocitos activados en el torrente sanguíneo.

Las partículas inhaladas aumentan la producción de especies reactivas de oxígeno en las vías respiratorias y los alvéolos pulmonares y estimulan la reacción inflamatoria local en los pulmones. Los mediadores señalados pueden desencadenar reacciones cardiovasculares potencialmente fatales debido a que su presencia en el torrente sanguíneo produce un incremento en la coagulación y viscosidad sanguínea, disfunción endotelial y la progresión de la aterosclerosis; los cuales pueden provocar inestabilidad y ruptura placas e iniciar eventos isquémicos.

2. Desequilibrio del Sistema Nervioso Autónomo

Las partículas depositadas en el árbol pulmonar pueden alterar el equilibrio del sistema nervioso autónomo (SNA) ya sea directamente, mediante la estimulación de los reflejos neuronales en los receptores pulmonares o indirectamente mediante el estímulo producido por estrés oxidativo e inflamación sistémicos y su consecuente respuesta inflamatoria pulmonar, o una combinación de ambos. Las alteraciones en el tono autónomo pueden contribuir a la inestabilidad de la placa aterosclerótica preexistente mediante cambios vasculares o iniciar arritmias que pueden inducir a un evento cardíaco agudo. La exposición a partículas se ha vinculado con arritmias ventriculares, incremento del ritmo cardíaco, disminución de la variabilidad de la frecuencia cardíaca y aumento de la presión arterial.

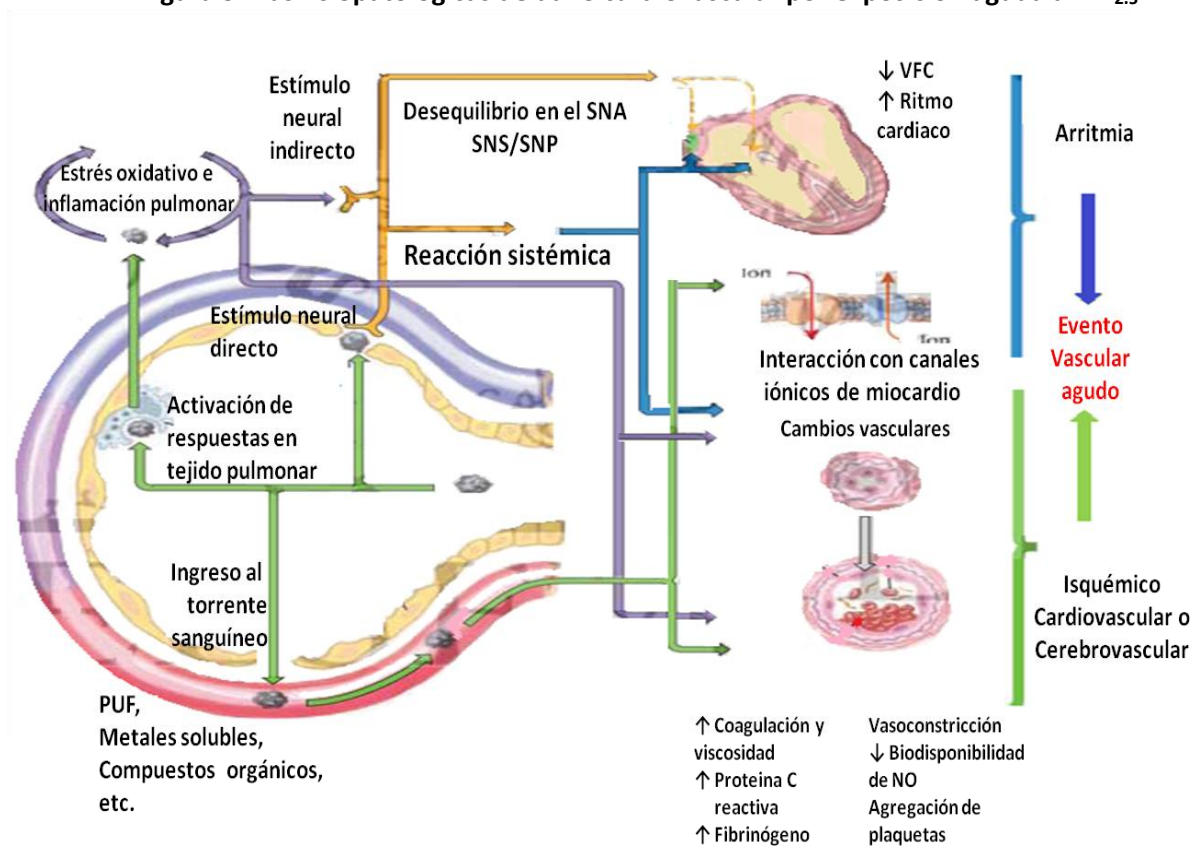
3. Componentes de las PM_{2.5} en el torrente sanguíneo

Las partículas ultra-finas (PUF, con diámetro aerodinámico menor a 0.1 µm) contenidas en las PM_{2.5} o sus constituyentes solubles pueden cruzar el epitelio pulmonar y entrar a la circulación e interactuar directamente con el sistema cardiovascular. La fracción ultra-fina puede llegar al músculo cardíaco e interactuar con los canales iónicos del miocardio, como los canales de calcio provocando arritmias. Por otro lado la fracción que circula en el torrente sanguíneo puede provocar inflamación y estrés oxidativo, afectar al endotelio vascular y placas ateroscleróticas coincidiendo con los mecanismos descritos en el inciso 1.

Las 3 vías mencionadas representan una simplificación de procesos biológicos complejos. Es posible que éstos no sean mutuamente excluyentes y que ocurran al mismo tiempo y probablemente muestren sinergias al provocar eventos cardiovasculares. Las vías que producen daños cardiovasculares son susceptibles de ser activadas a diferentes velocidades, por ejemplo los efectos cardiovasculares derivados del desequilibrio del SNA ocurren más rápido que los derivados de la inflamación sistémica y es probable que varíen en importancia al provocar efectos cardiovasculares de acuerdo con el periodo de desarrollo de la enfermedad en la cual ocurra la exposición [5].

Tanto las características químicas como el tamaño de las partículas inhaladas determinan la activación de las vías de daño cardiovascular. A diferencia de las PUF o algunos de sus componentes químicos, las partículas más grandes no son transportadas dentro de la circulación y por lo tanto son más propensas a requerir de vías intermedias que provoquen efectos fuera del pulmón. Las respuestas fisiológicas híper agudas que ocurren de minutos a horas después de la inhalación de $PM_{2.5}$ son mediadas principalmente por las vías 2 y 3, relacionadas con el desequilibrio del sistema nervioso autónomo y la presencia de componentes de las $PM_{2.5}$ en el torrente sanguíneo. Estas respuestas son los mecanismos dominantes responsables de la activación de los acontecimientos cardiovasculares agudos. Por otra parte, las consecuencias biológicas de la inflamación sistémica a través de la vía 1, estrés oxidativo e inflamación sistémicos, típicamente requieren períodos de tiempo más largos. Los efectos clínicamente significativos, se ponen de manifiesto principalmente en pacientes susceptibles, por ejemplo en pacientes con placas ateroscleróticas vulnerables (que puedan desarrollar síndrome coronario agudo o accidentes cerebrovasculares), miocardio vulnerable (sujetos proclives a arritmias) o circulación vulnerable (en el caso de pacientes con insuficiencia cardíaca en riesgo de sobrecarga circulatoria).

Figura 3. Vías fisiopatológicas de daño cardiovascular por exposición aguda a $PM_{2.5}$



Fuente: Modificado de Runge et al. 2010 [38]

Los mecanismos fisiopatológicos mediante los cuales las $PM_{2.5}$ inducen efectos cardiovasculares adversos, concretamente sobre la función vascular, estabilidad de la placa aterosclerótica y equilibrio hemostático así como cambios en la presión arterial [39-40], podrían también aumentar el riesgo de accidentes cerebrovasculares isquémicos y hemorrágicos. Sin embargo, la evidencia acerca de la asociación entre exposición aguda a $PM_{2.5}$ y mortalidad cerebrovascular ha sido más consistente para eventos cerebrovasculares isquémicos que para los de tipo hemorrágico [40-41].

Recientemente se ha reportado que la contaminación del aire es un importante contribuyente a la carga global de los accidente cerebrovasculares, principalmente en los países de bajos y medianos ingresos [41]. Por lo anterior reducir la exposición a la contaminación del aire debería ser una prioridad en estos países. En 2013 a nivel global el 29.2% (95% IC: 28.2-29.6) de la carga de accidentes cerebrovasculares se atribuyó a la contaminación atmosférica [42].

La mayoría de los estudios epidemiológicos sobre la asociación entre exposición a $PM_{2.5}$ y mortalidad cardiovascular y cerebrovascular han utilizado respectivamente las enfermedades clasificadas con los códigos I00-I99 y I60-I69 de la Clasificación Internacional de las Enfermedades en su décima versión (CIE-10), (cuadro 2).

Cuadro 2. Principales enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares asociadas con mortalidad por exposición aguda a $PM_{2.5}$

Causa de muerte	Grupos de edad	Clave CIE-10
Cardiovascular (todas)		I00-I99
• Enfermedades cardíacas isquémicas	Todas las edades, >65	I20-I25
• Enfermedad cardíaca pulmonar y enfermedades de la circulación pulmonar		I26-I28
Cerebrovascular (todas)	Todas las edades, >65	I60-I69
• Isquémicas		I63
• Hemorrágicas		I63-I62

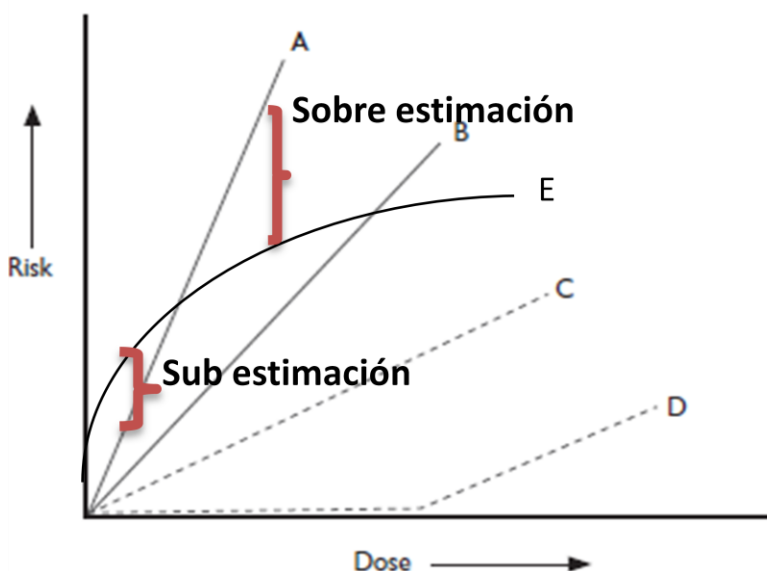
Función concentración-respuesta para efectos cardiovasculares derivados de la exposición a $PM_{2.5}$

En términos de salud pública la forma de la función concentración-respuesta para cualquier evento adverso a la salud relacionado con exposición a contaminantes atmosféricos, particularmente $PM_{2.5}$, es crucial y existe una creciente demanda para proporcionar las curvas que mejor caractericen esta relación. La evaluación de la forma de la función concentración-respuesta involucra tanto la desviación de la linealidad como la posible existencia de un umbral de no efecto o exposición segura [14].

Conocer la forma de la función concentración-respuesta, es uno de los principales insumos al realizar una Evaluación de Impactos a la Salud (EIS) [12]. La EIS está basada en la metodología de Evaluación de Riesgos, y es considerada un instrumento para asegurar que la toma de decisiones esté basada en evidencia. Sus resultados guían la asignación de recursos económicos ejercidos mediante la aplicación de políticas y acciones para la reducción de riesgos que sean costo-efectivos. Además, la forma de dicha función es importante para estimar los beneficios de esas mismas políticas [43].

Exista o no un umbral de exposición seguro por debajo del cual no se observen efectos adversos a la salud, la forma de esta función puede hacer grandes diferencias en la estimación de la mortalidad o morbilidad asociadas con la exposición ambiental a $PM_{2.5}$. Diferencias en la forma de la curva concentración-respuesta pueden conducir a la implementación de diferentes políticas. Como se observa en la figura 4, tanto la curva A como la B son lineales (sin umbral), sin embargo la A tiene una pendiente más pronunciada, indicando una mayor susceptibilidad poblacional. De manera similar la curva C tiene una pendiente mayor a D, sin embargo esta última sí presenta un umbral de no efecto. Finalmente la curva E, es no lineal sin umbral de exposición seguro, con una pendiente menos pronunciada en los rangos más elevados de exposición.

Figura 4. Formas en la función concentración respuesta por exposición a contaminantes del aire



Fuente. Modificado de Samet 2014 [14]

En este sentido, por ejemplo, los límites máximos permisibles de concentración para contaminantes atmosféricos están en función de proteger la salud poblacional con un margen de seguridad adecuado. Si se observa en la figura anterior, la curva concentración respuesta con umbral de no efecto representada por la línea D, nos lleva a pensar que un estándar o límite permisible por debajo de su punto de inflexión cumpliría con los

requisitos que impone la norma protegiendo la salud de la población. Por otro lado, si la forma de la función corresponde a la curva A o E, un estándar basado en la curva B o C no podría proteger adecuadamente a los grupos que se exponen en el rango más bajo de concentración [14]. Además cuando existe interés en evaluar políticas costo-efectivas dirigidas a la disminución en la concentración de $PM_{2.5}$, de asumir una forma lineal (A) cuando en realidad la función es de tipo no lineal (E), esto puede llevar a una subestimación o sobreestimación de beneficios que dependen del rango de exposición de interés a evaluar [44].

Tanto para los estudios de exposición aguda como para los de exposición crónica a $PM_{2.5}$ existe evidencia que sugiere la ausencia de un umbral por debajo del cual no se observan efectos adversos a la salud [11]. La mayoría de los estudios de exposición aguda a $PM_{2.5}$ han asumido funciones lineales para la asociación con mortalidad diaria, sin embargo aún existe incertidumbre acerca de esta forma [13, 45]. La capacidad de evaluar ambas características es factible para los estudios de efectos agudos de la contaminación atmosférica debido a su relativo bajo costo en función de la disponibilidad de información ambiental y de salud [12, 45-46].

Para el caso de la evaluación de la curva concentración-respuesta por exposición aguda a $PM_{2.5}$, la evidencia generada, principalmente en Estados Unidos (rango de exposición promedio diaria de 7 a $25 \mu g/m^3$) [47-48] y Europa (rango de exposición promedio diaria de 11 a $27.7 \mu g/m^3$) [49] señala una forma lineal a los niveles de contaminación observados en estas regiones y que es generalmente menor a los estimados en ciudades de países en desarrollo como la Ciudad de México con promedios diarios de hasta $90 \mu g/m^3$ [12, 45]. Sin embargo, las características (composición y concentración) de las partículas y los patrones de exposición, estado de salud y distribución de otros factores de riesgo de las poblaciones difieren considerablemente entre Europa y Estados Unidos y éstas a su vez difieren de las observadas en otras regiones del mundo con niveles de concentración más elevados, como en los países de ingresos medios y bajos como México [22].

La OMS actualmente recomienda la estimación de funciones concentración-respuesta a partir de riesgos calculados mediante rezagos distribuidos en el tiempo. Estas funciones captan el impacto de varios días de exposición sobre la mortalidad, y por lo tanto proporcionan estimaciones más precisas que los efectos derivados de las funciones basadas en un solo día de exposición [12].

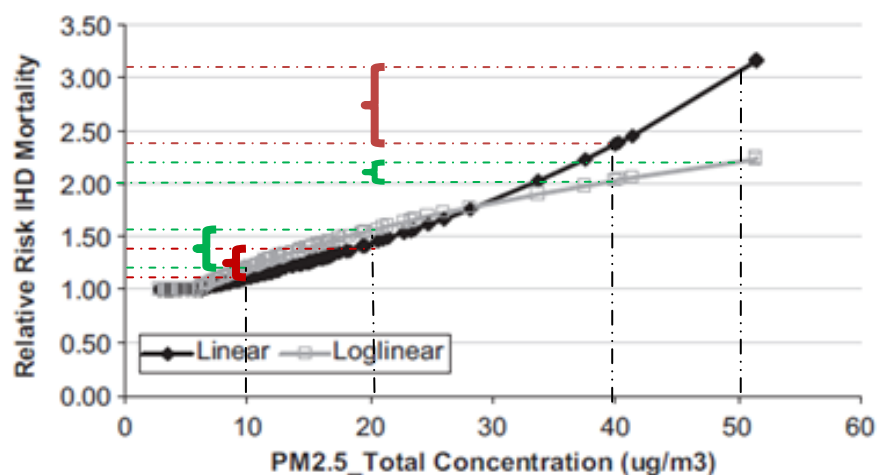
Entre las conclusiones de la *"Evaluación de la Ciencia Integrada para los efectos sobre la salud del material particulado"* (ISA, por sus siglas en inglés) de la Agencia de Protección Ambiental de Estados Unidos (EPA), se menciona que *"existe evidencia sobre las diferencias en la forma de la función concentración-respuesta entre regiones geográficas debido a la heterogeneidad reportada en las estimaciones entre ciudades para la mortalidad por exposición aguda a partículas"* [13, 50].

Para el caso de las investigaciones de exposición crónica a $PM_{2.5}$, anteriormente se han utilizado en las estimaciones de la carga de la enfermedad los resultados de estudios de cohorte llevados a cabo principalmente en Estados Unidos y Europa con datos de ciudades con promedios anuales de $PM_{2.5}$ alrededor de $20 \mu g/m^3$ [51-52]. No obstante en sitios con niveles de exposición por arriba del mencionado existe incertidumbre acerca de la forma que sigue la función concentración-respuesta de esta asociación [11]. Si bien, existen sugerencias de una pendiente más pronunciada en los rangos inferiores de concentración que a niveles mayores (forma supra-lineal) [11, 53]. Por ejemplo, en el análisis extendido de la cohorte de mortalidad cardiorespiratoria de la Sociedad Americana del Cáncer (ACS, por sus siglas en inglés), el logaritmo de $PM_{2.5}$ representó el riesgo de mortalidad para las causas examinadas ligeramente mejor que la función lineal. La función logarítmica predijo mayores riesgos a bajas concentraciones que el modelo lineal. Se observó, que el RR promedio para mortalidad por todas las causas por incremento de $10 \mu g/m^3$ considerando la forma lineal era de 1.08 (IC del 95%: 1.04 a 1.12) para todo el rango de exposición. Sin embargo, al considerar una relación no lineal (logarítmica), los RR estimados fueron de 1.13 (IC del 95%: 1.08-1.18) por aumento de $10 \mu g/m^3$ en el rango más bajo de exposición de 5 a $15 \mu g/m^3$ y de 1.08 (IC del 95%: 1.05-1.11) para el rango mayor de 10 a $20 \mu g/m^3$ [51].

Para el estudio de la Carga Global de la Enfermedad de 2010, llevado a cabo por el IHME, Burnett et al. desarrollaron una "Función Integrada de Riesgos" para la exposición crónica a $PM_{2.5}$ asociada con diversas causas de mortalidad como: enfermedades isquémicas del corazón, enfermedades cerebrovasculares, cáncer de pulmón y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)]. Dicha función permite comparar y extrapolar a sitios donde no se cuenta con información epidemiológica, los riesgos derivados de la exposición crónica a $PM_{2.5}$ considerando sólo su masa, a partir de diferentes fuentes de emisión de partículas como: contaminación ambiental, contaminación intramuros, tabaquismo activo y pasivo. En este estudio la función concentración-respuesta mostró una forma supra-lineal para las enfermedades isquémicas y cerebrovasculares, no así para EPOC y cáncer de pulmón [11].

En la figura 5 se muestra un ejemplo que compara la forma lineal contra la no lineal (log lineal) y la diferencia en los riesgos de mortalidad por enfermedad isquémica asociados a la disminución de $10 \mu g/m^3$ en dos diferentes rangos de exposición [44]. Se observa que los beneficios al reducir la concentración de $PM_{2.5}$ en los rangos de exposición más elevados, son menores en comparación con los que se obtendrían al reducir esa misma concentración en el rango más bajo de exposición de acuerdo con el modelo no lineal. Lo anterior implica que los beneficios en salud más significativos por unidad de reducción en la exposición poblacional a $PM_{2.5}$ se observarían en los rangos de exposición menores.

**Figura 5. Comparación de dos funciones concentración-respuesta
asumiendo linealidad y no linealidad**



Fuente: Modificado de Evans et al. (2012)

Heterogeneidad temporal y espacial de la mortalidad cardiovascular y cerebrovascular asociada a PM_{2.5}

En epidemiología, la variabilidad o heterogeneidad que puede existir en una asociación estadística puede ser producto del azar o reflejar diferencias verdaderas en el efecto a la salud de una exposición. En los estudios que evalúan el impacto de la contaminación del aire sobre la salud, las características diferentes de los sitios de estudio, tales como la composición y niveles de contaminación en exteriores, la calidad del aire en interiores, los patrones climáticos, las características basales de salud de las poblaciones, la distribución de otros factores de riesgo, etc., pueden afectar la magnitud de los efectos [54].

Los impactos de la exposición a PM_{2.5} sobre mortalidad se han abordado en epidemiología principalmente mediante dos tipos de estudios: los de tipo ecológico y los de cohorte. Los estudios ecológicos se distinguen de otros diseños en su unidad de análisis, ya que se caracterizan por estudiar grupos de individuos o poblaciones, a diferencia del resto de estudios que se enfocan en individuos. Comúnmente las unidades de observación son diferentes áreas geográficas o diferentes periodos de tiempo en una misma área, a partir de las cuales se compara la presencia de ciertas enfermedades y exposiciones grupales de interés. Los estudios ecológicos realizados en diversas áreas geográficas permiten la evaluación de múltiples niveles de exposición a un determinado factor de riesgo[55].

A nivel mundial se han realizado estudios ecológicos con análisis de series temporales para evaluar la exposición aguda a PM_{2.5} asociada con mortalidad cardiovascular. Estas investigaciones se han realizado principalmente en Estados Unidos, Europa y recientemente en países asiáticos, reportándose que por cada aumento de 10 µg/m³ de

PM_{2.5} el incremento en mortalidad cardiovascular varía en un rango de 0.3% (IC 95%: -0.5, 1) [56] a 11.5% (IC 95%: 2.8, 20.9) [57] (cuadro 3).

Para el caso de la exposición aguda a PM_{2.5} asociada con mortalidad cerebrovascular también se han reportado asociaciones significativas (cuadro 4). La evidencia para accidentes cerebrovasculares isquémicos ha sido más consistente que para los de tipo hemorrágico [58]. El rango reportado de esta asociación se encuentra entre 0.98% (IC 95%: -0.90, 2.89) y 1.85% (IC 95%: 0.74, 2.97) por incremento de 10 µg/m³ [59-60]. En personas con diabetes mellitus se han reportado incrementos de hasta 11% (IC 95%: 1, 22) en la mortalidad cerebrovascular diaria [61].

La evidencia generada a partir de estudios de exposición crónica a PM_{2.5}, generalmente muestra incrementos en el riesgo de mortalidad cardiovascular mayores en comparación con los reportados en estudios de exposición aguda. Una explicación posible es que los estudios de cohorte tienen la capacidad de capturar durante más tiempo (meses o años), las exposiciones repetidas a PM_{2.5} aumentando el riesgo de eventos cardiovasculares súbitos en personas susceptibles [5].

Por otro lado, como se señaló anteriormente, la evidencia de los efectos a la salud de la contaminación atmosférica en estudios observacionales relaciona los cambios en indicadores de salud con cambios en la exposición a contaminantes del aire en diferentes regiones y periodos de tiempo [62]. De acuerdo con el HEI estos estudios pueden permitir la estimación de los impactos derivados de intervenciones vistas en términos generales como cualquier cambio intencional (como un programa o regulación del estado) o no intencional (como una huelga laboral en una instalación industrial) que afecta la concentración, emisión y exposición por parte de la población a contaminantes atmosféricos [62-63]. En este sentido, la evaluación de los posibles beneficios a la salud atribuibles a las regulaciones implementadas para mejorar la calidad del aire es conocida como "Investigación de rendición de cuentas" y es un componente necesario de las políticas gubernamentales y de seguimiento en términos de investigación en salud ambiental que va en aumento [62]. Con base en la evidencia actual sobre cuál de las fracciones del material particulado en la atmósfera debe ser objeto principal para la evaluación de mejoras en la salud poblacional, la OMS ha señalado a las PM_{2.5} [62-63].

Un enfoque para estimar cuantitativamente las posibles mejoras a la salud derivadas de la disminución en los niveles de contaminación por PM_{2.5}, consiste en explorar si los riesgos estimados para mortalidad a partir de los estudios de series de tiempo han disminuido con el paso de los años, equivalente a observar si existe heterogeneidad o variabilidad en esta asociación en el tiempo. Esta afirmación en un contexto de análisis de series de tiempo puede explorarse con el supuesto de ergodicidad, el cual afirma que los riesgos a la salud en cada periodo que integra la serie completa es igual al riesgo que se observaría para la serie completa [64]. Aunque los resultados de este tipo de estudios no proporcionan evidencia directa acerca de si la disminución en los niveles de contaminación han derivado en beneficios a la salud, sí pueden dar respuesta a si la asociación entre exposición a PM_{2.5} y mortalidad ha disminuido durante un periodo en el

que se han establecido programas de control que pudieran haber cambiado los niveles y toxicidad de la contaminación por $PM_{2.5}$ en la atmósfera.

En estudios de seguimiento acerca de la asociación entre exposición crónica a $PM_{2.5}$ y mortalidad llevados a cabo en Estados Unidos, como el de las Seis Ciudades de Harvard [65], se han observado disminuciones en las asociaciones entre exposición a $PM_{2.5}$ y mortalidad total (RR= 0.97 (IC 95%: 0.70–1.35)) y cardiovascular (RR= 0.94 (IC 95%: 0.58–1.53)) por incremento de $10 \mu g/m^3$, al comparar los periodos de 1974–1989 y 1990–1998, con promedios de exposición equivalentes a 18.5 y $14.8 \mu g/m^3$ respectivamente. Cuando se modeló la diferencia entre los niveles de $PM_{2.5}$ observada entre el periodo 1980–1985 y el periodo 1990–1998, para los cuales se contaba con información de monitoreo en todas las ciudades del estudio, se observaron disminuciones aún mayores para mortalidad total RR= 0.73 (IC 95%: 0.57–0.95) y mortalidad cardiovascular RR=0.69 (IC 95%: 0.46–1.01) [66]. Se ha relacionado además la disminución en los niveles de exposición crónica (disminución de $10 \mu g/m^3$) a $PM_{2.5}$ con incrementos en la esperanza de vida (0.61 ± 0.20 años) en Estados Unidos para el periodo de 1980 a 2000 [67].

Por otro lado los análisis dirigidos a comparar las diferencias en la asociación entre zonas geográficas (con diferentes niveles de concentración de $PM_{2.5}$) pueden ayudar a identificar fuentes de heterogeneidad espacial relevantes para mejorar la salud de grupos poblacionales expuestos de forma desigual a $PM_{2.5}$ [63, 68]. En general, es común utilizar las mediciones de una o pocas estaciones de monitoreo atmosférico cuyas concentraciones se promedian y utilizan como aproximaciones de la exposición en extensas zonas urbanas. Sin embargo se ha señalado que este abordaje puede no caracterizar con precisión las complejidades espaciales de la presencia de partículas en grandes zonas metropolitanas [69-70]. Actualmente, existe limitada información sobre la heterogeneidad espacial y temporal de los riesgos cardiovasculares a la salud a escala sub-urbana derivados de la exposición aguda a $PM_{2.5}$.

