

## Editorial

## ¿Las partículas ultrafinas son un factor de riesgo de enfermedades cardiovasculares?

## Are Ultrafine Particles a Risk Factor for Cardiovascular Diseases?

Jesus A. Araujo\*

Division of Cardiology, Department of Medicine, David Geffen School of Medicine, University of California, Los Angeles, CA, Estados Unidos

Historia del artículo:

On-line el 30 de junio de 2011

Numerosos estudios epidemiológicos respaldan la existencia de una asociación entre la exposición a la contaminación atmosférica y los efectos nocivos para la salud que dan lugar a un aumento de la morbimortalidad de considerable importancia<sup>1,2</sup>. De hecho, la Organización Mundial de la Salud la sitúa en decimotercer lugar entre las causas de mortalidad más frecuentes en el mundo. La evidencia acumulada durante la última década indica que la parte más importante de la mortalidad causada por la contaminación atmosférica se debe a las enfermedades cardiovasculares<sup>3</sup>, lo que ha llevado a proponer que constituya un nuevo factor de riesgo cardiovascular «modificable», de gran importancia. Aunque la contaminación atmosférica está formada por una mezcla compleja de compuestos en fase gaseosa y particulada, es mayor la evidencia que involucra a los componentes del material particulado (PM) como causa de la parte principal de los efectos cardiovasculares<sup>2,4</sup>. Los componentes del PM se clasifican según su diámetro aerodinámico en diversas fracciones basadas en el tamaño, como partículas PM<sub>10</sub> (partículas «torácicas», < 10 μm), PM<sub>2,5-10</sub> (partículas «gruesas», 2,5 a 10 μm), PM<sub>2,5</sub> (partículas «finas», < 2,5 μm) y PUF (partículas «ultrafinas», < 0,1 μm)<sup>4</sup>. Este PM de diferentes tamaños parece comportar diferentes capacidades de producir efectos nocivos, y hay un debate creciente respecto al concepto de que el menor tamaño de las partículas pueda favorecer la aparición de efectos cardiovasculares sistémicos<sup>5</sup>.

Así, la exposición a PM ambiental tiene como consecuencia una potenciación de la morbilidad y la mortalidad cardiovasculares debido a multitud de efectos agudos y crónicos. La exposición aguda a PM se ha asociado al desencadenamiento de infarto agudo de miocardio<sup>6</sup>, la descarga de desfibriladores automáticos implantables<sup>7</sup>, hospitalizaciones por ictus isquémico e insuficiencia cardíaca congestiva descompensada<sup>8</sup>. Por consiguiente, el artículo de Domínguez-Rodríguez et al<sup>9</sup> publicado en REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA es de gran importancia, puesto que aborda la cuestión de si la contaminación atmosférica podría asociarse preferentemente a ingresos hospitalarios por insuficiencia cardíaca (IC) en

comparación con los debidos a síndrome coronario agudo (SCA) en un hospital universitario de nivel terciario de Tenerife (España). Aunque la exposición a PM ambiental podría incrementar la incidencia tanto de IC como de SCA, y daría lugar a un aumento de los ingresos hospitalarios por ambas causas, el diseño de este estudio evaluó la posible presencia de diferencias entre esos dos tipos de ingresos. Hubo una pequeña variación en los parámetros de exposición ambiental que impidió a los autores realizar un análisis de series temporales.

Los contaminantes atmosféricos se estimaron mediante la media de las concentraciones de PM<sub>10</sub>, PM<sub>2,5</sub> y gases (NO<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>, NO, O<sub>3</sub> y CO) en μg/m<sup>3</sup> desde el día anterior hasta 7 días después del ingreso. La presencia de PUF se estimó con la media del número de partículas/μm<sup>3</sup>. En los resultados del estudio se aprecian dos puntos principales: a) los pacientes hospitalizados por IC habían estado expuestos