Cuadro 3. Estudios epidemiológicos sobre mortalidad cardiovascular y exposición aguda a PM_{2.5}

Estudio	Resultado	Promedio diario (µg/m ³)	Ajuste por	Efecto estimado (IC: 95%) Por incremento de 10 µg/m ³ de PM _{2.5}
Samoli et al. 2014 [59] 10 ciudades mediterráneas (2001-2010)	Mortalidad cardiovascular y causas específicas	13.6-27.7 (medianas)	Estación del año Día de la semana, temperatura	1.41% (0.30 – 2.54) lag 0-5 2.39% (-0.39 – 5.24) arritmias lag 0-5
Tsai et al. 2014[71] Taipei (2006 - 2008)	Mortalidad Cardiovascular	30.65	Estación del año Día de la semana, temperatura	8.1% (2.31 – 15.1) lag2
Dai et al. 2014 [48] 75 ciudades EE. UU. (2000-2006)	Mortalidad Cardiovascular y causas específicas	13.3	Estación del año Día de la semana, temperatura	1.03% (0.65 – 1.41)lag 0-1 1.22% (0.62 – 1.82) lag 0-1 Inf. Mioc.
Atkinson et al. 2014[60] 41 estudios (Meta análisis)	Mortalidad Cardiovascular	No se especifica	Estación del año Día de la semana, temperatura	0.84% (0.41% – 1.28%)
Janssen et. al 2013 [72] Holanda (2008-2009)	Mortalidad Cardiovascular	16.3	Estación del año Día de la semana, temperatura	1.8 % (0.5 – 3.1) lag 0-6
Shang et al. 2013 5 ciudades Chinas (7 estudios) (2004-2008)	Mortalidad Cardiovascular	56.4 - 177	No se especifica	0.44% (0.33 – 0.54) lag 0
Valdés et al. 2012[73] Santiago (1998-2007)	Mortalidad Cardiovascular	34	Estación del año Día de la semana, temperatura	1.33% (0.87 – 1.78)lag 0-1
Garrett et al. 2011)[74] Lisboa Portugal (2004-2006)	Mortalidad Cardiovascular	14.7	Estación del año Día de la semana, temperatura	>65 años 2.39% (1.29 – 3.50) lag 0
Mustafic et al. 2012[75] 13 estudios (Meta análisis)	Infarto al miocardio	No se especifica	Estación del año Día de la semana, temperatura	2.5% (1.5 – 3.6) lag 1
Zanobetti & Schwartz, 2009 [47] Estudio Nacional EE.UU. 112 ciudades (1999-2005)	Mortalidad cardiovascular y causas específicas	13.2	Estación del año Día de la semana, temperatura	0.85% (0.46 – 1.24) lag 0-1 1.18% (0.48 – 1.89) lag 0-1 Inf. Mioc.
Wilson et al., 2007 [57] Phoenix, Az (1995-1997)	Mortalidad cardiovascular	13	Estación del año Día de la semana, temperatura	11.5% (2.8 – 20.9) Promedio Móvil de 6 días
Franklin et al. 2007	Mortalidad	15.6	Estación del año	0.94% (-0.14 – 2.02) lag 1

[76] 27 ciudades de EE. UU. (1997-2002)	cardiovascular		Día de la semana, temperatura	
Ostro et al. 2005 [56] 9 condados de California (1999-2002)	Mortalidad cardiovascular	18.3	Estación del año Día de la semana, temperatura	0.6% (0.0 – 1.1) lag 0-1

Cuadro 4. Estudios epidemiológicos sobre mortalidad cerebrovascular y exposición aguda a PM_{2.5}

Estudio	Resultado	Promedio diario (µg/m ³)	Ajuste por	Efecto estimado (IC: 95%) Por incremento de 10 µg/m ³ de PM _{2.5}
Shah et al. 2015[41] Meta análisis (1999-2013)	Mortalidad Cerebro-vascular Isquémico Hemorrágico	5.8–34.3	Estación del año Día de la semana, temperatura	1.2% (1.1 – 1.2) 1.0 % (0.8 – 1.1) 0.4 % (-2.2 – 2.9)
Samoli et al. 2014 10 ciudades mediterráneas (2001-2010)	Mortalidad Cerebro-vascular	13.6 – 27.7 (medianas)	Estación del año Día de la semana, temperatura	0.78% (–0.86, 2.45) lag 0-5
Atkinson et al. 2014[60] 41 estudios (Meta análisis)	Mortalidad Cerebrovascular	No se especifica	Estación del año Día de la semana, temperatura	1.85% (0.74 – 2.97)
Valdés et al. 2012 [73] Santiago (1998-2007)	Mortalidad Cerebrovascular	34	Estación del año Día de la semana, temperatura	1.13% (0.36 – 1.90) lag 0-1
Yorifuji et. al 2011 [58] Tokio (2003-2008)	Hemorragia subaracnoidea Hemorragia Intracerebral Isquémica	21.6	Temperatura, humedad relativa, presión, día de la semana y festivos	4.4% (0.0 – 9.0) lag 0-2 -0.8% (-0.036–2.1) lag 0-2 0.5% (-1.4 – 2.5) lag 0-2
Zanobetti & Schwartz, 2009 [47] Estudio Nacional EE.UU. 112 ciudades (1999-2005)	Mortalidad Cerebrovascular	13.2	Estación del año Día de la semana, temperatura	1.78% (0.96 – 2.62) lag 0-1
Franklin et al. (2007) [76] 27 ciudades de EE. UU. (1997-2002)	Mortalidad Cerebrovascular	15.6	Estación del año Día de la semana, temperatura	1.03% (0.02 – 2.04) lag 1

Los resultados de una serie de investigaciones realizadas por el HEI en el territorio estadounidense sobre los efectos en mortalidad y morbilidad de las especies químicas que forman las $PM_{2.5}$, concluyó que su composición química explica sólo en parte la heterogeneidad de las estimaciones observadas entre ciudades. De acuerdo con los autores, uno de los factores que podrían estar relacionados con estos resultados es la diferencia espacial de los niveles de contaminación por $PM_{2.5}$ al interior de las ciudades [31]. Estos resultados fueron similares a lo reportado en el análisis de seguimiento del estudio de la Sociedad Americana del Cáncer sobre mortalidad ligada a partículas en Estados Unidos, basándose únicamente en su masa. Los resultados de este último estudio sugieren que los efectos crónicos a la salud asociados con gradientes intra-urbanos en la exposición a $PM_{2.5}$ podrían ser aún mayores al interior de una zona metropolitana, que las asociaciones reportadas entre zonas metropolitanas [51].

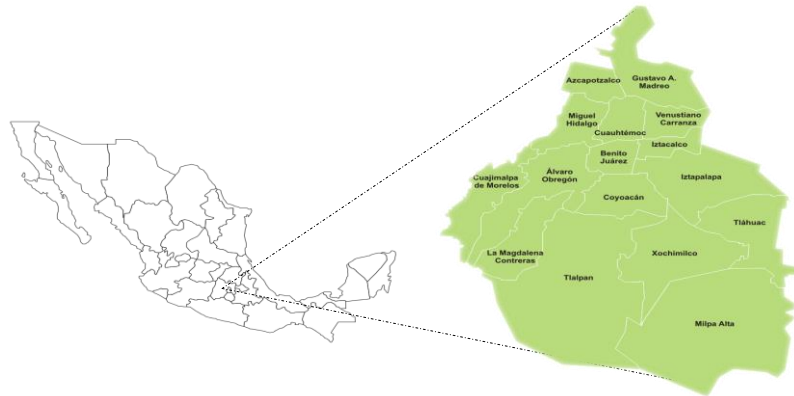
El desarrollo de modelos para evaluar la exposición a contaminantes atmosféricos a escala intra-urbana ha sido identificado como un área prioritaria de investigación [77]. La Asociación Americana del Corazón ha recomendado investigar las implicaciones para la salud cardiovascular derivadas de las diferencias en la composición y concentración de las partículas al interior de las ciudades [5]. De acuerdo con la OMS entre las necesidades críticas de información relacionados con la evaluación de la exposición y el monitoreo de las partículas se encuentran: el desarrollo de estudios más amplios y específicos que cubran simultáneamente una serie de ciudades, regiones y periodos de estudio para obtener resultados más robustos. Además el uso de nuevos datos derivados de métodos emergentes para estimar la exposición a contaminantes del aire, como los modelos de dispersión de contaminantes o basados a partir de datos satélites [12].

Antecedentes

Características geográficas de la Ciudad de México

La Ciudad de México es la capital del país y una de las 32 entidades federativas que integran la los Estados Unidos Mexicanos. Se encuentra ubicada en el Valle de México, en el centro del país. Su población es de alrededor de 9 millones de habitantes, siendo una de las zonas urbanas más grandes del mundo, tanto por población como por extensión territorial. Está rodeada por los Estados de México y Morelos. Tiene una superficie de 1 495 Km² y está dividida en 16 unidades administrativas denominadas delegaciones (figura 6).

Figura 6. Ubicación geográfica de la Ciudad de México y sus 16 delegaciones



La Ciudad de México se encuentra a 2240 metros sobre el nivel del mar (msnm) y se localiza en la provincia geológica de Lagos y Volcanes del Anáhuac. Tiene como límite norte a la Sierra de Guadalupe del que forma parte el cerro del Tepeyac. En el centro oriente se localiza la sierra de Santa Catarina, una cadena de volcanes apagados cuyo punto más alto es el volcán de Guadalupe o El Borrego a 2780 msnm. La superficie de la Ciudad de México es en su mayoría plana y sobre ésta se asienta la mayor parte de la población. En el poniente de la ciudad el cerro de Chapultepec marca el inicio de la serranía que rodea a la ciudad desde el oeste hasta el sureste, y separa al Valle de México de los valles de Toluca y de Morelos. La sierra de las Cruces es parte de ese sistema en el que se encuentra el volcán Ajusco, la cumbre más elevada de la Ciudad a 3930 msnm. Esta cadena montañosa pertenece al Eje Neovolcánico y también recibe el nombre de sierra de Ajusco-Chichinauhtzin. La serranía del Ajusco aloja valles de tierra fría como son Parres, en Tlalpan y el valle de Milpa Alta.

Parte del territorio la Ciudad de México fue ocupado por el sistema de lagos de la cuenca de México, que tuvo desagüe natural al río Balsas. A la Ciudad de México corresponden el oeste del lago de Texcoco, el lago de Xochimilco y la mitad occidental del lago de Chalco.

La Ciudad de México posee climas que van del templado al frío húmedo y tundra alpina en las partes más altas de las sierras del sur. La zona urbana presenta un clima templado lluvioso, con temperatura promedio de 16.6 °C, con temperaturas máximas superiores a 28° C. Las temperaturas pueden llegar alrededor de los 0° C en la ciudad y pueden hasta -5 °C en zonas boscosas. Comúnmente se identifican tres estaciones climáticas en la Ciudad de México: la seca cálida que comprende los meses de marzo a mayo, húmeda de junio a octubre y seca fría, de noviembre a febrero. El patrón de lluvias en la Ciudad de México hace que se presenten con mayor abundancia a mayor altitud y en las partes bajas cercanas al lago de Texcoco con menor frecuencia. La zona norte de Iztapalapa, el territorio de Iztacalco y Venustiano Carranza así como el oriente de Gustavo A. Madero integran la región más seca y templada.

Debido al crecimiento demográfico de la Ciudad de México, desde la década de 1970 los municipios aledaños del Estado de México quedaron conurbados a la zona urbana de la Ciudad. En 1990 se definió que la Zona Metropolitana del Valle de México (ZMVM) abarcaba las dieciséis delegaciones del entonces Distrito Federal más treinta y ocho municipios del Estado de México. La más reciente definición delimita a la ZMVM como el área urbana formada por, 59 municipios conurbados del Estado de México, un municipio del Estado de Hidalgo y las 16 delegaciones de la Ciudad de México [78]. Iztapalapa y Milpa Alta corresponden a las delegaciones más y menos pobladas respectivamente, por otro lado Tlalpan e Iztacalco son las delegaciones que cuentan con la mayor y menor extensión territorial (cuadro 5).

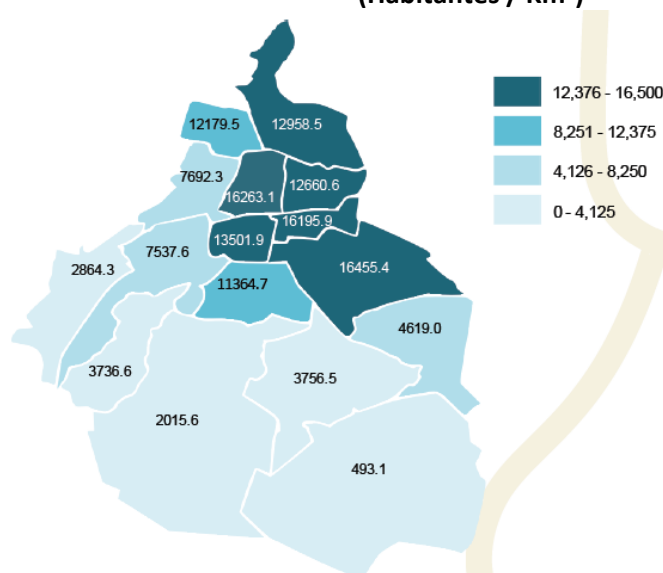
Cuadro 5. Población y extensión territorial de las delegaciones de la Ciudad de México 2010

Delegación	Población (2010)	Superficie (km ²)
Álvaro Obregón	727 034	96,17
Azcapotzalco	414 711	33,66
Benito Juárez	385 439	26,63
Coyoacán	620 416	54,40
Cuajimalpa	186 391	74,58
Cuauhtémoc	531 831	32,40
Gustavo A. Madero	1 185 772	94,07
Iztacalco	384 326	23,30
Iztapalapa	1 815 786	117,00
La Magdalena Contreras	239 086	74,58
Miguel Hidalgo	372 889	46,99
Milpa Alta	130 582	228,41
Tláhuac	360 265	85,34
Tlalpan	650 567	340,07
Venustiano Carranza	430 978	33,40
Xochimilco	415 007	118,00
Ciudad de México	8 851 080	1 479,00

En 2012 la Ciudad de México contaba con una densidad poblacional promedio de 5959.3 habitantes por Km². Las delegaciones más densamente pobladas se ubican en el noreste y

centro de la ciudad siendo Gustavo A. Madero, Venustiano Carranza, Iztacalco, Iztapalapa, Cuauhtémoc y Benito Juárez las más pobladas (figura 7). En 2012 Iztapalapa tuvo la mayor densidad poblacional de 16456.4 habitantes por Km² y Milpa Alta la menor con 493.1 habitantes por Km².

**Figura 7. Densidad poblacional por delegación en la Ciudad de México 2012
(Habitantes / Km²)**

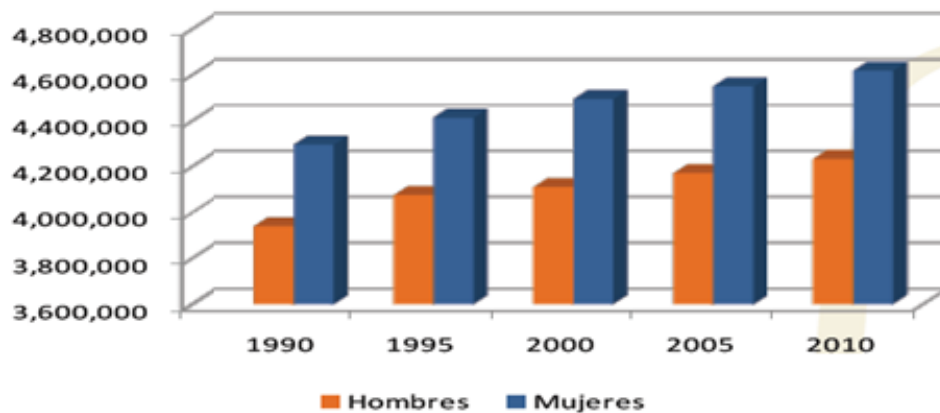


Fuente: SEDESA (2012)

Características poblacionales y de salud de la Ciudad de México

Del total de habitantes en 2010 (8 851 080 habitantes), el 47.8% correspondieron a hombres (4,233,783) y el 52.2% a mujeres (4,617,297). El gráfico 2 muestra el crecimiento quinquenal por sexo en la Ciudad de México desde 1990, observándose una mayor proporción de la población femenina en todos los años [79].

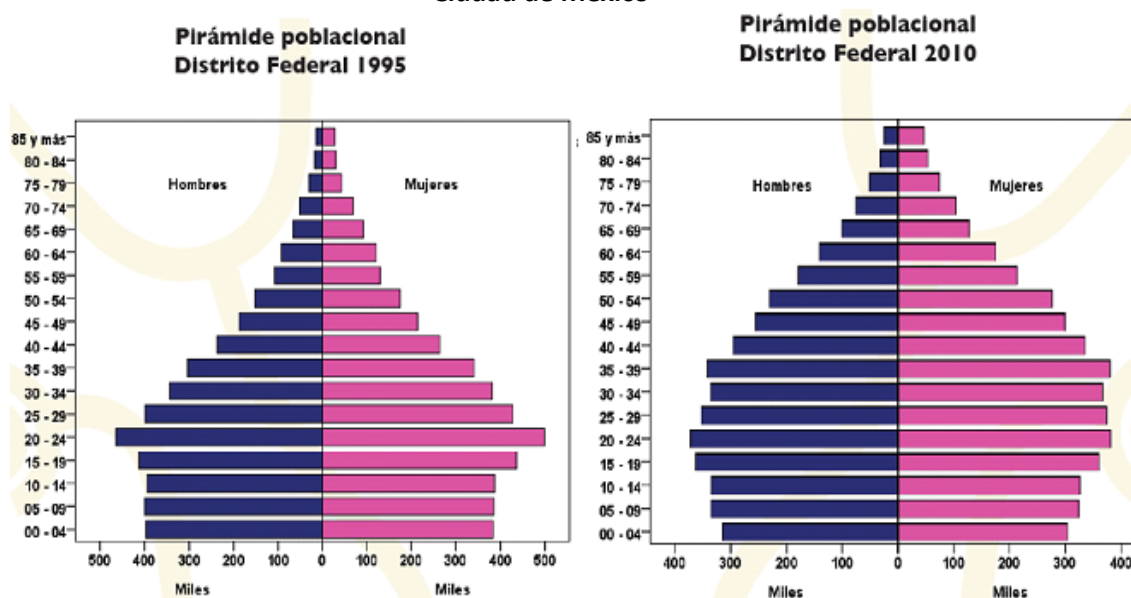
**Gráfico 2. Población por sexo 1980-2010 en la
Ciudad de México**



Fuente: SEDESA (2013)

Con relación al crecimiento poblacional por sexo y grupos etarios, la estructura de la pirámide poblacional se ha modificado desde 1995. Se puede observar el cambio en la forma de la pirámide comenzando con una de tipo progresiva (base ancha y cima pequeña con relación a las cohortes de rangos mayores) a una de tipo regresiva (base más estrecha que el centro y cima relativamente más ancha), que puede interpretarse como una población en proceso de envejecimiento (gráfico 3).

Gráfico 3. Evolución en la estructura poblacional por sexo y grupo quinquenal 1995-2010 en la Ciudad de México

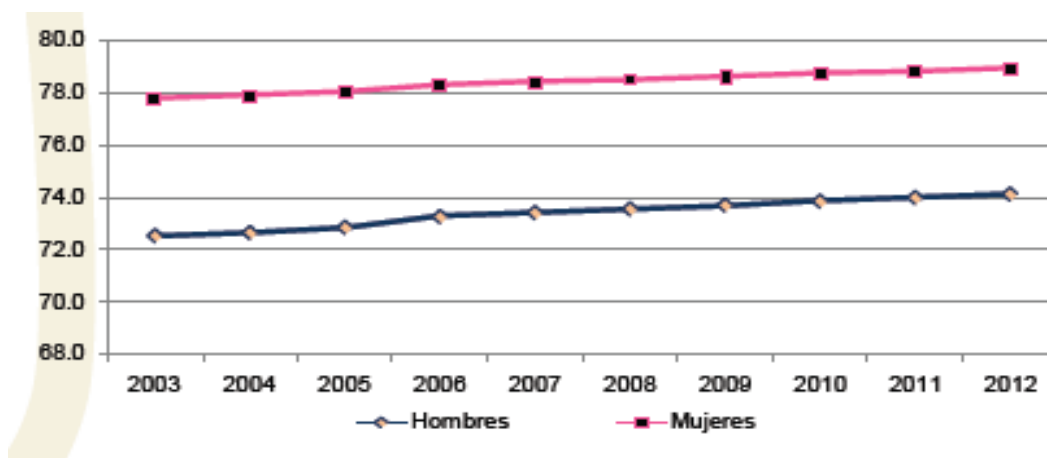


Fuente: SEDESA (2013)

Para 2010 se observa una mayor proporción en los grupos de 15 a 40 años, lo cuales concentran más del 40% (3,628,328 habitantes) de la población total en la Ciudad de México.

Con relación a la esperanza de vida al nacer en la Ciudad de México para el periodo comprendido del 2003-2012, para mujeres pasó de 77.77 años en 2003 a 78.97 en 2012 y para hombres de 72.56 a 74.11 (gráfico 4).

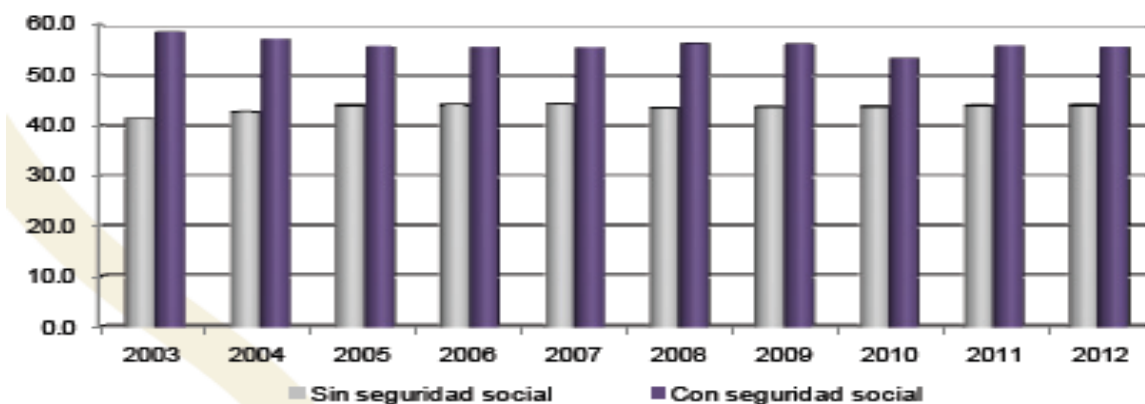
Gráfico 4. Esperanza de vida al nacer 2003-2012 en la Ciudad de México



Fuente: SEDESA (2013)

En el 2003 el 59% de la población (5,146,387 habitantes) contaba con algún tipo de seguridad social y en 2012 este porcentaje disminuyó a un 56% (4,935,886 habitantes), del cual el 26% corresponde a hombres y el 29% a mujeres (gráfico 5).

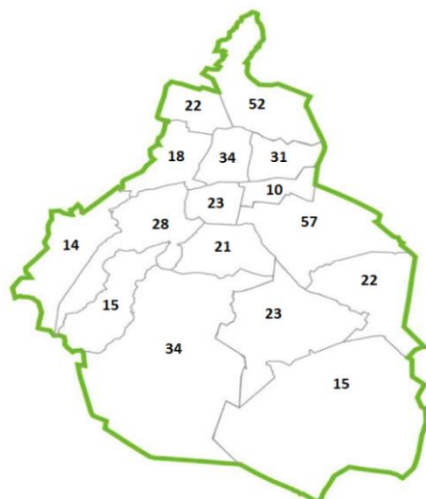
Gráfico 5. Ciudad de México, Porcentaje de población con y sin seguridad social 2003-2012



Fuente: SEDESA (2013)

En 2013 Iztapalapa y Cuajimalpa fueron las delegaciones con el mayor y menor número de unidades médicas de primer y segundo nivel de atención con 57 y 14 respectivamente (figura 8).

Figura 8. Unidades médicas de primero y segundo nivel por delegación en la Ciudad de México



Fuente: SEDESA (2013)

La clasificación de las delegaciones de la Ciudad de México de acuerdo a su índice de desarrollo social [80] es variado y presenta como casos extremos a la delegación Benito Juárez como la única con índice de desarrollo social alto y a Milpa Alta con un índice muy bajo¹. Para las catorce restantes el índice se ubica para siete delegaciones con grado medio y siete con grado bajo (cuadro 6).

Cuadro 6. Índice de desarrollo social por delegación en 2010 en la Ciudad de México.

Clave de la delegación	Nombre	Índice de Desarrollo Social		
		Valor	Estrato	Grado
02	Azcapotzalco	0.85	3	Medio
03	Coyoacán	0.86	3	Medio
04	Cuajimalpa de Morelos	0.78	2	Bajo
05	Gustavo A. Madero	0.80	3	Medio
06	Iztacalco	0.82	3	Medio
07	Iztapalapa	0.74	2	Bajo
08	La Magdalena Contreras	0.76	2	Bajo
09	Milpa Alta	0.64	1	Muy bajo
10	Álvaro Obregón	0.79	2	Bajo
11	Tláhuac	0.73	2	Bajo
12	Tlalpan	0.77	2	Bajo
13	Xochimilco	0.73	2	Bajo
14	Benito Juárez	0.95	4	Alto
15	Cuauhtémoc	0.86	3	Medio
16	Miguel Hidalgo	0.89	3	Medio
17	Venustiano Carranza	0.83	3	Medio

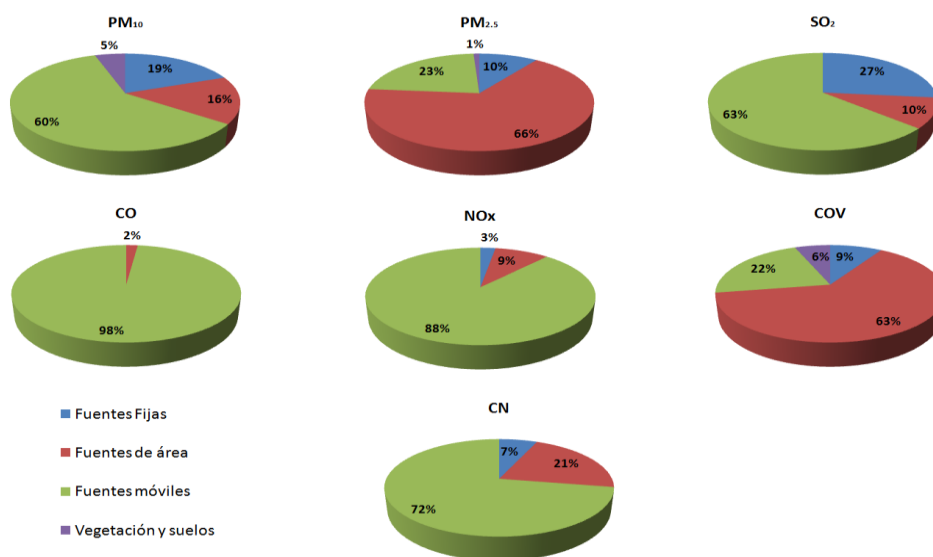
¹ La estimación del índice y el grado de desarrollo social constituye un instrumento de cuantificación de la desigualdad socio-espacial y del grado de cumplimiento de los derechos sociales. Para llevar a cabo su estimación, se utilizan variables económicos, sociales y culturales.

Calidad del Aire en la Ciudad de México

La Ciudad de México cuenta con características fisiográficas (rodeada de montañas y su elevada altitud 2240 msnm) donde los procesos de combustión se llevan a cabo de forma ineficiente debido a una menor disponibilidad de oxígeno. Además los frecuentes procesos de inversión térmica y la dinámica urbana que demanda una gran cantidad de energía basada en la quema de combustibles fósiles, contribuyen a la emisión, formación, transporte y acumulación de contaminantes atmosféricos como las partículas. La intensa radiación solar registrada durante la mayor parte del año en el Valle de México contribuye también a la formación de contaminantes fotoquímicos particularmente el ozono.

Al igual que en la mayor parte del país, la planeación urbana vigente en la Ciudad de México, establece las normas de uso de suelo que determinan las necesidades de desplazamiento de la población y que inciden directamente sobre la emisión de contaminantes atmosféricos por fuentes fijas y móviles, que son una de las principales fuentes de emisión de $PM_{2.5}$ y sus precursores, así como de los de ozono [81]. El gráfico 6 muestra las principales fuentes de emisión de contaminantes atmosféricos en la Ciudad de México de acuerdo con el Inventario de Emisiones de 2014.

Gráfico 6. Principales fuentes de emisión de contaminantes atmosféricos en la Ciudad de México 2014.

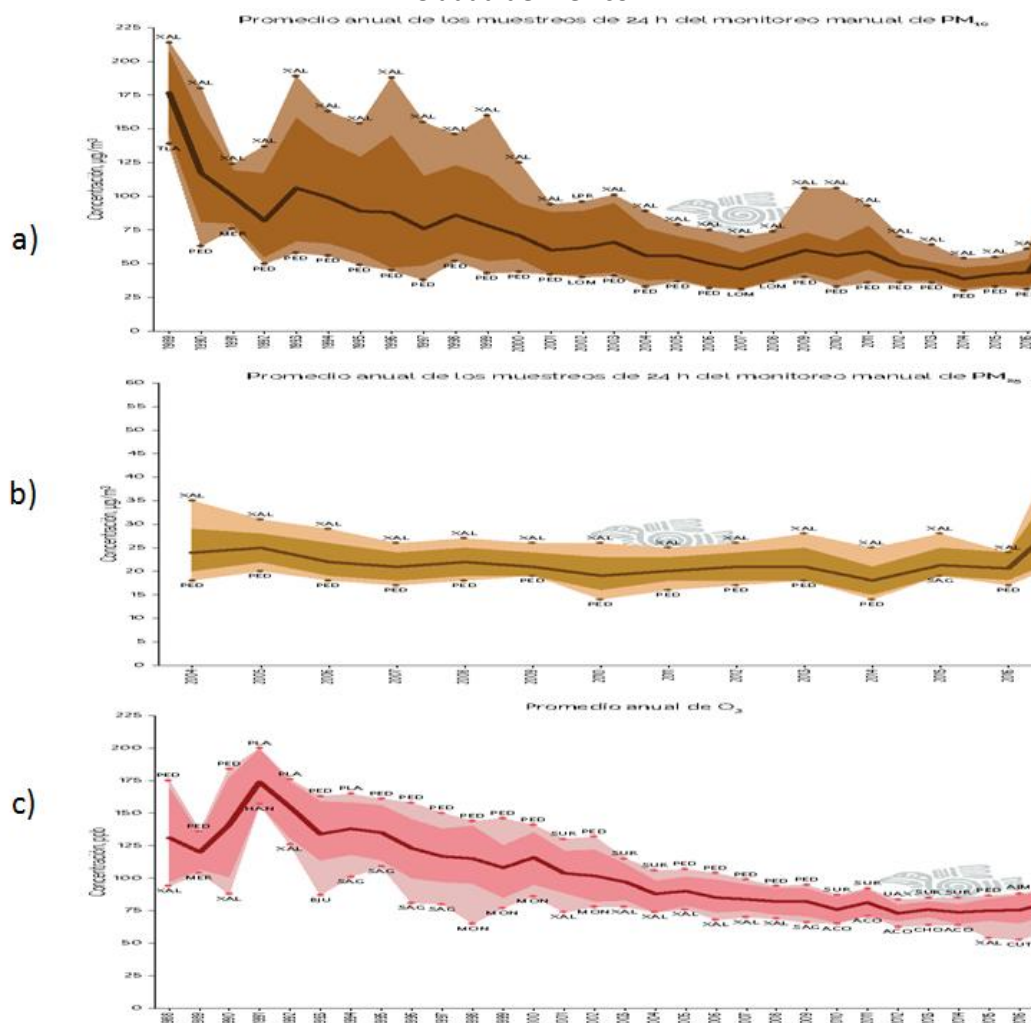


Partículas con diámetro menor a 10 micras (PM_{10}) partículas con diámetro menor a 2.5 micras ($PM_{2.5}$), Carbono negro (CN), Dióxido de azufre (SO_2), Monóxido de Carbono (CO), Óxidos de nitrógeno (NO_x) y Compuestos orgánicos volátiles (COV). Fuente: SEDEMA, 2016. Inventario de Emisiones

Durante los últimos 25 años la Ciudad de México ha mejorado su calidad del aire a partir de diversos programas [82-83] colocando la protección a la salud como punto estratégico y prioritario [84]. En el caso de las PM_{10} se ha observado una clara tendencia decreciente

en las concentraciones máximas y promedio anuales con una tasa de cambio para el promedio anual durante el periodo 1989 - 2016 de -75% (gráfico 7 inciso a). La tendencia de $PM_{2.5}$ durante el periodo 2004 - 2016 para el promedio anual es menos obvia, con una tasa de cambio de -13%. Cabe señalar que a partir de 2016 se observa una tendencia a la alza en los niveles de $PM_{2.5}$ (gráfico 7 inciso b). Finalmente los niveles de ozono también han mostrado una tendencia decreciente para el promedio anual con una tasa de -41% para el periodo 1988 - 2016 (gráfico 7 inciso c). A pesar de dichos avances hacia una mejor calidad del aire, la Ciudad de México continúa entre las más contaminadas de Latinoamérica [85].

Gráfico 7. Tendencias en la concentración promedio anual de PM_{10} , $PM_{2.5}$ y O_3 en la Ciudad de México

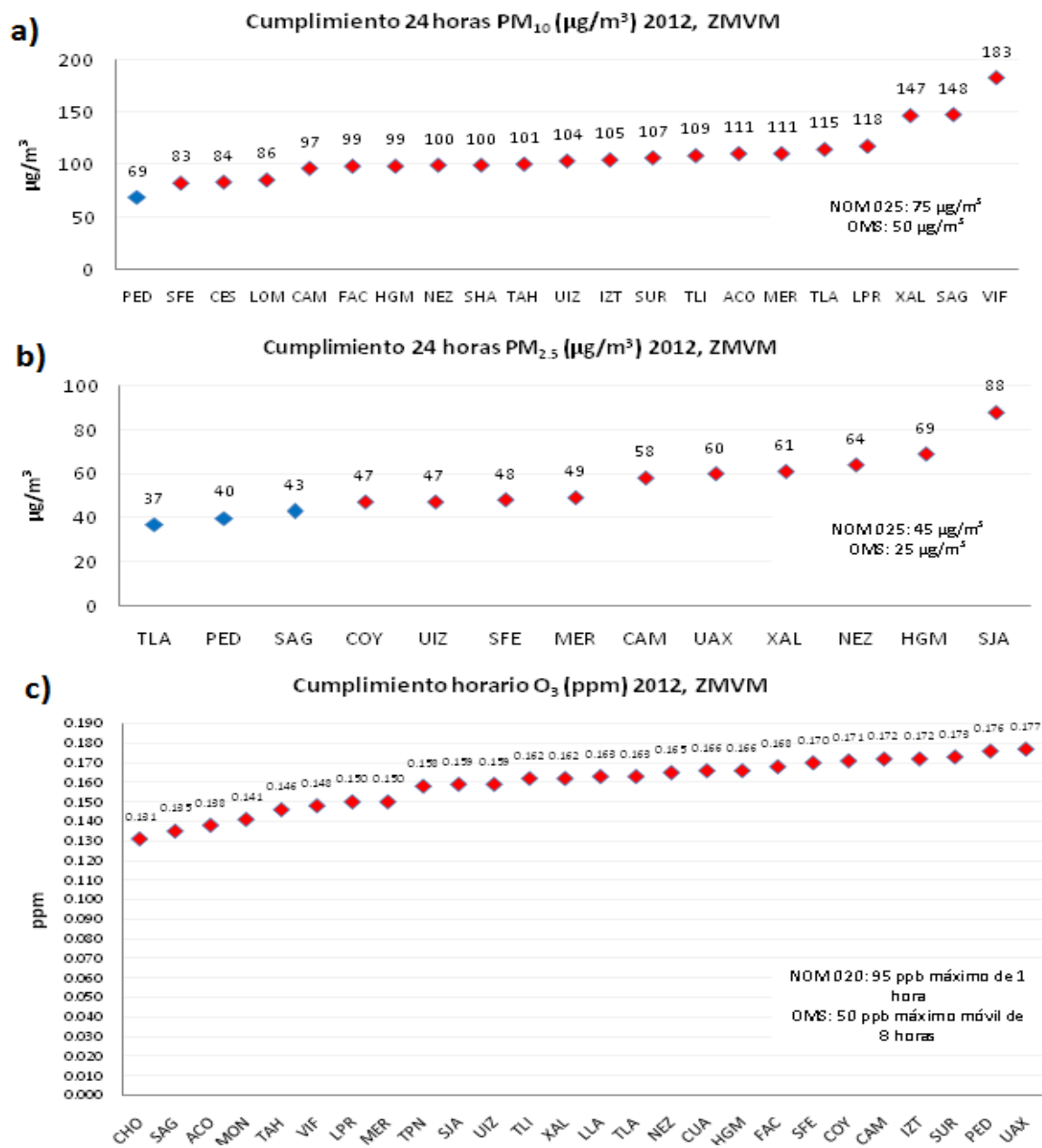


Fuente: SEDEMA (2017)

En 2012 en 20 de los 21 sitios de monitoreo donde fue posible evaluar la contaminación por PM_{10} en la ZMVM se incumplieron los límites de 24 horas establecidos por la nueva normatividad mexicana (NOM-025-2014), de $75 \mu g/m^3$ en el promedio de 24 horas, y únicamente 3 de los que miden $PM_{2.5}$ cumplieron con el límite diario de $45 \mu g/m^3$ [86].

Para el caso de ozono (O_3) todos los sitios rebasaron el límite horario de 0.095 ppm, (NOM-020-2014) [87]. Durante ese año ningún sitio cumplió con las recomendaciones de la OMS [88] (gráfico 8). En todos los casos se observan claras diferencias en las concentraciones reportadas en los sitios de monitoreo distribuidos a través de la ZMVM.

Gráfico 8. Cumplimiento anual de las NOM y Guías de Calidad de Aire de la OMS

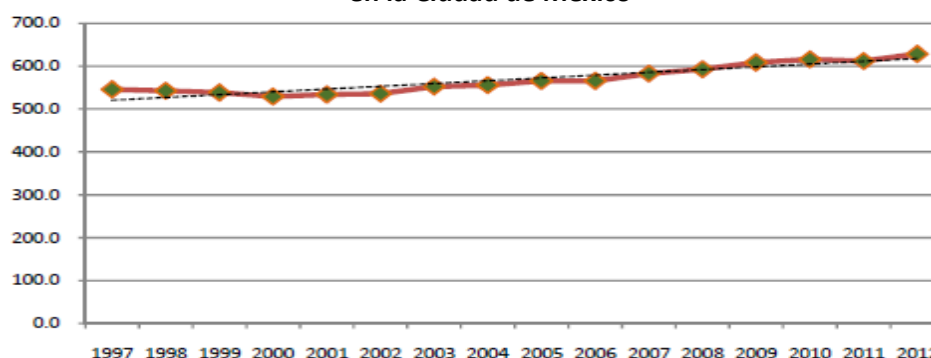


Fuente: Elaboración propia con datos de SEDEMA (2014)

Estadísticas de salud en la Ciudad de México

Durante el periodo 1997-2012 la tasa de mortalidad general en la Ciudad de México ha mostrado una tendencia en aumento, incrementándose de 546 muertes por cada 1000,000 habitantes en 1997 a 628 por cada 1000,000 en 2012 (gráfico 9).

Gráfico 9. Tendencia en la tasa de mortalidad general (por 1000,000 habitantes) 1997-2012 en la Ciudad de México



Fuente: SEDESA (2013)

A nivel de delegación, la tasa de mortalidad general en 2011 muestra claras diferencias, siendo Cuauhtémoc la que cuenta con la mayor tasa de mortalidad general con 8.9 muertes por cada 1000 habitantes y Tláhuac tiene la menor tasa con 3.8 muertes por cada 1000 habitantes. La delegación con el menor incremento en su tasa de mortalidad durante el periodo 2000-2011 fue Cuajimalpa, la cual no mostró cambios, y la que tuvo el mayor incremento fue Azcapotzalco siendo 30% mayor en 2011 en comparación con 2000 (cuadro 7).

Cuadro 7. Ciudad de México, Tasa de mortalidad general por delegación (por 1000 habitantes) 2000-2012

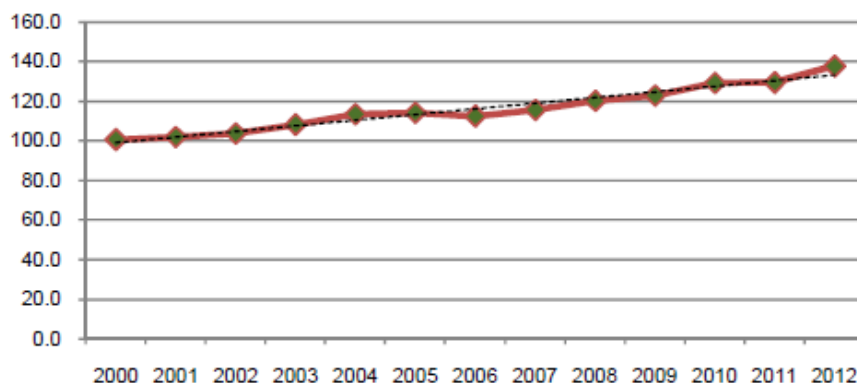
Delegación /Año	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
Cd. de México	5.3	5.3	5.4	5.5	5.6	5.7	5.7	5.8	5.9	6.1	6.2	6.1	6.3
Azcapotzalco	5.9	6.2	6.1	6.5	6.6	6.9	6.6	7	7.1	7.3	7.6	7.6	7.7
Coyoacán	4.9	5.2	5.2	5.2	5.6	5.5	5.6	6.2	6	6.4	6.5	6.6	6.6
Cuajimalpa	4.1	3.8	4.1	3.9	3.9	4.3	4.2	4.1	4.2	4.4	4.3	4.3	4.5
G. A. Madero	5.6	5.7	5.7	5.9	6.1	6.3	6.3	6.4	6.8	6.9	6.9	6.9	6.9
Iztacalco	5.8	6	5.8	6.2	6.2	6.4	6.3	6.5	6.7	7.1	7.2	7.3	7.6
Iztapalapa	4.1	4.1	4.1	4.3	4.3	4.4	4.5	4.7	4.8	4.9	5.2	5.1	5.3
M. Contreras	4.8	4.9	4.8	4.7	4.7	4.9	5	4.9	4.8	5.3	5.5	5.3	5.2
Milpa Alta	4.5	3.9	4.1	4.1	3.9	4	3.7	4.1	4	4.2	4.4	4	4.5
Á. Obregón	4.9	5	4.9	5.2	5.2	5.1	5.3	5.2	5.3	5.7	5.6	5.6	5.8
Tláhuac	3.6	3.7	3.9	3.7	3.4	3.8	3.9	3.8	3.7	3.8	4.3	4.1	4.4
Tlalpan	3.9	4.1	4.1	4.1	4.2	4.3	4.5	4.5	4.8	4.9	4.6	4.6	4.8
Xochimilco	4.2	3.9	4.2	4.5	4.4	4.5	4.4	4.5	4.6	4.7	5	4.9	4.9
Benito Juárez	7.7	7.7	7.8	7.9	7.6	8.3	7.8	8.2	7.8	8.2	7.9	7.4	7.7
Cuauhtémoc	8.3	8.5	8.5	8.9	8.7	8.2	8.1	8.7	8.8	8.5	8.3	8.8	9.1
M. Hidalgo	7.4	7.2	7	7.4	7.6	7.5	7.3	7.3	7.5	7.6	7.4	7.1	7.2
V. Carranza	6.5	6.5	6.6	7	7	7	7.1	7.4	7.7	7.5	7.9	8	8.1

Fuente SEDESA (2013)

Durante los últimos doce años en la Ciudad de México las enfermedades cardiovasculares (principalmente de tipo isquémico) y las enfermedades cerebrovasculares han estado entre las principales causas de muerte [89]. En 2012 las enfermedades del corazón, seguidas de diabetes mellitus (tasa de 104/100,000 habitantes vs 74/100,000 en el año 2000), tumores malignos (tasa de 84/100,000 habitantes vs 71/100,000 en el año 2000), enfermedades cerebrovasculares y enfermedades del hígado (tasa de 30/100,000 habitantes vs 31/100,000 en el año 2000) estuvieron entre las cinco primeras causas de mortalidad.

La tendencia en la tasa de enfermedades cardiovasculares pasó de 101 muertes por cada 100,000 habitantes en el año 2000 a 138 en 2012 (gráfico 10).

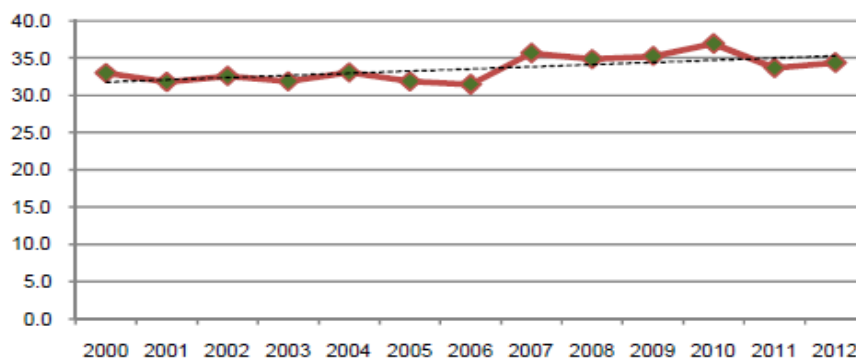
Gráfico 10. Tendencia de la tasa de mortalidad por enfermedades del corazón (por 100,000 mil habitantes) 2000-2012 en la Ciudad de México



Fuente: SEDESA (2013)

En el mismo periodo, la tasa de mortalidad por enfermedades cerebrovasculares pasó de 33 a 34 muertes por cada 100,000 habitantes (gráfico 11).

Gráfico 11 Tendencia de la tasa de mortalidad por enfermedades cerebrovasculares (por 100 00 mil habitantes) 2000-2012 en la Ciudad de México



Fuente: SEDESA (2013)

Evidencia epidemiológica sobre mortalidad cardiovascular y cerebrovascular por exposición a PM_{2.5} en la Ciudad de México

En nuestro país, desde la década de 1990, diez estudios sobre mortalidad asociada a contaminación atmosférica se han realizado en la Ciudad de México [90-99]. Tres de esas investigaciones [91, 95, 97] han estimado la asociación entre exposición a material particulado (PM₁₀) y mortalidad cardiovascular hasta 2005 (cuadro 8). Sólo un estudio ha reportado una asociación positiva entre exposición a PM_{2.5} y mortalidad cardiovascular en la Ciudad de México [90] para el periodo 1993-1995, con representación parcial de la ciudad (seis delegaciones) en una región caracterizada por tener niveles bajos de PM_{2.5}.

Cuadro 8 Estudios epidemiológicos sobre mortalidad asociados a contaminantes atmosféricos en la Ciudad de México

Estudio (Diseño)	Lugar (Periodo)	Fuente de datos Ambientales	Contaminantes Evaluados	Efectos en Salud (Grupo etario)
Romieu ESCALA 2012[97] (Serie de tiempo)	Cd. México (1997-2005)	Red automática de Monitoreo Atmosférico (RAMA)	PM ₁₀ O ₃	Mortalidad por todas las causas, respiratorias, cardiovasculares y cerebrovasculares (Todas las edades, mayores de 65 años y menores de 14)
Carbajal. 2011[96] (Case Crossover)	ZMCM (1997-2005)	RAMA	PM ₁₀ O ₃	Mortalidad por todas las causas y respiratorias (Menores de 1 año)
O'Neill. 2008[95] (Serie de tiempo)	ZMCM (1998-2002)	RAMA	PM ₁₀	Mortalidad por todas las causas, respiratorias y cardiovasculares (Mayores de 21 años)
O'Neill. 2004 [94] (Serie de tiempo)	ZMCM (1996-1998)	RAMA	PM ₁₀	Mortalidad por todas las causas (Todas las edades)
O'Neill. 2003[93] (Serie de tiempo)	ZMCM (1996- 1998)	RAMA	PM ₁₀ O ₃	Mortalidad por todas las causas (Todas las edades y Mayores de 65 años)
Téllez Rojo 2000[92] (Serie de tiempo)	Cd. De México (1994)	RAMA	PM ₁₀ O ₃ NO ₂ SO ₂	Mortalidad por causas respiratorias, EPOC (Mayores de 65 años)
Castillejos 2000[98] (Serie de tiempo)	Cd. De México (1993- 1995)	Estación propia	PM ₁₀ PM _{2.5} SO ₂ NO ₂ O ₃	Mortalidad por todas las causas, cardiovascular y respiratoria (Todas las edades y mayores de 65 años)
Loomis 1999[99] (Serie de tiempo)	Cd. De México (1993 - 1995)	Estación propia	PM _{2.5} SO ₂ NO ₂ O ₃	Mortalidad infantil, todas las causas (Menores de 1 año)
Borja 1998[90] (Serie de tiempo)	Cd. De México (1993 - 1995)	Estación propia	PM _{2.5} SO ₂ NO ₂ O ₃	Mortalidad por todas las causas, cardiovascular y respiratoria (Todas las edades, mayores de 65 y menores de 5 años)
Borja 1997[91] (Serie de tiempo)	Cd. De México (1990-1992)	RAMA	PST O ₃ SO ₂	Mortalidad por todas las causas, cardiovascular y respiratoria (Todas las edades, > 65 y > 5 años)

Justificación

Estimaciones actualizadas y más precisas de la asociación entre exposición a $PM_{2.5}$ con mortalidad cardiovascular y cerebrovascular, así como de la forma que sigue su función concentración-respuesta en sitios con evidencia limitada, son elementos necesarios para la cuantificación de los impactos a la salud derivados de la exposición a este contaminante y requieren una evaluación periódica para incorporar los nuevos avances de la ciencia a la toma de decisiones.

Previo a nuestro estudio, no se había evaluado si el gradiente espacial de la concentración de $PM_{2.5}$ al interior de la Ciudad de México (mayores concentraciones al norte y menores al suroeste) [100] se asociaba con diferentes niveles de efecto sobre la mortalidad de tipo cardiovascular y cerebrovascular, siendo éstas las principales causas de muerte en la ciudad. Con nuestro enfoque fue posible explorar la presencia de heterogeneidad espacial en esta asociación en las subregiones administrativas en que se divide la Ciudad de México [31, 101-103]. Por otro lado, tampoco se habían realizado investigaciones sobre la posible disminución o incremento de estas asociaciones en diferentes periodos de tiempo.

Con nuestra investigación se generó evidencia acerca de la forma que sigue la función de riesgos de mortalidad aguda por exposición a $PM_{2.5}$ en la Ciudad de México; así como del efecto acumulado de la exposición a $PM_{2.5}$ durante múltiples días sobre la mortalidad cardiovascular y cerebrovascular diaria como lo recomienda la OMS. Tanto la evaluación de la forma de la función concentración respuesta como del efecto acumulado de la exposición a $PM_{2.5}$ son instrumentales para la implementación de políticas de protección a la salud y la evaluación de las mismas [12, 62]. Para la obtención de nuestros resultados las preguntas de investigación e hipótesis de estudio que se describen a continuación fueron planteadas.

Preguntas de investigación

- ¿Existe heterogeneidad espacial y temporal en la exposición aguda a $PM_{2.5}$ asociada con mortalidad cardiovascular y cerebrovascular al interior de la Ciudad de México durante el periodo 2004-2013?
- ¿Cuál es la forma de la función concentración-respuesta de mortalidad cardiovascular y cerebrovascular a los niveles de $PM_{2.5}$ observados en la Ciudad de México dada la evidencia actual de posibles efectos no lineales?

Hipótesis

Las asociaciones entre exposición aguda a $PM_{2.5}$ con mortalidad cardiovascular y cerebrovascular en la Ciudad de México varían espacial y temporalmente en función de los gradientes de concentración de $PM_{2.5}$ en las delegaciones que la integran.

La forma de la función concentración-respuesta de mortalidad cardiovascular y cerebrovascular por exposición aguda a $PM_{2.5}$ no es lineal a los niveles de $PM_{2.5}$ observados en la Ciudad de México.

Objetivos

Objetivo general

Estimar las asociaciones entre exposición aguda a $PM_{2.5}$ con mortalidad cardiovascular y cerebrovascular en la Ciudad de México durante el periodo de 2004-2013, evaluando la heterogeneidad espacio-temporal en dichas asociaciones y la forma de las funciones concentración-respuesta.

Objetivos específicos

- Estimar las asociaciones entre exposición aguda a $PM_{2.5}$ y mortalidad cardiovascular y cerebrovascular en mayores de 25 y 65 años en toda la Ciudad de México y cada una de sus delegaciones.
- Evaluar la forma de las funciones concentración-respuesta de dichas asociaciones.
- Estimar las asociaciones entre exposición aguda a $PM_{2.5}$ y las siguientes causas específicas de mortalidad: enfermedades isquémicas del corazón, accidentes cerebrovasculares isquémicos y hemorrágicos.
- Evaluar el grado y significancia de la heterogeneidad espacial de dichas asociaciones entre delegaciones.
- Evaluar el grado y significancia de heterogeneidad temporal de la mortalidad cardiovascular y cerebrovascular para toda la ciudad en al menos dos periodos de tiempo.

Materiales y métodos

Diseño del estudio

Para cubrir con los objetivos planteados en este protocolo de investigación se realizaron un conjunto de estudios ecológicos con análisis retrospectivo de series de tiempo acerca de la exposición aguda $PM_{2.5}$ asociada con mortalidad cardiovascular y cerebrovascular en la Ciudad de México y en todas sus delegaciones para el periodo 2004-2013.

Población de estudio

Para fines de esta investigación la unidad de análisis corresponde a la Ciudad de México de forma general y de manera particular a cada una de las delegaciones que la integran. La población de estudio está definida y delimitada por el número total de muertes cardiovasculares y cerebrovasculares de residentes de la Ciudad de México ocurridas durante el periodo 2004-2013, codificadas de acuerdo con la Clasificación Internacional de las Enfermedades en su décima versión (CIE-10), excluyendo muertes por causa externa.

Idealmente se requieren al menos 50 observaciones ordenadas en escalas regulares de tiempo, para desarrollar este análisis, como señalan Box y Jenkins [70], desarrolladores en el modelaje de series de tiempo. En este caso no se requiere un cálculo de tamaño de muestra ya que se está trabajando con toda la información disponible a nivel poblacional.

Datos de mortalidad

Los datos de mortalidad de la Ciudad de México de los años 2003 a 2004 se obtuvieron de los registros del Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI), las cuales proporcionan el número de decesos ocurridos por día para cada año con causa de muerte clasificada con base en la CIE 10.

Datos de contaminantes atmosféricos

Los datos ambientales de $PM_{2.5}$ generados por la Red Automática de Monitoreo Atmosférico de la Ciudad de México (RAMA) perteneciente al Sistema de Monitoreo Atmosférico de la Ciudad de México (SIMAT) se utilizaron para generar las variables de exposición diaria. La información está disponible en formato de mediciones horarias para cada uno de los monitores de las estaciones que integran la RAMA, los cuales antes de ser liberados al público pasan por una validación que consta de las siguientes cuatro etapas:

1. Nivel 0, establece los lineamientos para el aseguramiento y control de la calidad del monitoreo. En este nivel se determinan las condiciones en las que se realizará la medición de los contaminantes atmosféricos, por medio de revisiones de rutina de los instrumentos de medición. En este nivel se transforma la información de una salida de voltaje de los instrumentos de medición a una escala de unidades de medición.
2. Nivel I, establece los lineamientos para la verificación de consistencia interna en los registros a lo largo del tiempo (en el día, en la semana, en la época climática),

patrones espaciales o valores atípicos (registros inconsistentes física o espacialmente), exactitud, precisión y suficiencia.

3. Nivel II, establece los lineamientos para la verificación de consistencia externa en los registros, por medio de la comparación con otros conjuntos de datos, la relación entre contaminantes atmosféricos y parámetros meteorológicos en el mismo tiempo, en otro sitio o en años previos.
4. Nivel III, establece los lineamientos para la evaluación de los registros, su formación, generación y control de la contaminación ambiental.

Por otro lado se utilizaron las predicciones diarias de $PM_{2.5}$ (para toda la Ciudad de México y sus delegaciones) estimadas a partir de un modelo de mediciones satelitales de profundidad óptica de aerosoles (AOD, por sus siglas en inglés), calibrado mediante el uso de la información generada por los monitores de calidad del aire de la RAMA a nivel del suelo, incorporando variables de uso de suelo y meteorológicas.

Datos meteorológicos

Los datos de temperatura ambiente y humedad relativa utilizados para generar la variable de ajuste temperatura aparente, fueron obtenidos de las bases de datos de la Red de Meteorología y Radiación Solar (REDMET) del SIMAT. Su formato es de mediciones horarias registradas por los monitores de cada una de sus estaciones, los cuales antes de ser puestos a disposición del público pasan por un proceso de validación similar al realizado para contaminantes atmosféricos [71].

Operacionalización de las variables

I.- Variables de mortalidad cardiovascular y cerebrovascular (Variables dependientes)

Tipo: Numérica de conteo

Escala de medición: razón

Unidad de medición: Número de muertes diarias

Definición: Número de muertes diarias ocurridas en la Ciudad de México y en cada una de sus delegaciones por causas cardiovasculares y cerebrovasculares durante el periodo de estudio. Fueron omitidas las de tipo externo o accidental. El Cuadro I muestra las causas y grupos etarios incluidas en el estudio así como sus correspondientes códigos de acuerdo con la CIE 10.

Cuadro I. Causas de muerte por enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares asociadas con exposición aguda a PM_{2.5}

Causa de muerte	Grupos de edad	Clave CIE-10
Todas las cardiovasculares		I00-I99
Enfermedades cardíacas isquémicas	Mayores de 25 años y 65 años	I20-I25
Todas las cerebrovasculares		I60-I63
Isquémicas	Mayores de 25 años y 65 años	I63
Hemorrágicas		I60-I62

Operacionalización: Las bases de mortalidad originales puestas a disposición por INEGI contienen datos de mortalidad nacional, por lo que fueron seleccionados únicamente los correspondientes a muertes de habitantes de la Ciudad De México y se agregaron en conteos diarios por causas cardiovasculares y cerebrovasculares generales y específicas.

Una vez obtenidas las bases de mortalidad se filtraron y optimizaron de la siguiente manera:

- Se descartaron individuos sin información necesaria para ser incluidos en el análisis (edad, fecha de defunción, lugar de residencia y causa de muerte).
- Se eliminaron variables innecesarias o inconsistentes (lugar y tipo de lesión, estado civil, etc.), con el fin de contar con estructuras homogéneas para cada año en una sola base.
- Se generaron variables por causa de mortalidad de acuerdo con señaladas en el Cuadro I.
- Se integraron las bases de mortalidad por grupos etarios y causas específicas para obtener los conteos diarios.

Para mejorar la calidad de los datos de mortalidad por enfermedades isquémicas, se realizó una corrección para posibles errores en la codificación de las causas de muerte siguiendo la metodología descrita por Naghavi et al. (2010) [104]. Esta tarea ha incluido la redistribución proporcional de los "Códigos de Basura" que representan causas que no pueden ser consideradas causas subyacentes de muerte y deben ser redistribuidas a sus códigos verdaderos o "Códigos Blanco", identificados sobre la base de prácticas de certificación y/o fisiopatología, para diferentes grupos de edad por sexo. Las enfermedades isquémicas son el grupo más afectado por códigos basura, dada la cantidad de muertes clasificadas erróneamente como insuficiencia cardíaca [105].

En el Cuadro II se muestran los códigos reasignados, así como sus proporciones correspondientes por sexo y grupo etario.

Cuadro II. Proporciones de reasignación de "Códigos Basura" a "Códigos Objetivo" para enfermedades isquémicas

Códigos Basura		Códigos Objetivo	Proporciones a reasignar por grupos etarios y sexo					
			Hombres			Mujeres		
			0-14	15-49	>50	0-14	15-49	>50
I50	Insuficiencia cardíaca							
I50.0	Insuficiencia cardíaca congestiva	I21-I25						
I50.1	Insuficiencia ventricular izquierda	Enfermedad isquémica del corazón	0	0.8	0.955	0	0.71	0.88
I50.9	Insuficiencia cardíaca, no especificada							

II. Variables de contaminantes atmosféricos (Variables de exposición)

Una vez obtenidas las bases correspondientes a PM_{2.5}, fueron seleccionadas las estaciones de monitoreo útiles para el estudio, basándonos en los criterios de suficiencia de información siguientes:

- Se incluyeron las estaciones con un 75% de suficiencia de información para el periodo 2004-2013
- Se incluyeron los días en los que se tuvieron mediciones de al menos 75% de los datos horarios (18 horas).

A continuación se detalla la forma en que se operacionalizaron las variables de exposición.

a) PM_{2.5}

Tipo: Numérica, continua

Escala de medición: razón

Unidad de medición: microgramos por metro cúbico, $\mu\text{g}/\text{m}^3$.

PM_{2.5}: Mezcla de partículas sólidas y líquidas suspendidas en el aire y que varían en forma, tamaño, composición y origen, teniendo un diámetro aerodinámico igual o menor a 2.5 μm .

Operacionalización: Con los registros diarios obtenidos de la RAMA se calcularon los promedios de 24 horas de las concentraciones de cada una de las estaciones que cumplieron con los criterios de suficiencia de información.

El valor diario representativo del promedio de 24 horas para toda la ciudad corresponde al promedio de las estaciones con suficiencia de información.

- Estimación de la concentración de PM_{2.5} a nivel delegación

Como parte del análisis de este estudio fue necesario llevar a cabo la asignación de la exposición promedio a PM_{2.5} en cada delegación de la Ciudad de México. Para realizar dicha tarea se contó con información diaria de la concentración de PM_{2.5} a este nivel.

Debido a que la cobertura y la calidad de la información generada en las estaciones que integran la RAMA se ha ido incrementando a partir de su implementación en 2003 a la fecha, fue necesario especificar modelos para estimar la concentración de PM_{2.5} durante los periodos de tiempo donde no se contó con información. Por lo que para las estaciones de monitoreo con suficiencia de información, se realizaron estimaciones diarias de la concentración de PM_{2.5} mediante modelos aditivos generalizados (GAM).

Se incluyeron en la especificación de los GAM datos diarios de variables meteorológicas (temperatura, humedad relativa y velocidad del viento), contaminantes atmosféricos (PM₁₀, óxidos de nitrógeno (NO_x) y óxidos de azufre (SO_x)) relacionados con la formación y presencia de PM_{2.5} así como variables indicadoras de sus fluctuaciones temporales intra-anales (estación del año, días festivos y días de la semana) y cambios en la operación de los equipos [106].

Fueron utilizados también los datos generados por un modelo espacio-temporal que estima las concentraciones de PM_{2.5} diarias en toda la Ciudad de México mediante mediciones AOD determinadas mediante satélite con resolución de 1 Km x 1 Km². Este modelo calibra la asociación de AOD y PM_{2.5} diariamente utilizando monitores de la RAMA, variables climáticas y de uso de suelo. Estos datos permitieron la estimación de la exposición a PM_{2.5} a nivel de delegación y cuya metodología se ha descrito a detalle previamente por Just et al [107].

² La información diaria de AOD se obtuvo a partir del procedimiento multi-ángulo de corrección atmosférica (MAIAC, por sus siglas en inglés) a partir de los datos del espectro-radiómetro de imágenes de resolución moderada (MODIS, por sus siglas en inglés) del satélite Aqua para el período 2004-2014.

- Asignación de la exposición a PM_{2.5}

Se describe a continuación la manera en la que se realizó la asignación de la exposición en toda la Ciudad de México y a nivel de delegación.

- *Para toda la superficie de la Ciudad de México*

A partir de los datos de PM_{2.5} generados en las estaciones de monitoreo: El método involucró promediar de forma diaria los datos diarios de las estaciones con suficiencia de información, los cuales fueron complementados con las estimaciones de los modelos GAM y se asignaron a toda el área de estudio.

A partir de los datos de PM_{2.5} predichos mediante el modelo espacio-temporal con datos satelitales: De forma similar al método anterior, se utilizaron los promedios diarios de la concentración de PM_{2.5} estimada para cada celda de 1 Km² estimado para toda la superficie de la Ciudad de México de forma diaria.

- *Para las delegaciones en la Ciudad de México*

A partir de los datos de PM_{2.5} predichos mediante el modelo espacio temporal con datos satelitales.

La exposición promedio diaria asignada a cada delegación tomó en cuenta la variabilidad espacial de las concentraciones estimadas a partir de los datos satelitales y la distribución poblacional. Se utilizaron los promedios diarios de la concentración de PM_{2.5} con base en las concentraciones diarias calculadas con resolución de 1 Km x 1 Km durante el periodo 2004 a 2013 por delegación. Se asignó la concentración de PM_{2.5} de la celda de 1Km x 1Km más cercana al centroide de cada una de los polígonos de cada Área Geo-estadística Básica (AGEB) de INEGI, para considerar la densidad poblacional de cada delegación al estimar el promedio diario de exposición a PM_{2.5} en cada delegación de la Ciudad de México mediante un Sistema de Información Geográfica (SIG).

b) Dióxido de azufre: SO₂

Tipo: Numérica, continua

Escala de medición: razón

Unidad de medición: concentración promedio de 24 horas, partes por millón, ppm.

SO₂: Contaminante gaseoso formado por la quema de combustibles que contienen azufre, tales como carbón, aceites, diesel o durante procesos de refinación de petróleo.

Operacionalización: Con los registros horarios de las RAMA se calcularon los promedios de 24 horas de las concentraciones de cada una de las estaciones que hayan contado con el criterio mínimo de suficiencia de 75% de datos para el periodo de estudio. Para toda la Ciudad de México se utilizó el promedio diario de las estaciones con suficiencia de información.

c) Dióxido de Nitrógeno: NO₂

Tipo: Numérica, continua

Escala de medición: razón

Unidad de medición: concentración máxima de 1 hora, partes por millón, ppm.

NO₂: Contaminante formado como subproducto en los procesos de combustión a altas temperaturas, como en los vehículos motorizados y las plantas eléctricas.

Operacionalización: Con los registros horarios de la RAMA se calculó la concentración máxima de una hora de NO₂ de las estaciones que contaron con el criterio mínimo de suficiencia de información de 75% de datos para el periodo de estudio. Para toda la Ciudad De México se utilizó la concentración máxima de una hora registrada en las estaciones con suficiencia de información.

III.- Variables meteorológicas

Los datos de temperatura ambiente y humedad relativa fueron la base para el cálculo de la temperatura aparente como variable de ajuste.

a) Temperatura ambiente

Tipo: Numérica, continua

Escala de medición: intervalo

Unidad de medición: Grados Celsius, °C.

Temperatura ambiente: es la temperatura del aire en un área determinada, no toma en cuenta la cantidad de humedad del aire ni la velocidad y dirección del viento.

b) Humedad relativa

Tipo: Numérica, continua

Escala de medición: razón

Unidad de medición: Porcentaje, %.

Humedad relativa (HR): es la razón de la presión de vapor de agua presente en un momento determinado, con respecto a la presión de saturación de vapor de agua a la misma temperatura. [71 72].

Una vez obtenidas las bases correspondientes de temperatura y humedad, se sometieron a un filtrado de suficiencia de información como sigue;

- Se incluyeron estaciones con un 50% de suficiencia de información para el periodo 2004-2013
- Se incluyeron días con mediciones de al menos el 75% de los datos horarios

Temperatura aparente

Tipo: Numérica, continua

Escala de medición: intervalo

Unidad de medición: Grados Celcius, °C

Temperatura aparente: es una medida de incomodidad relativa debido a la exposición combinada de calor y humedad basada en estudios fisiológicos y se puede calcular como una combinación de temperatura del aire y punto de rocío en °C.

Operacionalización: Como primer paso se calculó el punto de rocío, es decir la temperatura a la que empieza a condensar el vapor de agua contenido en el aire o la temperatura a la cual el vapor de agua presente alcanza su valor máximo o su condición de presión de saturación de vapor de agua. La temperatura de punto de rocío es siempre menor que o igual a la temperatura ambiente y está correlacionada con la cantidad de vapor de agua en el aire [108]. La temperatura de punto de rocío puede se calculó a partir de la humedad relativa y la temperatura como se describe a continuación.

Paso 1. Se calculó la presión de saturación de vapor de agua para el intervalo de -45° a 60 °C con la siguiente fórmula:

Presión de saturación de vapor de agua

$$es(t) = e^{(\ln(611.2) + (17.62 \times t / 243.12 + t))}$$

Donde:

es = Presión de saturación de vapor de agua (Pa)

t = Temperatura ambiente o de bulbo seco (°C)

Paso 2. Una vez que calculada la presión de saturación de vapor de agua obtuvimos la presión parcial de vapor de agua a partir de la humedad relativa, para lo cual utilizamos la siguiente ecuación:

Presión parcial de vapor de agua

$$e = \frac{\%HR}{100} es(t)$$

Donde:

HR = Humedad relativa

es = Presión de saturación de vapor de agua (Pa)

Posteriormente se calculó el punto de rocío para el intervalo de -45°C a 60°C con la fórmula siguiente:

Punto de rocío

$$td = \frac{243.12 \times \ln(e) - 1559.72}{24.035 - \ln(e)}$$

Paso 3. Se calculó la temperatura aparente, mediante la fórmula:

$$TA = -2.653 + 0.994 \times T + 0.0153 \times (DT)^2,$$

Donde:

T = es la temperatura ambiente diaria promedio, máximo o mínima, y

DT = es la temperatura media diaria del punto de rocío[109]

IV.- Otras variables

La emisión de contaminantes atmosféricos en las ciudades está relacionada directamente con las actividades sociales y económicas de sus habitantes. De esta forma en la Ciudad de México podemos identificar patrones de comportamiento diario y estacional de los contaminantes en función de las actividades humanas, como ocurre en días festivos o períodos vacacionales. Por otro lado en ciertas temporadas del año, los factores climáticos predisponen la formación y concentración de ciertos contaminantes como es el caso de $\text{PM}_{2.5}$. Por lo tanto, es necesario incluir en los análisis, variables que nos ayuden a identificar este tipo de fluctuaciones temporales mediante variables indicadoras [73].

a) Día de la semana

Tipo: categórica

Escala de medición: nominal

Día de la semana: cada uno de los días que componen una semana, de lunes a domingo. Esta variable será incluida con la finalidad de contar con un análisis más detallado del comportamiento de los contaminantes atmosféricos en la Ciudad de México dadas las emisiones al interior de cada semana. Además, se ha observado que puede existir variación en el número del personal en los servicios de salud durante los fines de semana lo cual puede relacionarse con la variabilidad en la práctica clínica.

Se utilizaron variables categóricas y construyeron variables indicadoras para los días hábiles (lunes a viernes), sábados y domingos.

Se codificaron de la siguiente forma:

0= lunes a viernes

1= sábado y domingo

b) Día festivo

Tipo: categórica

Escala de medición: nominal

Día festivo: días no laborables en la Ciudad de México en los cuales la emisión de contaminantes atmosféricos difiere de los laborables, que para efecto de este estudio serán los días siguientes: Jueves y Viernes santos, 1 de mayo, 16 de septiembre, 1 de noviembre, 12, 24 y 31 de diciembre [74].

La codificación de las variables para los días festivos, fue la siguiente:

1= Jueves y Viernes santo, 1 de mayo, 16 de septiembre, 1 de noviembre, 12 y 25 de diciembre y 1 de enero.

0= resto de los días

c) Temporada climática

Tipo: categórica

Escala de medición: nominal

Temporada climática: cada una de temporadas características presentes en la Ciudad de México, son importantes para tener en cuenta el comportamiento intra-anual de los contaminantes atmosféricos, cuya distribución está bien definida en tres temporadas, seca-fría (noviembre a febrero), seca-cálida (marzo a mayo) y lluvias (junio a octubre).

Se generaron variables categóricas e indicadoras para cada una de las estaciones climáticas de la siguiente forma.

1=temporada de lluvias

2= temporada seca fría

3= temporada seca-cálida

d) Índice de desarrollo social (IDS)

Tipo: categórica

Escala: ordinal

Desarrollo social: El desarrollo social “es el proceso de realización de los derechos de la población mediante el cual se fomenta el mejoramiento integral de las condiciones y calidad de vida”. Es también un concepto normativo orientado a reducir las brechas existentes en las dimensiones económica, social, ambiental, política y cultural, y en aspectos como alimentación, salud, educación, vivienda, empleo, salarios y seguridad social, entre otros.

Se utilizó el índice de desarrollo social del 2010 cuyo método normativo adoptado para la medición del desarrollo social es el de Necesidades Básicas Insatisfechas [I(NBI)] según las variables disponibles en las bases de microdatos del Censo de Población y Vivienda 2005, por vivienda, persona y hogar.

Se generaron variables categóricas e indicatoras para cada una de las categorías de desarrollo social de la siguiente forma.

- 1=Alto
- 2= Medio
- 3= Bajo
- 4=Muy Bajo

Se presenta a continuación el cuadro resumen con la información de las variables dependientes e independientes incluidas en nuestros análisis.

Cuadro resumen de operacionalización de variables

Variable dependiente

Nombre	Definición	Tipo	Operacionalización
Mortalidad cardiovascular y cerebrovascular por todas las causas y causas específicas	Defunciones ocurridas durante el periodo comprendido de 2004 a 2013, en la Ciudad de México exceptuando aquellas muertes de tipo accidental o externo	Numérica Conteo	Conteos diarios de muertes por todas las causas cardiovasculares y cerebrovasculares y causas específicas

Variables independientes

Nombre	Definición	Tipo	Operacionalización
PM_{2.5}	Mezcla de partículas sólidas y líquidas suspendidas en el aire, varían en forma, tamaño, composición y origen y tienen un diámetro igual o menor a 2.5 μm .	Continua Razón	Promedio de 24 horas Microgramos por metro cúbico, $\mu\text{g}/\text{m}^3$.
SO₂	Contaminante gaseoso formado por la quema de combustibles que contienen azufre, tales como carbón o aceite, diesel o durante el proceso de refinamiento del petróleo.	Numérica Razón	Concentración promedio de 24 horas, partes por millón, ppm.
NO₂	Contaminante formado como subproducto en los procesos de combustión a altas temperaturas, como en los vehículos motorizados y las plantas eléctricas.	Numérica Razón	Concentración máxima de 1 hora, partes por millón, ppm.
Humedad relativa	Razón de la presión de vapor de agua presente en un determinado momento con respecto a la presión de saturación de vapor de agua a la misma temperatura.	Numérica Continua	Promedio diario. Porcentaje, %.
Temperatura aparente	Medida de la incomodidad relativa debido a la producción combinada de	Numérica Continua	Promedio diario, mínimo o máximo.

	calor y humedad, basada en estudios fisiológicos y se puede calcular como una combinación de temperatura del aire y punto de rocío		Grados Celsius, °C
Día de la semana	Cada uno de los días que componen una semana, de lunes a domingo.	Categórica Nominal	Se codificarán de la siguiente forma: 0= lunes a viernes 1= sábado 2= domingo
Día Festivo	Días no laborables en la Ciudad de México	Categórica Nominal	1= Jueves y Viernes santo, 1 de mayo, 16 de septiembre, 1 de noviembre, 12 y 25 de diciembre y 1 de enero. 0= resto de los días
Temporada climática	Cada una de temporadas climáticas características de la Ciudad de México	Categórica Nominal	1=temporada de lluvias 2= temporada seca fría 3= temporada seca-cálida
Índice de desarrollo social	Cada una de las categorías de desarrollo social de las delegaciones en la Ciudad de México	Categórica Ordinal	1=Alto 2= Medio 3= Bajo 4=Muy Bajo

Plan de análisis estadístico

Análisis descriptivo

Fueron graficadas las series temporales de variables dependientes para las causas de mortalidad previamente definidos en el Cuadro I, con la finalidad de poder identificar los componentes principales de las series como: tendencia, estacionalidad, ciclicidad y ruido.

Posteriormente se obtuvieron estadísticos descriptivos como los promedios diarios de muertes por causas específicas, desviación estándar y varianza, número mínimo y máximo de muertes ocurridas en un día.

Puesto que nuestra variables dependientes son conteos, se exploró su *Poissonabilidad*, para corroborar que en efecto debemos ajustar un modelo de regresión Poisson o alguna de sus variantes en función de la presencia de sobre-dispersión (varianza significativamente mayor que la media).

De igual manera se graficaron las series temporales de las variables independientes: $PM_{2.5}$, NO_2 , SO_2 temperatura aparente para identificar sus componentes de tendencia, estacionalidad, ciclicidad, ruido y se obtuvieron estadísticos de resumen.

Modelaje estadístico

Las asociaciones entre exposición a $PM_{2.5}$ con las diferentes causas de mortalidad cardiovascular y cerebrovascular en personas mayores a 25 y 65 años para toda la ciudad de México, se estimaron utilizando Modelos Lineales Generalizados (GLM) para los datos de conteo con regresiones tipo Poisson y rezagos distribuidos, ajustando por estación del año, día de la semana y días festivos. Usamos splines penalizados para remover las tendencias a largo plazo en los datos de mortalidad y mejorar la estacionariedad de los datos. [110-112]

Para investigar los posibles efectos de confusión del clima y los contaminantes atmosféricos, incluimos en el modelo base una spline cúbico natural de temperatura aparente para considerar su relación no lineal con mortalidad y alternativamente, se incluyeron términos lineales de NO_2 y SO_2 . La evaluación de las no-linealidades en la función concentración-respuesta entre $PM_{2.5}$ y mortalidad se realizó con una comparación entre el término lineal de $PM_{2.5}$ con el logaritmo natural de $PM_{2.5}$, con base en el ajuste general de los modelos de regresión. [14, 45-46]

El diagnóstico de los modelos se realizó mediante el criterio de información de Akaike, normalidad de residuales, funciones de autocorrelación parcial y presencia de ruido blanco residual.[112-114]

Se realizaron análisis de sensibilidad mediante la variación del máximo número de rezagos en la exposición y grados de libertad en la especificación de los rezagos distribuidos para examinar la presencia de asociaciones altamente no lineales.

Todos los análisis se ajustaron en STATA 13 (Stata Corp, College Station, Texas, EE. UU.) Y R 3.2.3 (R Development Core Team 2015).

Análisis de heterogeneidad

Con el fin de estimar la asociación entre la exposición aguda a $PM_{2.5}$ con mortalidad cardiovascular y cerebrovascular en cada uno de las 16 delegaciones de la Ciudad de México para el mismo día (lag0) y el promedio del mismo día y el anterior (lag0-1), ajustamos modelos lineales generalizados mixtos (GLMM) con regresiones Poisson.

Nuestros GLMM incluyeron como variables independientes 1) variables indicadoras para el día de la semana y las días festivos para permitir diferencias basales en las tasas de

mortalidad observadas cada día; 2) funciones suaves del tiempo para ajustar la estacionalidad y las tendencias a largo plazo en la mortalidad y 3) un spline de la temperatura aparente para controlar su relación no lineal con la mortalidad y su posible efecto de confusión en las asociaciones entre la exposición a $PM_{2.5}$ y mortalidad. Con la finalidad de considerar las diferencias socioeconómicas entre los distritos, se incluyó un término de interacción entre el índice de desarrollo social (SDI) de cada delegación de la Ciudad de México y $PM_{2.5}$ como predictor de las pendientes de regresión que describen la asociación entre exposición aguda a $PM_{2.5}$ con mortalidad en cada delegación.

La prueba de heterogeneidad espacial para las asociaciones entre la exposición a $PM_{2.5}$ con los resultados de mortalidad se llevó a cabo con una prueba de razón de verosimilitud (LRT) para comparar la bondad de ajuste de los resultados obtenidos de los GLMM con interceptos y pendientes aleatorias que describen la relación entre $PM_{2.5}$ con mortalidad en cada delegación de la Ciudad de México con las de los modelos que sólo incluyen interceptos aleatorios.

La evaluación de la heterogeneidad temporal (variación en el tiempo) de las asociaciones entre la exposición aguda a $PM_{2.5}$ con los resultados de mortalidad para toda la Ciudad de México, se llevó a cabo mediante la inclusión de un término de interacción del producto tensorial entre la función suave de $PM_{2.5}$ y tiempo, para probar si el ajuste de los modelos mejoraba al permitir que la relación entre $PM_{2.5}$ con la mortalidad variara de forma flexible en el tiempo.

Finalmente, cuando se identificó heterogeneidad temporal significativa, se estimó la asociación entre la exposición aguda a $PM_{2.5}$ con mortalidad para todo el territorio de la Ciudad de México en al menos dos períodos de tiempo, manteniendo en cada periodo el mismo número de días para equilibrar la potencia estadística asociada con la duración de la series de tiempo.

Los análisis en esta etapa del estudio se realizaron utilizando el software estadístico R versión 3.4.2 (R Foundation for Statistical Computing) con los paquetes "lme4" y "mgcv".

Limitaciones de los Estudios ecológicos

La falacia ecológica representa la principal limitación del diseño epidemiológico ecológico. Ésta radica en querer interpretar o hacer inferencias causales de las estimaciones observadas a nivel grupal como reflejo de efectos biológicos a nivel individual. El problema subyacente de los análisis ecológicos para estimar efectos biológicos individuales, radica en las diferentes características y falta de información a nivel individual que no se pueden observar al interior de los grupos. Por lo limitado de sus mediciones, pueden ser más susceptibles de sesgos que los estudios que se basan en observaciones personales, bajo el supuesto que el estándar de oro para observar efectos biológicos son los estudios de base individual [55, 115].

Otra limitación potencial es la secuencia temporal entre la exposición y el desenlace, ya que en ocasiones tanto la enfermedad como la exposición son medidas al mismo tiempo.

Además de particular importancia en los estudios de mortalidad y exposición aguda a contaminantes del aire, se utiliza la fecha en que ocurrieron los decesos en lugar de la fecha de inicio de los síntomas. Este problema puede ocurrir también en los estudios donde la unidad de análisis son los individuos; no obstante en los estudios ecológicos se presenta además la migración entre grupos o movilidad de individuos; es decir, la población afectada podría haber emigrado antes de la medición de la enfermedad o exposición, ocasionando un sesgo de selección [55].

Por otro lado los estudios ecológicos están sujetos a confusión potencial por la falta de medición de algunas variables que rutinariamente no se registran en los reportes médicos o ambientales. Por ejemplo al estar basados muchas veces en datos administrativos éstos pueden haber incluido errores de captura o codificación de ciertos padecimientos [90], además no se cuenta con información que permita la consideración de la calidad de la atención médica recibida [116], diferencias en tiempos de traslados y variabilidad en la práctica clínica a nivel ecológico.

Consideraciones éticas

Dado que la información de las bases de datos que se utilizarán en este proyecto corresponden a información secundarias disponibles al público general y que no se manipuló información ni material biológico de ningún tipo, no existe impedimento ético alguno para proceder a su realización.

Resultados

Se incluyen a continuación como parte de los resultados, el primer artículo científico derivado de esta investigación que se encuentra ya publicado y el manuscrito del segundo artículo.

Cardiovascular and Cerebrovascular Mortality Associated With Acute Exposure to PM_{2.5} in Mexico City

Iván Gutiérrez-Avila, MSc; Leonora Rojas-Bracho, ScD; Horacio Riojas-Rodríguez, PhD;
Itai Kloog, PhD; Allan C. Just, PhD; Stephen J. Rothenberg, PhD

Background and Purpose—Acute exposure to particulate matter with aerodynamic diameter ≤ 2.5 μm (PM_{2.5}) is associated with acute cardiovascular and cerebrovascular mortality. The aim of this study was to evaluate these associations with specific causes of cardiovascular and cerebrovascular mortality in Mexico City.

Methods—We obtained daily mortality records for Mexico City from 2004 to 2013 for cardiovascular and cerebrovascular causes in people ≥ 25 and ≥ 65 years old. Exposure to PM_{2.5} was assessed with daily estimates from a new hybrid spatiotemporal model using satellite measurements of aerosol optical depth PM_{2.5} and compared to ground level PM_{2.5} measurements with missing data estimated with generalized additive models PM_{2.5}. We fitted Poisson regression models with distributed lags for all mortality outcomes.

Results—An increase of 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ in aerosol optical depth PM_{2.5} was associated with increased cardiovascular (1.22%; 95% confidence interval, 0.17–2.28) and cerebrovascular mortality (3.43%; 95% confidence interval, 0.10–6.28) for lag days 0 to 1 (lag 0–1). Stronger effects were identified for hemorrhagic stroke and people ≥ 65 years. Associations were slightly smaller using generalized additive models PM_{2.5}.

Conclusions—These results support the evidence that acute exposure to PM_{2.5} is associated with increased risk of specific cardiovascular and cerebrovascular mortality causes. (*Stroke*. 2018;49:1734–1736. DOI: 10.1161/STROKEAHA.118.021034.)

Key Words: cardiovascular mortality ■ particulate matter ■ stroke

Acute exposure to airborne particles with aerodynamic diameter ≤ 2.5 μm (PM_{2.5}) can trigger cardiovascular and cerebrovascular mortality.¹ In developing countries, the region with the highest burden of stroke,² such evidence is limited³ and possibly related to lack of ground level monitoring of PM_{2.5}.⁴

Mexico City, once considered the most polluted in the world, has improved its air quality because of various programs prioritizing public health.⁵ However, it continues to be among the most polluted cities in Latin America⁶ and over the past decades it has recorded an increasing rate of cardiovascular and cerebrovascular diseases, which are among the 5 leading causes of death.⁷

Despite the large body of scientific evidence about adverse health effects of particulate matter in Mexico City,⁸ epidemiological research about cardiovascular and cerebrovascular mortality associated with PM_{2.5} exposure remains limited. We therefore evaluated acute PM_{2.5} exposure associated with specific causes of cardiovascular and cerebrovascular mortality.

Methods

The data that support the findings of this study are available from the corresponding author on reasonable request. The present article also adheres to the American Heart Association Journals' implementation of the Transparency and Openness Promotion guidelines.

Mortality Data and Exposure Assessment

We used an ecological design with public mortality records for Mexico City from 2004 to 2013. Our research was ruled exempt from human subjects review by the ethics board of the National Institute of Public Health of Mexico. Detailed methods are provided in the [online-only Data Supplement](#). Deaths in people ≥ 25 and ≥ 65 years old, classified according to the *International Classification of Diseases*, Tenth Revision codes, were aggregated to obtain daily counts for specific mortality causes. To improve the quality of ischemic heart disease mortality data, we applied redistribution of misclassified cause of death by using the proportions estimated by Naghavi et al⁹ (Table 1 in the [online-only Data Supplement](#)). Daily citywide exposure to PM_{2.5} was assessed with estimates from a new hybrid spatiotemporal model using satellite measurements of aerosol optical depth (AOD-PM_{2.5}) developed by Just et al.¹⁰ We also calculated daily PM_{2.5} averages from 3 monitoring stations of the Mexico City atmospheric monitoring system. On days with missing data, PM_{2.5} concentration

Received November 19, 2018; final revision received February 14, 2018; accepted May 14, 2018.

From the Department of Environmental Health, Instituto Nacional de Salud Pública, Cuernavaca, Mexico (I.G.-A., H.R.-R., S.J.R.); Independent Consultant, Mexico City, Mexico (L.R.-B.); Department of Geography and Environmental Development, Ben-Gurion University of the Negev, Beer Sheva, Israel (I.K.); and Department of Environmental Medicine and Public Health, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, NY (A.C.J.).

The online-only Data Supplement is available with this article at <http://stroke.ahajournals.org/lookup/suppl/doi:10.1161/STROKEAHA.118.021034/-/DC1>.

Correspondence to Stephen J. Rothenberg, PhD, Department of Environmental Health, Instituto Nacional de Salud Pública, Av Universidad 655, Santa María Ahuacatitlán, 62100 Cuernavaca, Morelos, Mexico. E-mail drlead@prodigy.net.mx
© 2018 American Heart Association, Inc.

Stroke is available at <http://stroke.ahajournals.org>

DOI: 10.1161/STROKEAHA.118.021034

was estimated with generalized additive models (GAM-PM_{2.5}), with Methods described in the [online-only Data Supplement](#).

Statistical Analysis

Associations were estimated using generalized linear models with Poisson regressions and distributed lags. Our base models included dummy variables for season of year, day of the week, penalized splines to address long-term trends in mortality and a natural cubic spline of apparent temperature. We alternatively included linear terms of NO₂ and SO₂ to investigate potential confounding effects of copollutants. Deviations from linearity in the concentration-response functions between PM_{2.5} and cardiovascular and cerebrovascular mortality featured comparison between models using linear PM_{2.5} and log-transformed PM_{2.5}.

Results

The mean±SD for all deaths because of cardiovascular and cerebrovascular causes per day was 39±8.2. Ischemic heart disease mortality accounted for the highest proportion of all daily cardiovascular deaths (55%). Daily average counts for deaths because of ischemic and hemorrhagic stroke were 1.1±1.1 and 2.7±1.6, respectively. Daily averages for AOD-PM_{2.5}

and GAM-PM_{2.5} were 24.4±8.2 µg/m³ and 25.9±10.3 µg/m³, respectively (Table II in the [online-only Data Supplement](#) describes mortality and environmental characteristics for the study period).

Table shows results on same day exposure (lag 0), cumulative effects over 2 (lag 0–1) and 6 days (lag 0–6) for AOD-PM_{2.5} and GAM-PM_{2.5}. Significant mortality increments were observed for all cardiovascular and cerebrovascular mortality causes using AOD-PM_{2.5} (lag 0–1). No deviations from linearity were observed in the concentration-response functions in the associations assessed (exposure range of 3–99.5 µg/m³). Slightly lower risks were observed using GAM-PM_{2.5} compared with AOD-PM_{2.5}, but no significant differences in health effects parameters and SEs were identified (Table IV in the [online-only Data Supplement](#)).

Discussion

This is the first study showing that acute exposure to PM_{2.5} is associated with specific cardiovascular and cerebrovascular

Table. Percent Increase and 95% CIs in Mortality Associated With 10 µg/m³ Increase in AOD-PM_{2.5} and GAM-PM_{2.5}

	Overall	AOD-PM _{2.5}		GAM-PM _{2.5}	
		Base Model	Fully Adjusted	Base Model	Fully Adjusted
		% Change (95% CI)	% Change (95% CI)	% Change (95% CI)	% Change (95% CI)
Cardiovascular ≥25 y old	Lag 0	1.32 (0.50 to 2.15)	1.02 (0.04 to 2.02)	1.04 (0.38 to 1.70)	0.76 (−0.02 to 1.55)
	Lag 0–1	1.50 (0.64 to 2.38)	1.22 (0.1 to 2.28)	1.22 (0.52 to 1.92)	0.94 (0.11 to 1.79)
	Lag 0–6	1.24 (0.25 to 2.24)	0.99 (−0.10 to 2.10)	0.77 (−0.09 to 1.64)	0.59 (−0.34 to 1.53)
Cerebrovascular ≥25 y old	Lag 0	2.92 (0.36 to 5.55)	3.16 (0.13 to 6.27)	2.05 (0.04 to 4.11)	2.21 (−0.18 to 4.66)
	Lag 0–1	3.15 (0.37 to 6.00)	3.43 (0.10 to 6.28)	2.48 (0.27 to 4.75)	2.68 (0.01 to 5.42)
	Lag 0–6	2.54 (−0.60 to 5.78)	2.76 (−0.68 to 6.33)	2.07 (−0.59 to 4.80)	2.22 (−0.69 to 5.22)
Ischemic heart disease	Lag 0	0.61 (−0.47 to 1.70)	0.51 (−0.77 to 1.82)	0.70 (−0.16 to 1.57)	0.66 (−0.36 to 1.70)
	Lag 0–1	1.10 (−0.07 to 2.29)	1.00 (−0.43 to 2.44)	1.03 (0.09 to 1.98)	1.00 (−0.14 to 2.14)
	Lag 0–6	0.75 (−0.55 to 2.07)	0.67 (−0.77 to 2.13)	0.47 (−0.65 to 1.61)	0.44 (−0.79 to 1.70)
Ischemic heart disease (improved by potential misclassification in death cause)	Lag 0	0.89 (−0.19 to 1.97)	0.86 (−0.41 to 2.14)	0.77 (−0.09 to 1.63)	0.86 (−0.16 to 1.89)
	Lag 0–1	1.37 (0.21 to 2.54)	1.32 (−0.07 to 2.72)	1.17 (0.24 to 2.10)	1.20 (0.09 to 2.33)
	Lag 0–6	0.78 (−0.49 to 2.06)	0.81 (−0.60 to 2.23)	0.41 (−0.69 to 1.51)	0.53 (−0.69 to 1.75)
Ischemic stroke	Lag 0	−0.86 (−5.64 to 4.15)	−0.60 (−6.60 to 5.78)	−0.75 (−4.45 to 3.09)	1.01 (−3.43 to 5.66)
	Lag 0–1	0.90 (−4.19 to 6.25)	1.12 (−5.45 to 8.14)	0.33 (−3.70 to 4.53)	2.28 (−2.59 to 7.39)
	Lag 0–6	5.68 (−0.40 to 12.13)	5.82 (−1.27 to 13.41)	4.87 (−0.27 to 10.28)	6.49 (0.77 to 12.54)
Hemorrhagic stroke	Lag 0	3.80 (0.74 to 6.94)	4.01 (0.37 to 7.77)	2.72 (0.33 to 5.17)	2.84 (−0.01 to 5.77)
	Lag 0–1	3.16 (−0.08 to 6.50)	3.36 (−0.58 to 7.46)	2.72 (0.16 to 5.35)	2.86 (−0.25 to 6.07)
	Lag 0–6	0.25 (−3.38 to 4.02)	0.33 (−3.62 to 4.45)	−0.15 (−3.19 to 2.98)	−0.08 (−3.38 to 3.32)
Cardiovascular ≥65 y old	Lag 0	1.65 (0.65 to 2.66)	0.91 (−0.27 to 2.10)	1.20 (0.41 to 1.99)	0.53 (−0.41 to 1.48)
	Lag 0–1	1.86 (0.80 to 2.92)	1.05 (−0.20 to 2.32)	1.41 (0.57 to 2.25)	0.67 (−0.33 to 1.67)
	Lag 0–6	2.92 (1.72 to 4.13)	2.29 (0.98 to 3.63)	1.84 (0.83 to 2.86)	1.22 (0.11 to 2.34)
Cerebrovascular ≥65 y old	Lag 0	2.59 (−0.52 to 5.81)	2.66 (−1.02 to 6.47)	1.82 (−0.60 to 4.31)	1.91 (−0.98 to 4.89)
	Lag 0–1	4.01 (0.54 to 7.60)	4.24 (0.12 to 8.52)	3.19 (0.44 to 6.01)	3.37 (0.09 to 6.76)
	Lag 0–6	4.54 (0.56 to 8.68)	4.70 (0.39 to 9.19)	3.87 (0.49 to 7.37)	3.97 (0.32 to 7.75)

Base model: adjusted by apparent temperature, day of the week, season of year, holidays, long-term trends. Fully adjusted: includes linear terms of SO₂ and NO₂, stratified at the mean. AOD-PM_{2.5} indicates aerosol optical depth; CI, confidence interval; and GAM-PM_{2.5}, generalized additive models.

mortality causes in Mexico City, the most populated city in North America. We found results consistent with previous studies with daily increments in cardiovascular mortality of 1%–2% for every 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ increase in $\text{PM}_{2.5}$ (lag 0–1).¹¹ For cerebrovascular mortality, our findings seemed larger than the 1.4% summary (95% confidence interval, 0.9%–1.9%) reported for cities in Europe, Asia, and North America (lag 0–1).¹² Also, our results for people ≥ 65 years old are consistent with the conclusions from a meta-analysis, pointing out strong evidence of higher mortality risks in older populations associated with acute exposure to particulate matter than in younger populations.¹³

Most studies have presented combined results for stroke types associated with acute exposure to $\text{PM}_{2.5}$; with weaker evidence for associations with different types of stroke. We observed greater effects for hemorrhagic stroke than for ischemic stroke. Possible explanations are higher frequency of hemorrhagic stroke observed in Mexico City and distribution of cofactors making its inhabitants more liable to suffer hemorrhagic stroke.

Limitations in our investigation include citywide exposure assessment to $\text{PM}_{2.5}$. We may have failed to capture the spatio-temporal $\text{PM}_{2.5}$ variability within Mexico City possibly biasing point estimates toward the null (Berkson type error).¹⁴ Also, the association between exposure to $\text{PM}_{2.5}$ and onset of acute cardiovascular events might be subject to substantial underestimation related to exposure misclassification. We used date of death instead of time of symptom onset to assign exposure to $\text{PM}_{2.5}$.

Time series studies in air pollution epidemiology generally rely on correct classification of death causes from government records. Even though we performed proportional redistribution of potentially misclassified death causes to ischemic heart disease mortality to reduce measurement error, there are other mortality outcomes subject to correction that were not addressed in our research.

$\text{PM}_{2.5}$ toxicity depends on different factors besides concentration levels. Further research assessing the spatial distribution and composition of $\text{PM}_{2.5}$ within Mexico City is needed to further refine our findings.

Sources of Funding

I. Gutiérrez-Avila was supported by the Fulbright and CONACyT student grants. Dr Just was supported by National Institutes of Health grants R00ES023450 and P30ES023515.

Disclosures

None.

References

1. Brook RD, Rajagopalan S, Pope CA III, Brook JR, Bhatnagar A, Diez-Roux AV, et al; American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention, Council on the Kidney in Cardiovascular Disease, and Council on Nutrition, Physical Activity and Metabolism. Particulate matter air pollution and cardiovascular disease: an update to the scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2010;121:2331–2378. doi: 10.1161/CIR.0b013e3181dbee01.
2. Feigin VL, Roth GA, Naghavi M, Parmar P, Krishnamurthi R, Chugh S, et al; Global Burden of Diseases, Injuries and Risk Factors Study 2013 and Stroke Experts Writing Group. Global burden of stroke and risk factors in 188 countries, during 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet Neurol*. 2016;15:913–924. doi: 10.1016/S1474-4422(16)30073-4.
3. Ljungman PL, Mittleman MA. Ambient air pollution and stroke. *Stroke*. 2014;45:3734–3741. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.003130.
4. Brauer M, Freedman G, Frostad J, van Donkelaar A, Martin RV, Dentener F, et al. Ambient air pollution exposure estimation for the Global Burden of Disease 2013. *Environ Sci Technol*. 2016;50:79–88. doi: 10.1021/acs.est.5b03709.
5. Parrish DD, Singh HB, Molina L, Madronich S. Air quality progress in North American megacities: a review. *Atmos Environ*. 2011;45:7015–7025.
6. World Health Organization (WHO). *Data Summary: WHO's Ambient Air Pollution Database-Update*. 2016. http://www.who.int/phe/health_topics/outdoorair/databases/cities/en/. Accessed May 31, 2018.
7. Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). GBD Compare Data Visualization. <http://vizhub.healthdata.org/gbd-compare>. Accessed January 11, 2018.
8. Calderón-Garcidueñas L, Kulesza RJ, Doty RL, D'Angiulli A, Torres-Jardón R. Megacities air pollution problems: Mexico City metropolitan area critical issues on the central nervous system pediatric impact. *Environ Res*. 2015;137:157–169. doi: 10.1016/j.envres.2014.12.012.
9. Naghavi M, Makela S, Foreman K, O'Brien J, Pourmalek F, Lozano R. Algorithms for enhancing public health utility of national causes-of-death data. *Popul Health Metr*. 2010;8:9. doi: 10.1186/1478-7954-8-9.
10. Just AC, Wright RO, Schwartz J, Coull BA, Baccarelli AA, Tellez-Rojo MM, et al. Using high-resolution satellite aerosol optical depth to estimate daily $\text{PM}_{2.5}$ geographical distribution in Mexico City. *Environ Sci Technol*. 2015;49:8576–8584. doi: 10.1021/acs.est.5b00859.
11. Atkinson RW, Kang S, Anderson HR, Mills IC, Walton HA. Epidemiological time series studies of $\text{PM}_{2.5}$ and daily mortality and hospital admissions: a systematic review and meta-analysis. *Thorax*. 2014;69:660–665. doi: 10.1136/thoraxjnl-2013-204492.
12. Wang Y, Elliot MN, Wellenius GA. Short-term changes in ambient particulate matter and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc*. 2014;3:e000983.
13. Bell ML, Zanobetti A, Dominici F. Evidence on vulnerability and susceptibility to health risks associated with short-term exposure to particulate matter: a systematic review and meta-analysis. *Am J Epidemiol*. 2013;178:865–876. doi: 10.1093/aje/kwt090.
14. Zeger SL, Thomas D, Dominici F, Samet JM, Schwartz J, Dockery D, et al. Exposure measurement error in time-series studies of air pollution: concepts and consequences. *Environ Health Perspect*. 2000;108:419–426.

Cardiovascular and Cerebrovascular Mortality Associated With Acute Exposure to PM_{2.5} in Mexico City

Iván Gutiérrez-Avila, Leonora Rojas-Bracho, Horacio Riojas-Rodríguez, Itai Kloog, Allan C. Just and Stephen J. Rothenberg

Stroke. 2018;49:1734-1736; originally published online June 12, 2018;

doi: 10.1161/STROKEAHA.118.021034

Stroke is published by the American Heart Association, 7272 Greenville Avenue, Dallas, TX 75231

Copyright © 2018 American Heart Association, Inc. All rights reserved.

Print ISSN: 0039-2499. Online ISSN: 1524-4628

The online version of this article, along with updated information and services, is located on the World Wide Web at:

<http://stroke.ahajournals.org/content/49/7/1734>

Data Supplement (unedited) at:

<http://stroke.ahajournals.org/content/suppl/2018/06/12/STROKEAHA.118.021034.DC1>

Permissions: Requests for permissions to reproduce figures, tables, or portions of articles originally published in *Stroke* can be obtained via RightsLink, a service of the Copyright Clearance Center, not the Editorial Office. Once the online version of the published article for which permission is being requested is located, click Request Permissions in the middle column of the Web page under Services. Further information about this process is available in the [Permissions and Rights Question and Answer](#) document.

Reprints: Information about reprints can be found online at:

<http://www.lww.com/reprints>

Subscriptions: Information about subscribing to *Stroke* is online at:

<http://stroke.ahajournals.org/subscriptions/>

SUPPLEMENTAL MATERIAL
Cardiovascular and cerebrovascular mortality associated with acute exposure to
PM_{2.5} in Mexico City

Iván Gutiérrez-Avila, Leonora Rojas-Bracho, Horacio Riojas-Rodriguez, Itai Kloog,

Allan C. Just, Stephen J. Rothenberg

Table of Contents

Methods	3
Table I. Heart failure "Garbage Codes" proportions redistributed to ischemic heart disease "Target Codes"	5
Table II. Daily mortality outcomes and environmental variables in Mexico City for 2004- 2013	6
Table III. Spearman correlation coefficient among environmental variables	7
Table IV. Relative Risks and 95% confidence intervals (CIs) in cardiovascular and cerebrovascular mortality associated with 10 µg/m ³ increase in AOD-PM _{2.5} and GAM- PM _{2.5}	8

Methods

Mortality data

We used public mortality information that is available online without individually identifiable information and thus was ruled exempt from human subjects review by the ethics board of the National Institute of Public Health of Mexico. We obtained mortality records from the Mexican National Institute of Statistics and Geography classified according to the tenth version of the International Classification of Diseases (ICD-10) for the period of 2004–2013. Deaths in Mexico City in people ≥ 25 years old were aggregated to obtain daily counts for the cause categories of all cardiovascular (ICD-10 codes I00-I99), ischemic heart disease (ICD-10 codes I20-I25), all cerebrovascular (ICD-10 codes I60-I63), ischemic stroke (ICD-10 codes I63) and hemorrhagic stroke (ICD-10 codes I60-I62). Since the elderly are at higher risk of mortality, we also evaluated these associations in people ≥ 65 years old.

To improve the quality of ischemic mortality data related to possible errors in coding the causes of death, we applied the methods developed by Naghavi et al.¹ This task involves proportional redistribution of "Garbage Codes" (GC) that cannot be considered underlying causes of death and should be redistributed to "Target Codes" (TC) which represent actual underlying causes of death. Ischemic heart disease has been recognized as the most affected TC by the use of GC, given the amount of misclassified deaths with heart failure-GC (ICD-10 codes I50).² Table I shows the reassigned daily proportions of heart failure-GC to improve ischemic heart disease mortality that we used for the entire period of study.

Exposure assessment

Exposure to $PM_{2.5}$ was assessed using data from a new hybrid spatiotemporal model developed by Just et al.³ The model was designed for estimating daily $PM_{2.5}$ concentration in Mexico City using satellite measurements of Aerosol Optical Depth (AOD) from the NASA Moderate Resolution Imaging Spectroradiometer (MODIS) platform, using the new Multi-Angle Implementation of Atmospheric Correction (MAIAC) data with a spatial resolution of 1 km x 1 km. This model calibrates the association of AOD to $PM_{2.5}$ with ground level monitors, meteorological and land use variables (AOD- $PM_{2.5}$). Model fits were excellent with out-of-sample cross validation R^2 of 0.72. More in-depth details can be found in Just et al.³ The 1 km x 1 km cells with daily AOD- $PM_{2.5}$ corresponding to the Mexico City urban area were averaged to estimate daily citywide exposure.

We also calculated daily $PM_{2.5}$ averages using hourly records from three monitoring stations of the Mexico City Atmospheric Monitoring System that achieved 75% data sufficiency for the study period. On days with missing data, $PM_{2.5}$ concentration for each station was estimated by Generalized Additive Models (GAM) adjusted by meteorological variables (temperature, relative humidity and wind speed), air pollutants [particles with aerodynamic diameter ≤ 10 micrometers (PM_{10}), nitrogen dioxide (NO_2) and sulfur dioxide (SO_2)] and temporal terms (long-term and seasonal trends, holidays and weekdays). Meteorological and air pollutant variables were modeled with penalized splines, to characterize nonlinear relationships with $PM_{2.5}$. For each monitoring station, we selected the model minimizing the Akaike Information Criterion (AIC) and whose $PM_{2.5}$ estimates minimized the Root Mean Squared Error (RMSE). When missing values remained due to

missing covariates, daily PM_{2.5} was estimated through ARIMA models using each monitoring station as dependent variable and the remaining monitoring stations as explanatory. Finally, citywide average of PM_{2.5} were calculated from PM_{2.5} measurements, GAM and ARIMA estimates in each monitoring station (GAM-PM_{2.5}).

To consider the effect of weather on mortality we calculated daily mean apparent temperature (AT) as described by Basu et al⁴ as follows:

$$AT = -2.653 + 0.994 \times T + 0.0153 \times DT^2,$$

where T corresponds to air temperature and DT corresponds to dew point.

Statistical analysis

We used a time-series design. PM_{2.5}-mortality associations were estimated using Generalized Linear Models (GLM) for count data with Poisson regressions and distributed lags.

Our base models included dummy variables for season of year, day of the week, holidays, penalized splines to address long-term trends in mortality and improve stationarity,⁵⁻⁷ and a natural cubic spline of apparent temperature (AT) to account for nonlinear relationships with mortality. Spearman correlation coefficients between air pollutants and AT are shown in Table III. To investigate potential confounding effects of other air pollutants, we conducted a sensitivity analysis including linear terms of NO₂ and SO₂ concentrations. The assessment of nonlinearities in the concentration-response function between PM_{2.5} and mortality featured comparison between linear PM_{2.5} and log-transformed PM_{2.5}, based on the overall fit of the regression models.⁸⁻⁹ Diagnostic criteria included the AIC, normality of residuals, partial autocorrelation functions and presence of residual white noise.⁶⁻⁷

All analysis were fit in STATA 13 (Stata Corp, College Station, Texas, E.U.) and R 3.2.3 (R Development Core Team 2015).

Table I. Heart failure "Garbage Codes" proportions redistributed to ischemic heart disease "Target Codes"

Garbage Codes	Target Codes	Proportions according to sex			
		Men		Women	
		25-49 years	>50 years	25-49 years	>50 years
I50 Heart failure	I21-I25				
I50.0 Congestive heart failure	Ischemic	0.8	0.955	0.71	0.88
I50.1 Left ventricular failure	Heart Disease				
I50.9 Heart failure, unspecified					

Table II. Daily mortality outcomes and environmental variables in Mexico City for 2004-2013

Variable	Mean	Std. Dev.	Min	Max
All cardiovascular (ICD codes:I00-I99)	39.0	8.2	16.0	79.0
All cerebrovascular (ICD codes:I60-I63)	3.8	2.0	0.0	12.0
Ischemic heart disease (ICD codes:I20-I25)	21.4	5.9	6.0	47.0
Ischemic heart disease considering heart failure-GC	22.9	6.1	6	49
Ischemic stroke (ICD codes:I63)	1.1	1.1	0.0	7.0
Hemorrhagic stroke (ICD codes:I60-I62)	2.7	1.6	0.0	10.0
All cardiovascular _{≥65} years old	30.4	7.1	11	64
All cerebrovascular _{≥65} years old	2.6	1.6	0	10
AOD-PM _{2.5} , µg/m ³ , *	24.4	8.2	6.4	76.1
GAM-PM _{2.5} , µg/m ³ , †	25.9	10.3	3	99.5
Apparent temperature, °C	14.3	2.9	3.7	22.3
NO ₂ , ppb	58.8	20.2	18.0	153.0
SO ₂ , ppb	6.5	5.4	0.0	56.0

*PM_{2.5} derived from the calibrated satellite AOD measurements

†PM_{2.5} derived from Generalized Additive Models

Table III. Spearman correlation coefficients among environmental variables

	AOD-PM _{2.5}	NO ₂	SO ₂	AT
AOD-PM _{2.5}	1	0.73	0.55	-0.12
NO ₂		1	0.45	-0.27
SO ₂			1	-0.22
AT				1
	GAM-PM _{2.5}	NO ₂	SO ₂	AT
GAM-PM _{2.5}	1	0.74	0.53	-0.12
NO ₂		1	0.45	-0.27
SO ₂			1	-0.22
AT				1

AOD-PM_{2.5}, PM_{2.5} derived from the calibrated satellite AOD measurements; GAM-PM_{2.5}, PM_{2.5} derived from Generalized Additive Models; NO₂, nitrogen dioxide; SO₂, sulfur dioxide; AT, apparent temperature.

Table IV. Relative Risks and 95% confidence intervals (CIs) in cardiovascular and cerebrovascular mortality associated with $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ increase in AOD-PM_{2.5} and GAM-PM_{2.5}

Outcome	Model R ²	P value ^a	Lag 0				Lag 0-1				Lag 0-6			
			Relative Risk	Lower bound	Upper bound	Standard error	Relative Risk	Lower bound	Upper bound	Standard error	Relative Risk	Lower bound	Upper bound	Standard error
Cardiovascular mortality	AOD	0.72	1.010	1.000	1.020	0.005	1.012	1.002	1.023	0.005	1.010	0.999	1.021	0.006
	GAM	0.84	1.008	1.000	1.015	0.004	1.009	1.001	1.018	0.004	1.006	0.997	1.015	0.005
Cerebrovascular mortality	AOD	0.72	1.032	1.001	1.063	0.015	1.034	1.001	1.069	0.017	1.028	0.993	1.063	0.017
	GAM	0.84	1.022	0.993	1.052	0.015	1.027	1.000	1.054	0.013	1.022	0.993	1.052	0.015
Ischemic heart disease	AOD	0.72	1.005	0.992	1.018	0.007	1.010	0.996	1.024	0.007	1.007	0.992	1.021	0.007
	GAM	0.84	1.007	0.996	1.017	0.005	1.010	0.999	1.021	0.006	1.004	0.992	1.017	0.006
Ischemic heart disease (improved by correction in death cause)	AOD	0.72	1.009	0.996	1.021	0.006	1.013	0.999	1.027	0.007	1.008	0.994	1.022	0.007
	GAM	0.84	1.009	0.998	1.019	0.005	1.012	1.001	1.023	0.006	1.005	0.993	1.018	0.006
Ischemic stroke	AOD	0.72	0.994	0.934	1.058	0.032	1.011	0.945	1.081	0.034	1.058	0.987	1.134	0.035
	GAM	0.84	1.010	0.966	1.057	0.023	1.023	0.974	1.074	0.025	1.065	1.008	1.125	0.028
Hemorrhagic Stroke	AOD	0.72	1.040	1.004	1.078	0.018	1.034	0.994	1.075	0.020	1.003	0.964	1.044	0.020
	GAM	0.84	1.028	1.000	1.058	0.014	1.029	0.997	1.061	0.016	0.999	0.966	1.033	0.017
Cardiovascular mortality ≥65	AOD	0.72	1.009	0.997	1.021	0.006	1.011	0.998	1.023	0.006	1.023	1.010	1.036	0.007
	GAM	0.84	1.005	0.996	1.015	0.005	1.007	0.997	1.017	0.005	1.012	1.001	1.023	0.006
Cerebrovascular mortality ≥65	AOD	0.72	1.027	0.990	1.065	0.019	1.042	1.001	1.085	0.021	1.047	1.004	1.092	0.021
	GAM	0.84	1.019	0.990	1.049	0.015	1.034	1.001	1.068	0.016	1.040	1.003	1.077	0.018

^aThe Wald test was used for cross-model hypotheses of same effect size effect estimates for lag-0 from models using AOD-PM_{2.5} and GAM-PM_{2.5} as exposure

References

1. Naghavi M, Makela S, Foreman K, O'Brien J, Pourmalek F, Lozano R. Algorithms for enhancing public health utility of national causes-of-death data. *Population Health Metrics*. 2010;8:9
2. Ahern RM, Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Gakidou E, Murray CJ. Improving the public health utility of global cardiovascular mortality data: the rise of ischemic heart disease. *Population Health Metrics*. 2011;9:8
3. Just AC, Wright RO, Schwartz J, Coull BA, Baccarelli AA, Tellez-Rojo MM, et al. Using High-Resolution Satellite Aerosol Optical Depth To Estimate Daily PM_{2.5} Geographical Distribution in Mexico City. *Environmental Science & Technology*. 2015;49:8576-8584
4. Basu R, Feng WY, Ostro BD. Characterizing temperature and mortality in nine California counties. *Epidemiology*. 2008;19:138-145
5. Schwartz J. The distributed lag between air pollution and daily deaths. *Epidemiology*. 2000;11:320-326
6. Bhaskaran K, Gasparrini A, Hajat S, Smeeth L, Armstrong B. Time series regression studies in environmental epidemiology. *International journal of epidemiology*. 2013;42:1187-1195
7. Bell ML, Samet JM, Dominici F. Time-series studies of particulate matter. *Annu Rev Public Health*. 2004;25:247-280
8. Samoli E, Analitis A, Touloumi G, Schwartz J, Anderson HR, Sunyer J, et al. Estimating the Exposure-Response Relationships between Particulate Matter and Mortality within the APHEA Multicity Project. *Environ Health Perspect*. 2005;113:88-95
9. Schwartz J, Ballester F, Saez M, Pérez-Hoyos S, Bellido J, Cambra K, et al. The concentration-response relation between air pollution and daily deaths. *Environ Health Perspect*. 2001;109:1001-1006

Intra-urban heterogeneity in the association between short-term exposure to PM_{2.5} with cardiovascular and cerebrovascular mortality in Mexico City

Iván Gutiérrez-Avila, MSc¹, Stephen J. Rothenberg, PhD¹, Horacio Riojas-Rodríguez, PhD¹, Leonora Rojas-Bracho, ScD², Itai Kloog, PhD³, Allan C. Just, PhD⁴

¹Department of Environmental Health, Instituto Nacional de Salud Pública, Cuernavaca, México

²Independent Consultant, Mexico City, Mexico

³Department of Geography and Environmental Development, Ben-Gurion University of the Negev, Israel

⁴Department of Environmental Medicine and Public Health, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, NY

Abstract

Background. Exposure to different intra-urban levels of particulate matter with aerodynamic diameter $\leq 2.5\mu\text{m}$ (PM_{2.5}) might produce differential risks for acute cardiovascular and cerebrovascular mortality within large metropolitan areas. There is limited evidence about intra-urban variations in acute cardiovascular and cerebrovascular mortality risks associated with short-term exposure to PM_{2.5}.

Methods. We adjusted generalized linear mixed models (GLMM) with Poisson regressions in order to estimate the associations between short-term exposure to PM_{2.5} with cardiovascular, cerebrovascular and ischemic heart mortality in people ≥ 25 and ≥ 65 years old in each one of the 16 boroughs of Mexico City for same day (lag0) and average of the current day and the previous day (lag0-1). Exposure to PM_{2.5} was assessed with estimates from a new hybrid spatiotemporal model using satellite measurements of Aerosol Optical Depth (AOD-PM_{2.5}) with resolution of 1 km x 1 km from NASA.

Results. Across all boroughs a 10- $\mu\text{g}/\text{m}^3$ increase in AOD-PM_{2.5} for lag0, was positively associated with all cardiovascular mortality [1.7%(95%CI:1.54-1.84) to 3.4%(95%CI:3.30-3.47)], all cerebrovascular mortality [1.5%(95%CI:0.19-2.82) to 5%(95%CI:3.69-6.34)] and ischemic heart mortality [1.4%(95%CI:1.29-1.44) to 2.1%(95%CI:2.09-2.17)] in people ≥ 25 years old. Associations for lag0-1 were similar or slightly higher than

lag0 for cardiovascular and ischemic heart mortality in both age groups, except for cerebrovascular mortality with larger effect estimates for lag0. Overall, the associations for all mortality outcomes were larger for people ≥ 65 years old for all mortality outcomes. Our results suggest no spatial heterogeneity in the associations between short-term exposure to AOD-PM_{2.5} with acute cardiovascular, cerebrovascular and ischemic heart mortality causes within Mexico City; significant changes over time in the association with cardiovascular mortality in people ≥ 65 years old were identified.

Conclusion.

Short-term exposure to AOD-PM_{2.5} was significantly associated with acute cardiovascular, ischemic and cerebrovascular mortality; suggesting no significant differences in acute mortality risks between the 16 boroughs of Mexico City. Significant changes in the association for acute cardiovascular mortality over the study period for the entire city were identified. Our findings are in agreement with recent evidence suggesting that improvement in exposure methods considering intra-urban gradients in short-term exposure to AOD-PM_{2.5} is associated with larger and more precise acute mortality effect estimates than those reported from studies using citywide exposure to PM_{2.5}.

Address for Correspondence: Stephen J. Rothenberg, PhD, Department of Environmental Health, Instituto Nacional de Salud Pública, Av Universidad 655, Santa María Ahuacatitlán. 62100 Cuernavaca, Morelos, Mexico. E-mail: drlead@prodigy.net.mx.

Background

Short-term exposure to particulate matter with aerodynamic diameter $\leq 2.5\text{-}\mu\text{m}$ ($\text{PM}_{2.5}$) has been associated with acute cardiovascular and cerebrovascular mortality.¹⁻² Most of the evidence for these associations is based on exposure methods using data from one or few ground-level monitoring stations, and citywide- $\text{PM}_{2.5}$ exposure has been equally assigned to the entire population living in extended metropolitan areas. This approach might fail to characterize intra-urban exposure gradients and its associated health risks, leading to smaller effect estimates and wider confidence intervals.³

In multi-city studies of acute mortality associated with short-term exposure to $\text{PM}_{2.5}$, effect estimates have been compared between geographic regions and heterogeneous associations have been combined to obtain summary estimates with meta-analysis techniques.⁴ Heterogeneity in effect estimates between cities might be related to several factors including: concentration of air pollutants, different toxicity related to particulate matter composition, distribution of other risk factors, periods of time analyzed, distribution of at risk population and random variation.⁵⁻⁷ These between-city characteristics might be also present at the intra-urban scale. As the number of mega cities grows and new methods to assess exposure to air pollutants have been developed, studies focused on health effects of air pollution at the intra-urban scale are now possible. Analyses aimed at identifying intra-urban heterogeneity in health effects of air pollution can be used to unveil vulnerable and unevenly exposed groups within widespread urban areas where millions of people with diverse health, social and environmental backgrounds live.⁸ If health-risks gradients related to intra-urban short-term exposure to $\text{PM}_{2.5}$ are identified, these results could aid local environmental and health authorities to implement prevention strategies and design surveillance or early warning systems focused on specific sub-regions in large urban areas.

Mexico City was considered the city with the worst air quality in the 1990s, with high levels of particulate matter with aerodynamic diameter $\leq 10\text{ }\mu\text{m}$ (PM_{10}) and ozone. Monitoring of $\text{PM}_{2.5}$ in Mexico City began by the second half of 2003, but there is little evidence of a decreasing trend in the concentration of this air pollutant over time.⁹ Even though environmental authorities have tried to improve Mexico City's air quality

with various programs prioritizing public health, it continues to be among the most polluted in Latin America. Also, over the past decades, Mexico City has recorded increasing mortality rates for cardiovascular diseases and stroke, which are among the five leading causes of death.¹⁰ Evidence allowing assessment of adverse cardiovascular and cerebrovascular effects associated with exposure to PM_{2.5} is scarce in Mexico, and possibly related to the lack of ground level monitoring of PM_{2.5} in the past. In this regard the use of emerging methods for estimating exposure to air pollutants, such as those based on satellite information in places with limited ground level monitoring has been recommended.¹¹ In places with extensive ground level monitoring networks, PM_{2.5} satellite estimates are being used along with them in order to refine health effect estimates.¹² Overall, limited information exists about heterogeneity in the association between short-term exposure to PM_{2.5} with acute cardiovascular and cerebrovascular mortality in megacities of the developing world at the intra-urban scale. We therefore carried out an epidemiologic research with an ecologic design in order to evaluate the presence of spatial and temporal heterogeneity in such associations for the 16 boroughs of Mexico City from 2004 to 2013 using a novel method to assess short term exposure to PM_{2.5}.

Methods

Study site. Mexico City offers a suitable region for testing intra-urban associations between air pollution and health outcomes for several reasons. The large extension of the city (1,485-Km²), yields air pollution exposure contrasts for intra-urban analysis. Mexico City Metropolitan Area hosts one of the biggest industrial complexes in Mexico; prevailing winds from the north cause air pollutants from such complexes to impact directly in the densely populated areas further south where mountains hinder their dispersion. Composition of PM_{2.5} also varies within Mexico City, with higher concentration of transition metals in the north increasing its toxic potential.¹³ Due to inadequate city planning, the industries that at the time were outside the urban area, are now surrounded by human settlements. Also, thermal inversions are frequent in this area, producing gradients of particulate pollution that run from high levels in the north east to lower levels in the south of the city.¹⁴⁻¹⁵ For this research we used each of the 16 boroughs of Mexico City as unit of analysis, based on the premise that these government units would allow us to explore the socio-spatial range of exposures within Mexico City, while reducing the potential for exposure measurement error. In addition, borough-level mortality information corresponds to the smallest spatial scale available in public mortality records.

Mortality data. We obtained mortality records from the Mexican National Institute of Statistics and Geography of México (INEGI), classified according to the tenth version of the International Classification of Diseases (ICD-10) for the period from 2004–2013. Deaths in people ≥ 25 years old were aggregated for each of the 16 boroughs of Mexico City to obtain daily counts for the cause categories of all cardiovascular causes (ICD-10 codes I00-I99), ischemic heart disease (ICD-10 codes I20-I25) and all cerebrovascular causes (ICD-10 codes I60-I63). Since the elderly has been identified at higher risk of mortality, we also evaluated these associations for people ≥ 65 years old. Ischemic heart disease has been recognized as the most affected cause of death by the use of "Garbage Codes" that cannot be considered underlying causes of death. Hence, we also carried out proportional redistribution of potentially misclassified causes of death in order to prevent exposure misclassification for this outcome by using the proportions estimated by Naghavi et al (2010) as described in Table I in the Online Supplement.¹⁶

Environmental data. We assessed population exposure to $PM_{2.5}$ using data from a new hybrid spatiotemporal model developed by Just et al. (2015),¹⁷ designed for estimating daily $PM_{2.5}$ concentrations in Mexico City using satellite measurements of aerosol optical depth (AOD) with resolution of 1 km x 1 km from NASA. This model calibrates the association of AOD to $PM_{2.5}$ with ground level monitors, meteorological and land use variables and thus can estimate $PM_{2.5}$ exposure even in areas with few ground level monitors. Daily exposure to AOD- $PM_{2.5}$ in each of the 16 boroughs within Mexico City was calculated by taking the average from the 1 Km x 1 Km AOD- $PM_{2.5}$ cells lying within each borough's border. The high spatial resolution of this model also allowed the daily borough-level AOD- $PM_{2.5}$ mean estimates to be weighted to account for population density based on the Mexican "Basic Geostatistics Area-Units" (AGEB, Spanish acronym) from INEGI as follows.

$$PMw = \frac{\sum_i C_{it} P_i}{\sum_i P_i} [1]$$

Where, P_i is the population in the census unit i , C_i corresponds to the AOD- $PM_{2.5}$ concentration at the closest 1 Km x 1 Km cell on day t , and PMw equals the daily population-weighted AOD- $PM_{2.5}$ exposure on day t for each borough.

To consider the potential confounding effect of ambient temperature exposure on the association between acute exposure to AOD-PM_{2.5} with cardiovascular and cerebrovascular mortality, daily records of air temperature and relative humidity were obtained from the Atmospheric Monitoring System of Mexico City and from them we estimated Apparent Temperature (AT)¹⁸ as follows:

$$TA = -2.653 + 0.994 \times T + 0.0153 \times DT^2, [2]$$

where T corresponds to air temperature and DT corresponds to dew point.

Statistical analysis

We adjusted generalized linear mixed models (GLMM) with Poisson regressions in order to estimate the associations between short-term exposure to AOD-PM_{2.5} with cardiovascular and cerebrovascular mortality in each one of the 16 boroughs of Mexico City for the same day (lag0) and average of the current day and the previous day (lag0-1). Compared to modeling strategies used in time series studies generally focused on acute exposure to PM_{2.5} with effects on city-wide mortality (complete pooling) and also compared to the opposite strategy assuming complete intra-urban independence in exposure levels to PM_{2.5} with mortality within large urban areas (no-pooling); the inferences from the statistical approach using GLMM are more reasonable. The complete pooling method provides identical estimates for all the boroughs within Mexico City, which is not appropriate to identify spatial heterogeneity in such associations. Otherwise, when the no-pooling approach is used assuming independence among boroughs, it can lead to an over-fitting of the data, obtaining unlikely effect estimates.¹⁹

Our GLMMs included as independent variables 1) indicator variables for the day of the week and holidays to allow baseline differences in the mortality rates observed each day; 2) smooth functions of calendar time (natural cubic splines) with 4 degrees of freedom (df) per year to adjust for seasonality and long-term trends in mortality and 3) a smooth term of apparent temperature (with 5 degrees of freedom) to control its nonlinear relationship with mortality and its possible confounding effect in the association between AOD-PM_{2.5} exposure with mortality.

The specific model for each borough follows the form:

$$\log(\mu_{it}) = \lambda_i + PMw_{it} + s(\text{time}, df) + s(TA, df) + X, \text{ offset}=\text{at risk population} \quad [3]$$

where (μ_{it}) is the expected daily death counts per cause of death on day t in borough i ; λ_i is a random intercept for each borough, PMw_{it} is the population weighted average of AOD-PM_{2.5} on day t in borough i . The smooth functions capture nonlinear relationships between time and AT with daily mortality. The indicator variables for the day of the week and holidays are represented by the vector X in equation 3. Finally in order to account for baseline socio-economic differences among boroughs, we included the interaction term between social development index (SDI) and AOD-PM_{2.5} as a borough-level predictor for the regressions slopes describing the association between short-term exposure to PM_{2.5} with acute mortality.

The test of spatial heterogeneity for the associations between short-term exposure to AOD-PM_{2.5} with acute mortality outcomes, was carried out with a Likelihood Ratio Test (LRT) in order to compare the goodness of fit of the results obtained from the GLMMs with random intercepts and slopes describing the relationship between AOD-PM_{2.5} with mortality in each borough with those from models only including random intercepts. We also assessed temporal heterogeneity (ie. significant variation over time) in the associations between acute exposure to AOD-PM_{2.5} and mortality outcomes for the entire Mexico City territory by including an interaction term of the tensor product between the smooth function of AOD-PM_{2.5} concentration and smooth function of time to test whether the model fit was improved by allowing the relationship of AOD-PM_{2.5} with mortality to flexibly vary with time as follows.

$$\log(\mu_{it}) = \beta_0 + s(PMw) + s(\text{time}) + t(PMw, \text{time}) + s(TA_b, df) + X, \text{ offset}=\text{at risk population} \quad [4]$$

where (μ_{it}) is the expected daily death counts on day t per cause of death in Mexico City, $t(PMw, \text{time})$ corresponds to interaction term of the tensor product between the smooth function of AOD-PM_{2.5} concentration $[s(PMw)]$ and smooth function of time $[s(\text{time})]$, the rest of the terms are defined in equation 3. Finally, when significant temporal heterogeneity was identified, we estimated the association between short-term exposure to AOD-PM_{2.5} with acute mortality for the entire Mexico City territory in two periods of time

(2004-2008 and 2009-2013) with the same number of days to balance statistical power associated with the length of the time-series.

All analyses were performed using the statistical software R version 3.4.2 (R Foundation for Statistical Computing) with the packages "lme4" and "mgcv" to adjust our models.

Results

Table 1 presents descriptive characteristics per borough within Mexico City. During the study period, the total population ≥ 25 years old in Mexico City comprised over 5 million inhabitants. The boroughs with the lowest and highest cardiovascular mortality rates were Milpa Alta and Benito Juárez, respectively; and for cerebrovascular mortality, the lowest rates were registered in Milpa Alta and Tláhuac, and the highest in Benito Juárez.

Table 1. Descriptive characteristics of the sixteen boroughs within Mexico City for the period from 2004-2013

Borough	People ≥ 25 y.o. x1000	People ≥ 65 y.o. x1001	SDI [†]	Mortality rate per 10,000						AOD-PM _{2.5} (µg/m ³)*		AOD-PM _{2.5} (µg/m ³)§	
				CVD ≥ 25	CVD ≥ 65	CeVD ≥ 25	CeVD ≥ 65	IHD ≥ 25	IHD ≥ 65	p50	Min-Max	p50	Min-Max
Azcapotzalco	257	39	Middle	33.5	176.0	3.4	16.3	19.3	103.0	24.9	6.9 78.8	24.9	7.0 78.9
Coyoacán	385	58	Middle	29.8	161.4	2.8	13.6	18.0	98.7	24.9	7.0 77.9	25.0	7.0 78.0
Cuajimalpa	98	9	Low	18.0	145.7	2.1	14.1	10.2	84.5	20.9	3.0 72.9	20.9	3.0 73.0
Gustavo A. Madero	710	102	Middle	30.3	165.3	2.9	13.5	17.7	98.5	24.5	6.8 78.3	24.7	7.0 78.7
Iztacalco	233	35	Middle	30.6	157.9	3.0	13.6	18.0	94.2	25.7	7.4 80.8	25.7	7.4 80.9
Iztapalapa	1,003	106	Low	20.5	141.6	2.2	12.9	11.2	78.9	24.6	6.8 78.5	24.7	6.9 78.7
Magdalena Contreras	136	16	Low	25.1	162.2	2.6	13.7	15.3	99.3	22.1	5.2 73.5	22.3	5.2 73.8
Milpa Alta	65	6	Very Low	15.4	114.8	1.8	11.7	8.4	64.0	21.6	5.0 67.7	21.6	5.0 68.2
Álvaro Obregón	423	52	Low	25.3	158.5	2.5	13.8	15.1	94.8	22.9	5.8 76.1	23.1	6.0 76.4
Tláhuac	189	17	Low	17.1	135.6	1.8	12.8	9.2	75.4	22.8	5.9 73.2	22.8	5.9 72.6
Tlalpan	367	42	Low	21.3	144.4	2.1	12.8	12.8	87.8	22.7	5.8 73.4	23.0	6.0 73.9
Xochimilco	228	24	Low	21.2	152.9	2.1	12.7	12.7	92.8	22.3	5.5 73.0	22.4	5.6 73.1
Benito Juárez	257	43	High	39.3	202.0	3.5	16.2	24.0	124.1	25.9	7.5 80.9	25.9	7.5 80.9
Cuauhtémoc	331	48	Middle	37.4	201.8	3.2	15.3	22.7	123.2	26.2	7.7 81.9	26.2	7.7 82.0
Miguel Hidalgo	230	36	Middle	35.6	190.4	3.2	15.7	21.1	113.3	24.9	7.2 79.1	24.9	7.2 79.1
Venustiano Carranza	260	40	Middle	36.1	184.8	3.4	15.5	21.2	109.6	25.8	7.5 80.9	25.8	7.5 80.9

[†]SDI: Social Development Index from 2010 Mexican Census obtained from the Mexican National Institute of Statistics and Geography of México

*Population weighted average of AOD-PM_{2.5} in people ≥ 25 years old

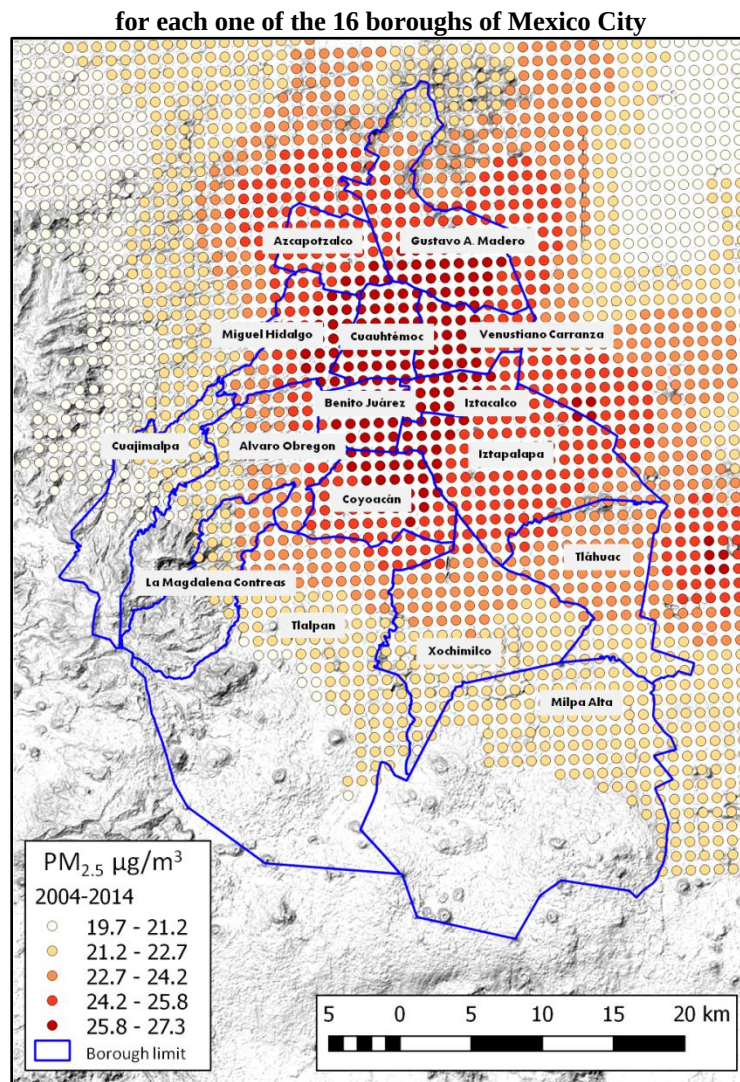
§Population weighted average of AOD-PM_{2.5} in people ≥ 65 years old

CVD: Cardiovascular mortality, CeVD: Cerebrovascular mortality and IHD: Ischemic heart mortality

p50: median, Min: minimum and Max: maximum

Figure 1 presents the average of the 1 Km x 1 Km cells with daily AOD-PM_{2.5} estimates that we used to calculate the daily population-weighted average per borough in Mexico City for the period from 2004-2014. The spatial distribution of AOD-PM_{2.5} showed higher levels for the central and northern boroughs compared to those located in the south of Mexico City. Daily median population weighted exposure to AOD-PM_{2.5} for people ≥ 25 and ≥ 65 years old ranged from 20.9 µg/m³ in Cuajimalpa to 26.2 µg/m³ in Cuauhtémoc.

Figure 1. Average 1 Km x 1 Km AOD-PM_{2.5} estimates from 2004-2013



Mortality results

Daily percentage changes for cardiovascular and ischemic heart mortality in people ≥ 25 and ≥ 65 years old associated with an increase of $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ AOD-PM_{2.5} for lag0 and lag0-1 are presented in Table 2. The associations between AOD-PM_{2.5} with cardiovascular and ischemic heart mortality were higher for lag01 compared to lag0. For cardiovascular mortality, the associations ranged from 1.60% in Tláhuac to 3.8% in Álvaro Obregón; and for ischemic heart mortality the associations ranged from 1.5% in Tláhuac to 3.1% in Magdalena Contreras and Álvaro Obregón in people ≥ 25 years old. Associations were larger in people ≥ 65 years old for both mortality outcomes.

Table 2. Borough-specific percent increase and 95% confidence intervals (CIs) for cardiovascular and ischemic heart mortality associated with 10- $\mu\text{g}/\text{m}^3$ increase in AOD-PM_{2.5}

Borough	Cardiovascular mortality in people ≥ 25 years old						Cardiovascular mortality in people ≥ 65 years old						Ischemic heart mortality in people ≥ 25 years old						Ischemic heart mortality in people ≥ 65 years old					
	Lag0			Lag01			Lag0			Lag01			Lag0			Lag01			Lag0			Lag01		
	% Change	(95% CI)		% Change	(95% CI)		% Change	(95% CI)		% Change	(95% CI)		% Change	(95% CI)		% Change	(95% CI)		% Change	(95% CI)		% Change	(95% CI)	
Azcapotzalco	2.60	2.54	2.72	2.80	2.67	2.91	2.40	1.57	3.32	2.80	1.89	3.66	1.80	1.73	1.82	2.30	2.24	2.43	2.10	2.01	2.17	2.90	2.74	3.04
Coyoacán	2.10	2.03	2.19	2.10	2.04	2.24	-0.60	-1.30	0.17	-0.20	-0.93	0.55	1.70	1.63	1.70	2.10	2.02	2.18	2.00	1.91	2.05	2.70	2.56	2.81
Cuajimalpa de Morelos	1.90	1.68	2.09	1.90	1.60	2.11	1.30	-0.78	3.43	1.90	-0.17	4.10	1.50	1.43	1.62	1.80	1.61	2.02	2.10	1.89	2.24	2.80	2.52	3.17
Gustavo A. Madero	2.20	2.13	2.25	2.20	2.17	2.32	0.30	-0.29	0.82	0.60	0.08	1.20	1.60	1.61	1.66	2.00	1.98	2.10	2.00	1.92	2.02	2.70	2.58	2.77
Iztacalco	2.20	2.12	2.32	2.30	2.15	2.41	-1.10	-2.03	-0.21	-0.80	-1.72	0.12	1.70	1.61	1.70	2.10	1.99	2.19	1.90	1.77	1.95	2.50	2.30	2.63
Iztapalapa	2.50	2.40	2.53	2.60	2.51	2.67	0.70	0.07	1.26	1.00	0.38	1.59	1.70	1.63	1.69	2.10	2.03	2.16	1.90	1.81	1.93	2.50	2.37	2.58
Magdalena Contreras	3.30	3.19	3.49	3.70	3.50	3.88	5.60	4.09	7.22	6.20	4.58	7.76	2.10	2.08	2.21	3.10	2.98	3.27	2.50	2.33	2.59	3.60	3.33	3.81
Milpa Alta	2.60	2.31	2.84	2.70	2.39	3.06	2.40	-0.15	5.07	2.80	0.21	5.49	1.80	1.67	1.92	2.40	2.11	2.65	2.10	1.92	2.37	3.00	2.58	3.40
Álvaro Obregón	3.40	3.30	3.47	3.80	3.65	3.86	4.80	3.89	5.63	5.20	4.30	6.07	2.10	2.09	2.17	3.10	3.01	3.18	2.40	2.28	2.43	3.40	3.24	3.52
Tláhuac	1.70	1.54	1.84	1.60	1.42	1.80	-0.60	-2.07	0.99	-0.30	-1.83	1.26	1.40	1.29	1.44	1.50	1.31	1.62	1.80	1.65	1.93	2.30	2.08	2.59
Tlalpan	2.60	2.54	2.73	2.80	2.68	2.92	1.70	0.68	2.67	1.90	0.93	2.95	1.90	1.82	1.92	2.50	2.44	2.64	2.20	2.08	2.25	3.00	2.87	3.19
Xochimilco	2.60	2.49	2.74	2.80	2.62	2.93	3.60	2.26	4.90	3.90	2.59	5.26	1.90	1.80	1.92	2.50	2.40	2.64	2.30	2.19	2.41	3.30	3.08	3.48
Benito Juárez	2.60	2.49	2.66	2.70	2.61	2.83	2.40	1.67	3.16	2.80	2.05	3.57	1.80	1.75	1.83	2.40	2.29	2.46	2.10	2.07	2.22	3.00	2.86	3.12
Cuauhtémoc	3.10	2.99	3.14	3.30	3.25	3.44	7.00	6.27	7.74	7.50	6.76	8.25	2.00	1.98	2.05	2.80	2.77	2.92	2.50	2.48	2.61	3.70	3.60	3.85
Miguel Hidalgo	2.90	2.76	2.95	3.10	2.95	3.19	5.10	4.21	6.00	5.50	4.61	6.43	1.90	1.85	1.94	2.60	2.50	2.69	2.30	2.23	2.40	3.30	3.15	3.46
Venustiano Carranza	2.90	2.85	3.03	3.20	3.07	3.29	4.00	3.23	4.87	4.50	3.65	5.32	1.90	1.87	1.96	2.60	2.55	2.72	2.20	2.17	2.32	3.20	3.03	3.32

Generalized Linear Mixed Models for borough-specific outcomes were adjusted for long term trends, apparent temperature, day of the, holidays and social development index.

Results for cerebrovascular mortality are presented in Table 3. Significant associations between AOD-PM_{2.5} with cerebrovascular mortality were found in people ≥ 25 and ≥ 65 years old; with stronger associations observed for lag 0 and for people ≥ 65 years old. Associations ranged from 1.5% in Magdalena Contreras and Álvaro Obregón to 5.0% in Tláhuac for each 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ increase in AOD-PM_{2.5} for lag0 in people ≥ 25 years old. For people ≥ 65 years old, associations ranged from 1.0% in Azcapotzalco to 5.9% in Gustavo A. Madero.

Table 3. Borough-specific percent change and 95% confidence intervals (CIs) for cerebrovascular mortality associated with 10- $\mu\text{g}/\text{m}^3$ increase in AOD-PM_{2.5}

Borough	Cerebrovascular mortality in people ≥ 25 years old						Cerebrovascular mortality in people ≥ 65 years old					
	Lag0			Lag01			Lag0			Lag01		
	%Change	(95% CI)		%Change	(95% CI)		%Change	(95% CI)		%Change	(95% CI)	
Azcapotzalco	1.90	0.99	2.91	-1.00	-2.13	0.22	1.10	-1.15	3.45	3.30	1.41	5.28
Coyoacán	4.40	3.53	5.30	2.00	0.94	3.13	4.70	2.53	6.92	0.70	-1.04	2.48
Cuajimalpa de Morelos	3.30	1.76	4.78	0.60	-1.25	2.43	2.80	-0.19	5.79	2.10	-0.20	4.50
Gustavo A. Madero	4.20	3.58	4.92	1.90	1.09	2.74	5.90	4.05	7.74	0.50	-0.97	2.05
Iztacalco	3.70	2.63	4.76	1.10	-0.20	2.43	4.60	2.09	7.15	0.90	-1.00	2.86
Iztapalapa	3.40	2.71	4.00	0.80	0.00	1.59	4.20	2.38	6.04	1.50	-0.07	3.03
La Magdalena Contreras	1.50	0.19	2.82	-1.50	-3.06	0.14	2.80	0.05	5.66	2.40	0.19	4.72
Milpa Alta	3.10	1.36	4.87	0.40	-1.69	2.60	3.20	0.08	6.39	1.80	-0.51	4.25
Álvaro Obregón	1.50	0.61	2.33	-1.60	-2.61	-0.51	1.90	-0.22	4.05	2.40	0.49	4.31
Tláhuac	5.00	3.69	6.34	2.80	1.18	4.44	3.50	0.68	6.31	1.60	-0.57	3.89
Tlalpan	3.30	2.36	4.31	0.70	-0.49	1.90	3.60	1.26	5.93	1.40	-0.58	3.40
Xochimilco	3.80	2.65	5.02	1.30	-0.16	2.74	3.60	0.98	6.27	1.50	-0.64	3.69
Benito Juárez	3.10	2.14	4.07	0.40	-0.75	1.64	3.20	0.88	5.53	1.80	0.05	3.68
Cuauhtémoc	2.60	1.73	3.53	-0.20	-1.29	0.93	2.00	-0.19	4.34	2.20	0.45	4.05
Miguel Hidalgo	3.00	2.01	4.10	0.40	-0.86	1.71	2.30	-0.12	4.68	2.80	0.88	4.80
Venustiano Carranza	1.80	0.82	2.74	-1.20	-2.39	-0.04	1.70	-0.56	4.12	2.40	0.58	4.35

Generalized Linear Mixed Models for borough-specific outcomes were adjusted for long term trends, apparent temperature, day of the week, holidays and social development index.

Table 4 shows results of the assessment of spatial and temporal heterogeneity for lag0-1. Overall, no significant results were found for spatial heterogeneity for all mortality outcomes in people ≥ 25 and people ≥ 65 years old. On the other hand, the association between short term exposure to AOD-PM_{2.5} with cardiovascular mortality in people ≥ 65 years old was the only mortality outcome that showed significant variation over the period of study. Similar results were found for lag0 as described in Table II in the Online Supplement.

Table 4. Spatial and temporal heterogeneity tests for the associations between short-term exposure to AOD-PM_{2.5} (lag0-1) and acute cardiovascular, ischemic and cerebrovascular mortality in Mexico City

Mortality cause	Spatial heterogeneity	Temporal heterogeneity
	LRT <i>p</i> value*	LRT <i>p</i> value*
Cardiovascular mortality ≥ 25 years old	0.33	0.09
Cardiovascular mortality ≥ 65 years old	≈ 1.00	0.00
Ischemic heart mortality ≥ 25 years old	0.70	0.52
Ischemic heart mortality ≥ 65 years old	0.73	0.18
Cerebrovascular mortality ≥ 25 years old	0.53	0.27
Cerebrovascular mortality ≥ 65 years old	≈ 1.00	0.06

*Statistically significant at a level of $\alpha=0.05$

When evaluated for two periods of time for the entire territory of Mexico City, the association between short-term exposure to AOD-PM_{2.5} with acute cardiovascular mortality in people ≥ 65 years old for the periods from 2004-2008 and 2009-2013 were 0.5%(95% CI:-0.9 to 1.8) and 1.4%(95% CI: 0.0 to 2.9) per each 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ increase in AOD-PM_{2.5} (lag0-1), respectively. Our findings remained similar when using as cut off years 2007 and 2010 for the first and second periods of time analyzed.

Discussion

Using estimates of AOD-PM_{2.5} with spatial resolution of 1 Km x 1Km developed by Just et al¹⁷, we observed that daily cardiovascular, ischemic and cerebrovascular mortality in people ≥ 25 and ≥ 65 years old were associated with short term exposure to PM_{2.5} in the 16 boroughs of Mexico City. Our findings are consistent with studies from Europe²⁰⁻²¹, Asia²²⁻²³, the US²⁴⁻²⁷ and Latin America²⁸ relating acute mortality with short-term exposure to PM_{2.5}. We observed no significant spatial heterogeneity for acute cardiovascular and cerebrovascular mortality associated with short term exposure to AOD-PM_{2.5} within Mexico City. Compared with summary estimates reported in a recent meta-analysis by Atkinson et al (2014), our estimates for Mexico City were similar or larger than the 0.84% (95% CI: 0.41 to 1.28) and 1.85% (95% CI: 0.74 to 2.97) increase in daily cardiovascular and cerebrovascular mortality per each 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ increase using AOD-PM_{2.5}, respectively.⁴ Our estimates for ischemic heart mortality for Mexico City were within the range of 3.36% (95% CI: 0.68 to 6.10) also reported by Atkinson et al (2014).⁴ For cerebrovascular mortality in people ≥ 65 , we found stronger associations than the summary estimate of 0.32% (95% CI:-0.64 to 1.30) reported for 10 Mediterranean cities²⁰ and the 1.78% (95% CI: 0.96 to 2.62) summary estimate reported for the US,²⁵ per each 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ increase in PM_{2.5}.

A recent study performed in the New England region in the US with high resolution of 1 Km x 1 Km AOD-PM_{2.5} estimates, showed larger effect estimates for all-cause mortality, than those observed from studies using exposure methods based on daily averages from a few ground level monitoring stations.²⁹ A possible explanation for the larger mortality effects observed using AOD-PM_{2.5} is reduction in exposure measurement error by assignment on smaller geographic areas compared with studies based on large metropolitan areas, leading to downward bias in effect estimates.³ Nonetheless, sources of measurement error affecting effect estimates might be also found among the rest of the independent variables.³⁰ It's been recognized that more accurate exposure assessment to ambient toxics might

be prone to confounding effects by same level risk factors, sometimes unknown, that may not have the same impact when using more proxy exposure estimates.³¹

Unlike other studies that adjusted their statistical models by covariates at the same scale as AOD-PM_{2.5} estimates (i.e. meteorology and socioeconomic variables), we did not control our statistical models by same level confounders, including other air pollutants, because of lack of information at the same spatial resolution.^{29, 32-33} Throughout Mexico City urban territory climate tends to be homogeneous, thus decreasing the chance of large-scale residual confounding by meteorological variables.³⁴ However, when exploring intra-urban health effects of air pollution, there might be important differences in ambient temperature related to land use within extended metropolitan areas that should be considered.³⁵ Development of high resolution ambient temperature estimates (1 Km x 1Km) to refine our mortality risks estimates is warranted.^{33, 36}

Evidence suggests that potential of confounding by socioeconomic strata in epidemiology studies of PM_{2.5} is considered to be small, because it only explains a small part of the variation in PM exposure particularly for studies conducted within a single metropolitan area.³⁷ Despite seemingly large differences in the associations between short-term exposure to particulate matter [measured by the coefficient of haze (CoH)] with all-cause acute mortality for five zones within Hamilton Canada, Jerret et al (2005) did not find significant spatial heterogeneity for their effect estimates from random effects models.³⁸ However, when they used weighted regression analysis, low educational attainment and high manufacturing employment (used as proxies of lower socioeconomic level) significantly and positively modified the acute mortality effects from air pollution exposure.¹⁹ Among their potential explanations, greater total exposure to air pollution in areas with higher percentage of people working in manufacturing and less measurement error in low socioeconomic areas where people have lower intra-urban mobility were considered. For Mexico City, boroughs with better socioeconomic conditions located in the central and northern regions of the city are also located in areas with the highest levels of PM_{2.5}.³⁹ A similar picture was observed in New York City, with higher pollution levels in wealthier neighborhoods where people are expected to have conditions (such as good nutrition, clean employment, and access to medical care) that protect them against adverse effects of air pollution. This spatial pattern may bring competing gradients of protective factors and exposure, yielding acute mortality risks not significantly different across space within Mexico City, as observed in New York City.⁴⁰ In terms of urban mobility, results of the "2017 Origin-Destiny Survey for Mexico City" showed that people living in the northern

boroughs perform more daily trips having as destination other boroughs within the same region of Mexico City.⁴¹ Conversely, people living in southern boroughs perform most of their daily trips within the boundaries of their own borough. Thus, we would expect that this pattern may decrease to some extent the probability of exposure measurement error at the borough level in our study.

Some time series studies have found negative associations between short-term exposure to particulate matter with acute mortality that may reflect unmeasured confounding factors along with lack of power to detect significant associations.^{5, 42} For most of the boroughs of Mexico City we observed positive and significant associations for all the mortality outcomes explored in our research. O'Neill et al. (2004) found a pattern of negative associations for short-term exposure to PM₁₀ associated with acute all-cause mortality in the south of Mexico City.⁴³ Borja et al (1998) clustered daily mortality counts from six southwestern boroughs of Mexico City (Álvaro Obregón, Benito Juárez, Coyoacán, Cuajimalpa, Magdalena Contreras and Tlalpan) and reported a 2.19% (95% IC: -0.01 to 4.38) increase in daily cardiovascular mortality per 10 µg/m³ increase in PM_{2.5} (lag0-4). Later, in order to assess the independent effects of particulate matter of different sizes on daily mortality for the same six southwestern boroughs, Castillejos et al (2000) found no significant association between short-term exposure to PM_{2.5} with cardiovascular mortality [0.18% (95% IC: -3.40 to 3.76) per each 10µg/m³ increase]. However, they did find a positive significant association with PM_{2.5-10} [4.45% (95% IC: 0.60 to 8.27) per each 10µg/m³ increase] when PM_{2.5} and PM_{10-2.5} were considered simultaneously in their regression models; being also possible that the most biologically relevant portion of the particulate mass in the south of Mexico City might not be well characterized only by PM_{2.5}, pulling down effect estimates for acuter mortality in this sub-region of Mexico City.

In terms of PM composition in Mexico City, higher levels of transition metals and elemental carbon in the northern region of the city with a decreasing north to south gradient have been reported.⁴⁴⁻⁴⁵ Similar particle composition was found in another study; with pro-inflammatory and cytotoxic properties of particles in the coarse fraction (PM_{2.5-10}) described as the main contributors for differential toxicity across Mexico City territory. Endotoxin content was higher in the southeast region of Mexico City, being the main mediator of pro-inflammatory effects by inducing higher secretion of tumor necrosis factor- α (TNF- α) and interleukin-6 (IL-6).⁴⁶ There is also evidence on cardiac expression of key inflammatory genes between southwestern and northern residents of Mexico City exposed to different levels of endotoxins; being significantly higher in those living in the south compared to people living in the

north.⁴⁷ *In vitro* biologic effects such as DNA breakage, apoptosis and inflammatory mediators from PM₁₀ measured in the north, center and south of Mexico City, have shown greater toxicity for the northern and central regions.⁴⁸ Because of PM_{2.5} toxicity within Mexico City, we expected a similar pattern for acute mortality risks, with significantly higher levels in the north decreasing to the south. However, particles in the southern region of Mexico City seem to induce stronger inflammatory effects due to higher endotoxins in the PM_{2.5-10} fraction, however the mechanisms leading to acute cardiovascular mortality from short-term exposure to PM_{2.5-10} still need to be clarified.⁴⁹

Interest on refining effects estimates from exposure to air pollutants has increased over the past years as new methods for exposure assessment have been developed.⁵⁰ Emissions from traffic and local combustion sources have been linked to adverse health effects within a few meters from streets, highways and small emission points. Altogether contribute to increase ambient levels of PM_{2.5} on a regional scale.⁵¹ Based on our results for Mexico City, it is possible that health effects may be larger around emission sources and these effects are diminished by using average concentrations for the entire boroughs, reducing variability in PM_{2.5} to detect significant spatial heterogeneity in mortality risks.

The association between short-term exposure to AOD-PM_{2.5} with acute cardiovascular mortality in people ≥ 65 years old was the only outcome that showed significant variation over our period of study. We found evidence of a stronger association for the period from 2009-2013 compared to the period from 2004-2008. Kim et al (2015) assessed the temporal variation in short-term effects of PM on mortality in Seoul, Korea, from 2002-2011; over this period of time, the annual average of PM_{2.5} decreased from 44.4 to 23.4 $\mu\text{g}/\text{m}^3$. The authors found that for each 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ increase in PM_{2.5} the association between all-cause acute mortality increased from 0.35% (95% CI: -0.02 to 0.71) to 0.48% (95% CI: 0.08 to 0.88) for the time periods of 2002-2006 and 2007-2011, respectively.⁵² Tzima et al (2017) also assessed the change in acute mortality risk associated with short-term exposure to PM₁₀ in Athens, Greece from 2001–2012, as a function of potential changes in the air pollution mixture related to the economic crisis in Greece that started in 2008. They found that mortality risks for all cause, cardiovascular and respiratory mortality were higher for 2008-2012 compared to 2001-2007. For acute cardiovascular mortality in people ≥ 75 years old, the association increased from 1.53% (95% CI: 0.36 to 2.72) for 2001-2007 to 2.69% (95% CI: 1.45 to 3.95%) for 2008-2012 per each 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ increase in PM₁₀ for lag0-1.⁵³

Assessment of a time-varying association between short-term exposure to $PM_{2.5}$ with acute mortality can be seen as an alternative way to explore if toxicity from $PM_{2.5}$ has changed over time. Among possible explanations for greater mortality risks observed in the latest periods of time compared to the former are: increased toxicity of particulate matter, change in prevalence of underlying diseases (such as obesity and diabetes), population behavior (spending more time outdoors), time-varying measurement error and increased fraction of ultra fine particles in $PM_{2.5}$ over time. It's been documented that improvement of engine technologies might be successful in reducing $PM_{2.5}$ mass concentration but they also may increase emission of nanoparticles; which are capable of more efficient infiltration indoors, hence increasing population exposure.⁵² It is possible that interventions aimed to improve ambient air quality focused on reduction of mass concentration may even increase health risks from this exposure; hence management of outdoor air pollution should be focused not only on reducing $PM_{2.5}$ concentration but also on controlling its chemical composition.⁵⁴⁻⁵⁵

We have implemented methodological innovations related to exposure assessment in the time series field in a megacity from a developing country. To our knowledge, this is the first intra-urban study in Latin America focused on cause-specific acute mortality making use of short term exposure to AOD- $PM_{2.5}$ with resolution of 1 km x 1 km. Unlike studies exploring intra-urban gradients of health risks associated with short term exposure to air pollutants using a few ground-level monitoring stations within their study domain in order to regionalize extended urban areas, we used high resolution estimates of AOD- $PM_{2.5}$ at the lowest available scale of public mortality records in Mexico. The use of hierarchical models gave us a framework for assessing intra-urban acute mortality associated with short-term AOD- $PM_{2.5}$ exposure in one of the largest megacities in the world.

Although we adopted the same methodology and quality criteria for analyzing all the mortality outcomes explored in our research, there are some factors that could have added noise to our estimates possibly related to each borough's characteristics such as: socioeconomic level, underlying health status of at risk population, distribution of other short-term varying environmental exposures and quality of the available data. Mortality time-series studies in air pollution epidemiology generally rely on correct classification of death causes from health providers or government records. Even though we carried out proportional redistribution of potentially misclassified death causes for ischemic heart mortality, there are other mortality outcomes subject to correction that were not addressed in our research.

Conclusion

Our analysis of heterogeneity showed no significant spatial differences for the associations between short-term exposure to $PM_{2.5}$ with acute cardiovascular, ischemic and cerebrovascular mortality across Mexico City. Efforts in order to protect population health from adverse effects of acute exposure to $PM_{2.5}$ should be equally directed from local authorities despite differences in concentrations levels within its territory. However, our results for spatial heterogeneity remain tentative because of study limitations. Cardiovascular mortality in people ≥ 65 years old showed significant variation over time. Future research efforts should also consider explaining how changes in particle composition over time impact health in the short and long-term and its intra-urban implications in terms of health risks. Our results are in agreement with recent evidence suggesting that taking into consideration intra-urban exposure gradients to AOD- $PM_{2.5}$ is associated with larger and more precise effects estimates than those reported from studies using citywide exposure to $PM_{2.5}$. We also found evidence about of stronger associations for acute in the elderly. Our findings highlight the challenges of evaluating intra-urban associations for acute mortality in a context of increasing number of megacities in the world and suggest the need for development of enhanced analytical methods for this matter. Also, in order to make the most out of the high resolution AOD- $PM_{2.5}$ estimates, development of health data and covariates with higher spatial resolution are also needed. Recent evidence from the US have demonstrated that exposure models based on AOD- $PM_{2.5}$ have been successfully applied in epidemiologic studies addressing short and long-term exposure to $PM_{2.5}$, reducing exposure error and improving size and precision in effect estimates. The use of AOD- $PM_{2.5}$ in health research should be expected to increase in cities with scarce ground-level monitoring coverage in the coming years.

References

1. Brook, R.D., et al., *Particulate matter air pollution and cardiovascular disease: An update to the scientific statement from the American Heart Association*. Circulation, 2010. **121**(21): p. 2331-78.
2. Feigin, V.L., et al., *Global burden of stroke and risk factors in 188 countries, during 1990-2013;2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013*. The Lancet Neurology, 2016. **15**(9): p. 913-924.
3. Zeger, S.L., et al., *Exposure measurement error in time-series studies of air pollution: concepts and consequences*. Environmental Health Perspectives, 2000. **108**(5): p. 419-426.
4. Atkinson, R.W., et al., *Epidemiological time series studies of PM(2.5) and daily mortality and hospital admissions: a systematic review and meta-analysis*. Thorax, 2014. **69**(7): p. 660-665.
5. Romieu I, et al., *Multicity Study of Air Pollution and Mortality in Latin America (the ESCALA Study)*. , in *Research Report 171. Health Effects Institute*. 2012: Boston, MA.
6. Katsouyanni, K., et al., *Air pollution and health: a European and North American approach (APHENA)*. Res Rep Health Eff Inst, 2009(142): p. 5-90.
7. Wang, Y., M.N. Eliot, and G.A. Wellenius, *Short-term changes in ambient particulate matter and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis*. Journal of the American heart association, 2014. **3**(4): p. e000983.
8. Jowell, A., B. Zhou, and M. Barry, *The impact of megacities on health: preparing for a resilient future*. The Lancet Planetary Health, 2017. **1**(5): p. e176-e178.
9. Parrish, D.D., et al., *Air quality progress in North American megacities: A review*. Atmospheric Environment, 2011. **45**(39): p. 7015-7025.
10. Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). **GBD Compare Data Visualization**. Seattle, WA: IHME, University of Washington. 2016. Available from <http://vizhub.healthdata.org/gbd-compare>. Access date: January 11 2018. Janury 11 2018, ; Available from: <http://vizhub.healthdata.org/gbd-compare>.
11. WHO Regional Office for Europe, *Review of evidence on health aspects of air pollution – REVIHAAP Project: Technical Report*. 2013, Copenhagen: WHO Regional Office for Europe.
12. Di, Q., et al., *Association of Short-term Exposure to Air Pollution With Mortality in Older Adults*. JAMA, 2017. **318**(24): p. 2446-2456.
13. Mugica, V., et al., *PM composition and source reconciliation in Mexico City*. Atmospheric Environment, 2009. **43**(32): p. 5068-5074.
14. Molina, L.T. and M.J. Molina, *Improving air quality in megacities: Mexico City case study*. Annals of the New York Academy of Sciences, 2004. **1023**(1): p. 142-158.
15. Elizabeth Vega, et al., *Particulate Air Pollution in Mexico City: A Detailed View*. Aerosol and Air Quality Research, 10: 193:211, 2010.
16. Naghavi, M., et al., *Algorithms for enhancing public health utility of national causes-of-death data*. Population Health Metrics, 2010. **8**(1): p. 9.
17. Just, A.C., et al., *Using High-Resolution Satellite Aerosol Optical Depth To Estimate Daily PM2.5 Geographical Distribution in Mexico City*. Environmental Science & Technology, 2015. **49**(14): p. 8576-8584.
18. Basu, R., W.Y. Feng, and B.D. Ostro, *Characterizing temperature and mortality in nine California counties*. Epidemiology, 2008. **19**(1): p. 138-45.
19. Gelman, A., *Data analysis using regression and multilevel/hierarchical models / Andrew Gelman, Jennifer Hill*. Analytical methods for social research., ed. J. Hill. 2007, Cambridge: Cambridge University Press.
20. Samoli, E., et al., *Which specific causes of death are associated with short term exposure to fine and coarse particles in Southern Europe? Results from the MED-PARTICLES project*. Environ Int, 2014. **67**: p. 54-61.
21. Janssen, N.A., et al., *Short-term effects of PM2.5, PM10 and PM2.5-10 on daily mortality in The Netherlands*. Sci Total Environ, 2013. **463-464**: p. 20-6.
22. Tsai, S.S., et al., *The effects of fine particulate air pollution on daily mortality: a case-crossover study in a subtropical city, Taipei, Taiwan*. Int J Environ Res Public Health, 2014. **11**(5): p. 5081-93.
23. Shang, Y., et al., *Systematic review of Chinese studies of short-term exposure to air pollution and daily mortality*. Environ Int, 2013. **54**: p. 100-11.
24. Dai, L., et al., *Associations of Fine Particulate Matter Species with Mortality in the United States: A Multicity Time-Series Analysis*. Environmental Health Perspectives, 2014. **122**(8): p. 837-842.
25. Zanobetti, A. and J. Schwartz, *The effect of fine and coarse particulate air pollution on mortality: A national analysis*. Environmental Health Perspectives, 2009. **117**(6): p. 1-40.

-
26. Franklin, M., A. Zeka, and J. Schwartz, *Association between PM_{2.5} and all-cause and specific-cause mortality in 27 US communities*. Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology, 2007. **17**(3): p. 279-287.
 27. Ostro, B., et al., *Fine particulate air pollution and mortality in nine California counties: results from CALFINE*. Environmental Health Perspectives, 2006. **114**(1): p. 29-33.
 28. Valdés, A., et al., *Elemental concentrations of ambient particles and cause specific mortality in Santiago, Chile: a time series study*. Environmental Health, 2012. **11**(1): p. 82.
 29. Shi, L., et al., *Low-concentration PM_{2.5} and mortality: estimating acute and chronic effects in a population-based study*. Environmental Health Perspectives, 2016. **124**(1): p. 46.
 30. Szpiro, A.A., C.J. Paciorek, and L. Sheppard, *Does More Accurate Exposure Prediction Necessarily Improve Health Effect Estimates?* Epidemiology (Cambridge, Mass.), 2011. **22**(5): p. 680-685.
 31. Weisskopf, M.G. and T.F. Webster, *Trade-offs of personal versus more proxy exposure measures in environmental epidemiology*. Epidemiology, 2017. **28**(5): p. 635-643.
 32. Lee, M., et al., *Acute effect of fine particulate matter on mortality in three southeastern states from 2007–2011*. Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology, 2016. **26**(2): p. 173.
 33. Zanobetti, A., et al., *Fine-scale spatial and temporal variation in temperature and arrhythmia episodes in the VA Normative Aging Study*. J Air Waste Manag Assoc, 2017. **67**(1): p. 96-104.
 34. Estrada, F., et al., *Defining climate zones in Mexico City using multivariate analysis*. Atmósfera, 2009. **22**(2): p. 175-193.
 35. Tan, J., et al., *The urban heat island and its impact on heat waves and human health in Shanghai*. International journal of biometeorology, 2010. **54**(1): p. 75-84.
 36. Kloog, I., et al., *Predicting spatiotemporal mean air temperature using MODIS satellite surface temperature measurements across the Northeastern USA*. Remote Sensing of Environment, 2014. **150**: p. 132-139.
 37. Brochu, P.J., et al., *Particulate Air Pollution and Socioeconomic Position in Rural and Urban Areas of the Northeastern United States*. American Journal of Public Health, 2011. **101**(Suppl 1): p. S224-S230.
 38. Jerrett, M., et al., *Do socioeconomic characteristics modify the short term association between air pollution and mortality? Evidence from a zonal time series in Hamilton, Canada*. Journal of epidemiology and community health, 2004. **58**(1): p. 31-40.
 39. Sistema de Información del Desarrollo Social (SIDESO). *Índice de Desarrollo Social de las Unidades Territoriales del Ciudad de México. Delegación, Colonia y Manzana*. 2018 June 06, 2018]; Available from: <http://www.sideso.cdmx.gob.mx/index.php?id=551>.
 40. Krewski, D., et al., *Extended follow-up and spatial analysis of the American Cancer Society study linking particulate air pollution and mortality*. Res Rep Health Eff Inst, 2009(140): p. 5-114; discussion 115-36.
 41. INSTITUTO NACIONAL DE GEOGRAFÍA Y ESTADÍSTICA (INEGI). *Encuesta Origen-Destino en Hogares de la Zona Metropolitana del Valle de México(EOD) 2017*. 2018 June 12, 2018; Available from: http://internet.contenidos.inegi.org.mx/contenidos/productos/prod_serv/contenidos/espanol/bvinegi/productos/nueva_estruc/promo/resultados_eod_2017.pdf.
 42. Samet, J.M., et al., *The national morbidity, mortality, and air pollution study*. 2000.
 43. O'Neill, M.S.L., D.; Borja Aburto, V. H.; Gold, D.; Hertz-Picciotto, I.; Castillejos, M., *Do associations between airborne particles and daily mortality in Mexico City differ by measurement method, region, or modeling strategy?* J Expo Anal Environ Epidemiol, 2004. **14**(6): p. 429-39.
 44. Bonner, J.C., et al., *Induction of the lung myofibroblast PDGF receptor system by urban ambient particles from Mexico City*. American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology, 1998. **19**(4): p. 672-680.
 45. Elizabeth Vega, et al., *Chemical composition of fine particles in Mexico City during 2003–2004*. Atmospheric Pollution Research 2 (2011) 477:483 2010.
 46. Osornio-Vargas, A.R., et al., *Proinflammatory and cytotoxic effects of Mexico City air pollution particulate matter in vitro are dependent on particle size and composition*. Environmental Health Perspectives, 2003. **111**(10): p. 1289-1293.
 47. Villarreal-Calderon, R., et al., *Intra-city differences in cardiac expression of inflammatory genes and inflammasomes in young urbanites: a pilot study*. Journal of toxicologic pathology, 2012. **25**(2): p. 163-173.
 48. Alfaro-Moreno, E., et al., *Biologic effects induced in vitro by PM₁₀ from three different zones of Mexico City*. Environmental Health Perspectives, 2002. **110**(7): p. 715-720.
 49. Yeatts, K., et al., *Coarse Particulate Matter (PM_{2.5-10}) Affects Heart Rate Variability, Blood Lipids, and Circulating Eosinophils in Adults with Asthma*. Environmental Health Perspectives, 2007. **115**(5): p. 709-714.

-
50. Jerrett, M., et al., *A review and evaluation of intraurban air pollution exposure models*. J Expo Anal Environ Epidemiol, 2005. **15**(2): p. 185-204.
 51. Brochu, P.J., et al., *Particulate air pollution and socioeconomic position in rural and urban areas of the Northeastern United States*. American Journal of Public Health, 2011. **101**(S1): p. S224-S230.
 52. Kim, H., H. Kim, and J.-T. Lee, *Effects of ambient air particles on mortality in Seoul: Have the effects changed over time?* Environmental research, 2015. **140**: p. 684-690.
 53. Tzima, K., et al., *Has the risk of mortality related to short-term exposure to particles changed over the past years in Athens, Greece?* Environment International, 2018. **113**: p. 306-312.
 54. Kreyling, W.G., et al., *Diverging long-term trends in ambient urban particle mass and number concentrations associated with emission changes caused by the German unification*. Atmospheric Environment, 2003. **37**(27): p. 3841-3848.
 55. Pitz, M., et al., *Change of the ambient particle size distribution in East Germany between 1993 and 1999*. Atmospheric Environment, 2001. **35**(25): p. 4357-4366.

ONLY SUPPLEMENT

**Spatial and temporal heterogeneity in the association between acute exposure to PM_{2.5} with
cardiovascular and cerebrovascular mortality in Mexico City**

**Iván Gutiérrez-Avila, MSc¹, Stephen J. Rothenberg, PhD¹, Horacio Riojas-Rodríguez,
PhD¹, Leonora Rojas-Bracho, ScD², Itai Kloog, PhD³, Allan C. Just, PhD⁴**

¹Department of Environmental Health, Instituto Nacional de Salud Pública, Cuernavaca, México

²Independent Consultant, Mexico City, Mexico

³Department of Geography and Environmental Development, Ben-Gurion University of the Negev, Israel

⁴Department of Environmental Medicine and Public Health, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, NY

Table I. Heart failure "Garbage Codes" proportions redistributed to ischemic heart disease "Target Codes"

Garbage Codes		Target Codes	Proportions according to sex			
			Men		Women	
			25-49 years	>50 years	25-49 years	>50 years
I50	Heart failure	I21-I25 Ischemic Heart Disease				
I50.0	Congestive heart failure					
I50.1	Left ventricular failure		0.8	0.955	0.71	0.88
I50.9	Heart failure, unspecified					

Table II. Spatial and temporal heterogeneity tests for the associations between short-term exposure to PM_{2.5} (lag0) and acute cardiovascular, ischemic and cerebrovascular mortality in Mexico City

Mortality cause	Spatial heterogeneity LRT <i>p</i> value*	Temporal heterogeneity LRT <i>p</i> value*
Cardiovascular mortality ≥25 years old	0.44	0.38
Cardiovascular mortality ≥65 years old	≈1.00	0.03
Ischemic heart mortality ≥25 years old	0.91	0.80
Ischemic heart mortality ≥65 years old	0.89	0.26
Cerebrovascular mortality ≥25 years old	0.61	0.27
Cerebrovascular mortality ≥65 years old	0.40	0.09

*Statistically significant at a level of $\alpha=0.05$

Bibliografía

1. World Health Organization (WHO). *7 million premature deaths annually linked to air pollution*. 2014; Comunicado de prensa]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2014/air-pollution/es/>.
2. World Health Organization (WHO). *Ambient (outdoor) air quality and health*. 2014; Fact sheet N°313]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs313/en/>.
3. World Health Organization (WHO) and International Agency for Research on Cancer (IARC). *IARC: Outdoor air pollution a leading environmental cause of cancer deaths*. Press release. 2013; Available from: https://www.iarc.fr/en/media-centre/iarcnews/pdf/pr221_E.pdf.
4. World Health Organization (WHO) and International Agency for Research on Cancer (IARC), *Q&As on outdoor air pollution and cancer* 2013.
5. Brook, R.D., et al., *Particulate matter air pollution and cardiovascular disease: An update to the scientific statement from the American Heart Association*. Circulation, 2010. **121**(21): p. 2331-78.
6. Lim, S.S., et al., *A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010*. Lancet, 2012. **380**(9859): p. 2224-60.
7. Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME): Deaths attributable to ambient particulate matter pollution for Mexico in 2015. *GBD Compare Data Visualization*. 2016 20/02/2017]; Available from: <http://vizhub.healthdata.org/gbd-compare>.
8. Brauer, M., et al., *Exposure assessment for estimation of the global burden of disease attributable to outdoor air pollution*. Environ Sci Technol, 2012. **46**(2): p. 652-60.
9. Konkel L. (2015) *The View from Afar: Satellite-Derived Estimates of Global PM_{2.5}*. Environ Health Perspect., <http://dx.doi.org/10.1289/ehp.123:A43>; .
10. van Donkelaar A, et al., *Use of satellite observations for long-term exposure assessment of global concentrations of fine particulate matter*. Environ Health Perspect 2015. **123**:**135-143**; <http://dx.doi.org/10.1289/ehp.1408646>.
11. Burnett, R.T., et al., *An integrated risk function for estimating the global burden of disease attributable to ambient fine particulate matter exposure*. Environ Health Perspect, 2014. **122**(4): p. 397-403.
12. World Health Organization (WHO), *Review of evidence on health aspects of air pollution—REVIHAAP project*. 2013.
13. Vandenberg J., *Concentration-Response Relationship: Conclusions from the Particulate Matter and Ozone Integrated Science Assessment*. 2013, Research Triangle Park Division. Office of Research and Development. National Center for Environmental Assessment. Environmental Protection Agency.
14. Samet JM, *Some current challenges in research on air pollution and health*. Salud Publica Mex 2014, 2014(56): p. 379-385.
15. WHO, *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision (ICD-10) Version for 2010*. <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2010/en..>, 2010.
16. World Health Organization (WHO). *Enfermedades cardiovasculares*. 2015; Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/es/>.
17. Insitute of Health Metrics and Evaluation (IHME). *GBD Arrow Diagram: Data Visualization*, Univeristy of Washington, Editor. 2013.

-
18. Mendis, S., Puska, P., Norrving, B., *Global atlas on cardiovascular disease prevention and control Policies, strategies and interventions*, W.H.F. World Health Organization., & World Stroke Organization, Editor. 2011: Geneva: World Health Organization in collaboration with the World Heart Federation and the World Stroke Organization.
 19. Petit Boyce, C., et al., *Providing perspective for interpreting cardiovascular mortality risks associated with ozone exposures*. Regulatory Toxicology and Pharmacology, 2015. **72**(1): p. 107-116.
 20. World Health Organization (WHO). *Air Quality Guidelines*. 2005, Geneva Switzerland: WHO.
 21. Hoek, G., et al., *Long-term air pollution exposure and cardio-respiratory mortality: a review*. Environ Health, 2013. **12**(1): p. 43.
 22. Brauer, M., et al., *Ambient Air Pollution Exposure Estimation for the Global Burden of Disease 2013*. Environmental Science & Technology, 2016. **50**(1): p. 79-88.
 23. World Health Organization (WHO). *Ambient Air Pollution Database*. 2016; Available from: http://www.who.int/phe/health_topics/outdoorair/databases/cities/en/.
 24. INSTITUTO NACIONAL DE ECOLOGÍA Y CAMBIO CLIMÁTICO (INECC). *INFORME NACIONAL DE CALIDAD DEL AIRE 2014 MÉXICO*. 2015; Available from: https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/191420/2015_Informe_de_Calidad.pdf.
 25. World Health Organization (WHO). *Prevention of Cardiovascular Disease Guidelines for assessment and management of cardiovascular risk*. 2007, Geneva Switzerland: WHO.
 26. Donabedian, A., J.R. Wheeler, and L. Wyszewianski, *Quality, cost, and health: an integrative model*. Medical care, 1982: p. 975-992.
 27. World Health Organization (WHO). *PLAN DE ACCIÓN MUNDIAL PARA LA PREVENCIÓN Y EL CONTROL DE LAS ENFERMEDADES NO TRANSMISIBLES 2013-2020* 2013.
 28. Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD). *Estadísticas de la OCDE sobre la salud 2014 México en comparación*. 2014; Available from: <http://www.oecd.org/els/health-systems/Briefing-Note-MEXICO-2014-in-Spanish.pdf>.
 29. Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD). *Cardiovascular Disease and Diabetes: Policies for Better Health and Quality of Care*. 2015; Available from: <http://www.oecd.org/mexico/Cardiovascular-Disease-and-Diabetes-Policies-for-Better-Health-and-Quality-of-Care-Mexico.pdf>.
 30. Mugica, V., et al., *PM composition and source reconciliation in Mexico City*. Atmospheric Environment, 2009. **43**(32): p. 5068-5074.
 31. Bell, M.L., *Assessment of the health impacts of particulate matter characteristics*. Res Rep Health Eff Inst, 2012(161): p. 5-38.
 32. EPA, *Air quality criteria for particulate matter*. . National Center for Environmental Assessment. , 2004.
 33. Hodan, W. and W.R. Barnard, *Evaluating the contribution of PM_{2.5} precursor gases and re-entrained road emissions to mobile source PM_{2.5} particulate matter emissions*.
 34. Henze, D., J. Seinfeld, and D. Shindell, *Inverse modeling and mapping US air quality influences of inorganic PM 2.5 precursor emissions using the adjoint of GEOS-Chem*. Atmospheric Chemistry and Physics, 2009. **9**(16): p. 5877-5903.
 35. U.S. Environmental Protection Agency. *Particulate Matter Emissions*. 2016; Available from: <https://cfpub.epa.gov/roe/indicator.cfm?i=19>.
 36. Elizabeth Vega, et al., *Chemical composition of fine particles in Mexico City during 2003–2004*. Atmospheric Pollution Research 2 (2011) 477:483 2010.
 37. Elizabeth Vega, et al., *Particulate Air Pollution in Mexico City: A Detailed View*. Aerosol and Air Quality Research, 10: 193:211, 2010.
 38. Runge, M.S., et al., *Netter's Cardiology*. 2010: Saunders/Elsevier.

-
39. Brook, R.D., *Why physicians who treat hypertension should know more about air pollution*. The Journal of Clinical Hypertension, 2007. **9**(8): p. 629-635.
 40. Wang, Y., M.N. Eliot, and G.A. Wellenius, *Short-term changes in ambient particulate matter and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis*. J Am Heart Assoc, 2014. **3**(4).
 41. Shah, A.S., et al., *Short term exposure to air pollution and stroke: systematic review and meta-analysis*. BMJ, 2015. **350**: p. h1295.
 42. Feigin, V.L., et al., *Global burden of stroke and risk factors in 188 countries, during 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013*. The Lancet Neurology.
 43. Evans J, et al., *Introducción al análisis de riesgos ambientales*. Instituto Nacional de Ecología (INE-SEMARNAT),. 2003, México, D.F.
 44. Evans, J., et al., *Estimates of global mortality attributable to particulate air pollution using satellite imagery*. Environmental research, 2013. **120**: p. 33-42.
 45. Samoli, E., et al., *Estimating the Exposure–Response Relationships between Particulate Matter and Mortality within the APHEA Multicity Project*. Environmental Health Perspectives, 2005. **113**(1): p. 88-95.
 46. Schwartz, J., et al., *The concentration-response relation between air pollution and daily deaths*. Environmental Health Perspectives, 2001. **109**(10): p. 1001-1006.
 47. Zanobetti, A. and J. Schwartz, *The effect of fine and coarse particulate air pollution on mortality: A national analysis*. Environmental Health Perspectives, 2009. **117**(6): p. 1-40.
 48. Dai, L., et al., *Associations of Fine Particulate Matter Species with Mortality in the United States: A Multicity Time-Series Analysis*. Environmental Health Perspectives, 2014. **122**(8): p. 837-842.
 49. Samoli, E., et al., *Associations between fine and coarse particles and mortality in Mediterranean cities: results from the MED-PARTICLES project*. Environmental Health Perspectives, 2013. **121**(8): p. 932.
 50. Shang, Y., et al., *Systematic review of Chinese studies of short-term exposure to air pollution and daily mortality*. Environ Int, 2013. **54**: p. 100-11.
 51. Krewski, D., et al., *Extended follow-up and spatial analysis of the American Cancer Society study linking particulate air pollution and mortality*. Res Rep Health Eff Inst, 2009(140): p. 5-114; discussion 115-36.
 52. Shin, H.H., et al., *Meta-Analysis Methods to Estimate the Shape and Uncertainty in the Association Between Long-Term Exposure to Ambient Fine Particulate Matter and Cause-Specific Mortality Over the Global Concentration Range*. Risk Analysis, 2016. **36**(9): p. 1813-1825.
 53. Pope, C.A., 3rd, et al., *Lung cancer and cardiovascular disease mortality associated with ambient air pollution and cigarette smoke: shape of the exposure-response relationships*. Environ Health Perspect, 2011. **119**(11): p. 1616-21.
 54. Chen, R., et al., *Acute effect of ambient air pollution on stroke mortality in the China air pollution and health effects study*. Stroke, 2013. **44**(4): p. 954-60.
 55. Borja-Aburto, V.H., *Estudios ecológicos*. Salud Pública de México, 2000. **42**: p. 533-538.
 56. Ostro, B., et al., *Fine particulate air pollution and mortality in nine California counties: results from CALFINE*. Environmental Health Perspectives, 2006. **114**(1): p. 29-33.
 57. Wilson, W.E., T.F. Mar, and J.Q. Koenig, *Influence of exposure error and effect modification by socioeconomic status on the association of acute cardiovascular mortality with particulate matter in Phoenix*. Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology, 2007. **17**: p. S11-S19.
 58. Yorifuji, T., et al., *Associations of outdoor air pollution with hemorrhagic stroke mortality*. Journal of Occupational and Environmental medicine, 2011. **53**(2): p. 124-126.

-
59. Samoli, E., et al., *Which specific causes of death are associated with short term exposure to fine and coarse particles in Southern Europe? Results from the MED-PARTICLES project*. Environ Int, 2014. **67**: p. 54-61.
 60. Atkinson, R.W., et al., *Epidemiological time series studies of PM(2.5) and daily mortality and hospital admissions: a systematic review and meta-analysis*. Thorax, 2014. **69**(7): p. 660-665.
 61. O'Donnell, M.J., et al., *Fine particulate air pollution (PM2.5) and the risk of acute ischemic stroke*. Epidemiology, 2011. **22**(3): p. 422-31.
 62. HEI Accountability Working Group, *Assessing Health Impact of Air Quality Regulations: Concepts and Methods for Accountability Research*, Communication 11, Editor. 2003, Health Effects Institute, Boston MA.
 63. Dominici, F., et al., *Particulate air pollution and mortality in the United States: did the risks change from 1987 to 2000?* Am J Epidemiol, 2007. **166**(8): p. 880-8.
 64. Karma Dajani and Sjoerd Dirksin, *A Simple Introduction to Ergodic Theory*. <http://www.staff.science.uu.nl/~kraai101/lecturenotes2009.pdf>, 2008.
 65. Dockery, D.W., et al., *An association between air pollution and mortality in six US cities*. New England Journal of Medicine, 1993. **329**(24): p. 1753-1759.
 66. Laden, F., et al., *Reduction in fine particulate air pollution and mortality: extended follow-up of the Harvard Six Cities study*. American journal of respiratory and critical care medicine, 2006. **173**(6): p. 667-672.
 67. Pope, C.A., 3rd, M. Ezzati, and D.W. Dockery, *Fine-particulate air pollution and life expectancy in the United States*. N Engl J Med, 2009. **360**(4): p. 376-86.
 68. Cox, L.A., Jr. and D.A. Popken, *Has reducing fine particulate matter and ozone caused reduced mortality rates in the United States?* Annals of Epidemiology.
 69. Pinto, J.P., A.S. Lefohn, and D.S. Shadwick, *Spatial variability of PM2.5 in urban areas in the United States*. J Air Waste Manag Assoc, 2004. **54**(4): p. 440-9.
 70. Wilson, J.G., et al., *A review of intra-urban variations in particulate air pollution: implications for epidemiological research*. Atmospheric Environment, 2005. **39**(Article): p. 6444-6462.
 71. Tsai, S.S., et al., *The effects of fine particulate air pollution on daily mortality: a case-crossover study in a subtropical city, Taipei, Taiwan*. Int J Environ Res Public Health, 2014. **11**(5): p. 5081-93.
 72. Janssen, N.A., et al., *Short-term effects of PM2.5, PM10 and PM2.5-10 on daily mortality in The Netherlands*. Sci Total Environ, 2013. **463-464**: p. 20-6.
 73. Valdes, A., et al., *Elemental concentrations of ambient particles and cause specific mortality in Santiago, Chile: a time series study*. Environ Health, 2012. **11**: p. 82.
 74. Garrett, P. and E. Casimiro, *Short-term effect of fine particulate matter (PM(2).(5)) and ozone on daily mortality in Lisbon, Portugal*. Environ Sci Pollut Res Int, 2011. **18**(9): p. 1585-92.
 75. Mustafic, H., et al., *Main air pollutants and myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis*. JAMA, 2012. **307**(7): p. 713-21.
 76. Franklin, M., A. Zeka, and J. Schwartz, *Association between PM2.5 and all-cause and specific-cause mortality in 27 US communities*. Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology, 2007. **17**(3): p. 279-287.
 77. Jerrett, M., et al., *A review and evaluation of intraurban air pollution exposure models*. J Expo Anal Environ Epidemiol, 2005. **15**(2): p. 185-204.
 78. INEGI, *Delimitación de las zonas metropolitanas en México 2010*. Primera edición: junio de 2012.
 79. Dirección General de Planeación y Coordinación Sectorial Dirección de Información en Salud, *Agenda estadística 2012*, Secretaría de Salud del Distrito Federal, Editor. 2013.
 80. Consejo de evaluación del desarrollo social del Distrito Federal, *Índice de desarrollo social de las unidades territoriales del Distrito Federal delegación, colonia y manzana*,. 2011: México, DF.

-
81. Secretaría del Medio Ambiente, *Inventario de Emisiones de la CDMX: contaminantes criterio, tóxicos y de efecto invernadero*. 2016.
 82. Hibler, M., *Case study: Mexico - Taking control of air pollution in Mexico City in Ecosystem Approaches to Human Health Program Initiative*, International Development Research Center, Editor. 2003: Ottawa.
 83. Parrish, D.D., et al., *Air quality progress in North American megacities: A review*. Atmospheric Environment, 2011. **45**(39): p. 7015-7025.
 84. Comisión Ambiental Metropolitana, *Programa para mejorar la calidad del aire de la Zona Metropolitana del Valle de México 2011-2020-PROAIRE*. 2011.
 85. World Health Organization (WHO). *WHO's Ambient Air Pollution database-Update 2014*. 2014; Fact sheet N°313]. Available from: http://www.who.int/phe/health_topics/outdoorair/databases/AAP_database_results_2014.pdf?ua=1.
 86. NOM-025-SSA1-2014, *Norma Oficial Mexicana: 025-SSA1-2014, Salud ambiental. Valores límite permisibles para la concentración de partículas suspendidas PM10 y PM2.5 en el aire ambiente y criterios para su evaluación*.
 87. NOM-020-SSA1-2014, *Norma Oficial Mexicana: 020-SSA1-2014, Salud ambiental. Valor límite permisible para la concentración de ozono (O3) en el aire ambiente y criterios para su evaluación*.
 88. Organización Mundial de la Salud (OMS), *Guías de Calidad del Aire de la OMS relativas al material particulado, el ozono, el dióxido de nitrógeno y el dióxido de azufre*. 2005.
 89. INEGI, *Principales causas de mortalidad general en el Distrito Federal 2000-2012*.
 90. Borja-Aburto, V.H.C., M.; Gold, D. R.; Bierzwinski, S.; Loomis, D., *Mortality and ambient fine particles in southwest Mexico City, 1993-1995*. Environ Health Perspect, 1998. **106**(12): p. 849-55.
 91. Borja-Aburto, V.H.L., D. P.; Bangdiwala, S. I.; Shy, C. M.; Rascon-Pacheco, R. A., *Ozone, suspended particulates, and daily mortality in Mexico City*. Am J Epidemiol, 1997. **145**(3): p. 258-68.
 92. Tellez-Rojo, M.M.R., I.; Ruiz-Velasco, S.; Lezana, M. A.; Hernandez-Avila, M. M., *Daily respiratory mortality and PM10 pollution in Mexico City: importance of considering place of death*. Eur Respir J, 2000. **16**(3): p. 391-6.
 93. O'Neill, M.S.L., D.; Borja-Aburto, V. H., *Ozone, area social conditions, and mortality in Mexico City*. Environ Res, 2003. **94**(3): p. 234-42.
 94. O'Neill, M.S.L., D.; Borja Aburto, V. H.; Gold, D.; Hertz-Picciotto, I.; Castillejos, M., *Do associations between airborne particles and daily mortality in Mexico City differ by measurement method, region, or modeling strategy?* J Expo Anal Environ Epidemiol, 2004. **14**(6): p. 429-39.
 95. O'Neill, M.S.B., M. L.; Ranjit, N.; Cifuentes, L. A.; Loomis, D.; Gouveia, N.; Borja-Aburto, V. H., *Air pollution and mortality in Latin America: the role of education*. Epidemiology, 2008. **19**(6): p. 810-9.
 96. Carbajal-Arroyo, L.M.-S., V.; Medina-Ramon, M.; Rojas-Bracho, L.; Tzintzun, G.; Solis-Gutierrez, P.; Mendez-Ramirez, I.; Hurtado-Diaz, M.; Schwartz, J.; Romieu, I., *Effect of PM(10) and O(3) on infant mortality among residents in the Mexico City Metropolitan Area: a case-crossover analysis, 1997-2005*. J Epidemiol Community Health, 2011. **65**(8): p. 715-21.
 97. Romieu I, et al., *Multicity Study of Air Pollution and Mortality in Latin America (the ESCALA Study)*. , in *Research Report 171. Health Effects Institute*. 2012: Boston, MA.
 98. Castillejos Margarita, et al., *AIRBORNE COARSE PARTICLES AND MORTALITY*. Inhalation Toxicology, 2000. **12**(s1): p. 61-72.
 99. Loomis, D.C., M.; Gold, D. R.; McDonnell, W.; Borja-Aburto, V. H., *Air pollution and infant mortality in Mexico City*. Epidemiology, 1999. **10**(2): p. 118-23.

-
100. INECC, *Cuarto almanaque de datos y tendencias de la calidad del aire en 20 ciudades mexicanas (2000-2009)*. 2011.
 101. Kloog, I., et al., *Short term effects of particle exposure on hospital admissions in the Mid-Atlantic states: a population estimate*. PLoS One, 2014. **9**(2): p. e88578.
 102. Hodas, N., et al., *Variability in the fraction of ambient fine particulate matter found indoors and observed heterogeneity in health effect estimates*. J Expos Sci Environ Epidemiol, 2012. **22**(5): p. 448-454.
 103. Pope, R. and J. Wu, *Characterizing air pollution patterns on multiple time scales in urban areas: a landscape ecological approach*. Urban Ecosystems, 2014. **17**(3): p. 855-874.
 104. Naghavi, M., et al., *Algorithms for enhancing public health utility of national causes-of-death data*. Popul Health Metr, 2010. **8**: p. 9.
 105. Ahern, R.M., et al., *Improving the public health utility of global cardiovascular mortality data: the rise of ischemic heart disease*. Popul Health Metr, 2011. **9**: p. 8.
 106. Jhun, I., et al., *PM2.5 mass and species trends in Santiago, Chile, 1998 to 2010: The impact of fuel-related interventions and fuel sales*. Journal of the Air & Waste Management Association, 2013. **63**(2): p. 161-169.
 107. Just, A.C., et al., *Using High-Resolution Satellite Aerosol Optical Depth To Estimate Daily PM2.5 Geographical Distribution in Mexico City*. Environmental Science & Technology, 2015. **49**(14): p. 8576-8584.
 108. MetAs (2007) *Temperatura de Punto de Rocío*. 1-4.
 109. Rocklöv, J., *Short-term Effects of Ambient Temperature on Daily Deaths and Hospital Admissions*, in *Department of Public Health and Clinical Medicine Occupational and Environmental Medicine*. 2009: Umeå.
 110. Schwartz, J., *The distributed lag between air pollution and daily deaths*. Epidemiology, 2000. **11**(3): p. 320-326.
 111. Bhaskaran, K., et al., *Time series regression studies in environmental epidemiology*. International journal of epidemiology, 2013. **42**(4): p. 1187-1195.
 112. Bell, M.L., J.M. Samet, and F. Dominici, *Time-series studies of particulate matter*. Annu Rev Public Health, 2004. **25**: p. 247-80.
 113. Bhaskaran, K., et al., *Time series regression studies in environmental epidemiology*. International journal of epidemiology, 2013: p. dyt092.
 114. Katsouyanni, K., et al., *Air pollution and health: a European and North American approach (APHENA)*. Res Rep Health Eff Inst, 2009(142): p. 5-90.
 115. Morgenstern, H., *Ecologic studies in epidemiology: concepts, principles, and methods*. Annual review of public health, 1995. **16**(1): p. 61-81.
 116. Bell, C.M. and D.A. Redelmeier, *Mortality among patients admitted to hospitals on weekends as compared with weekdays*. New England Journal of Medicine, 2001. **345**(9): p. 663-668.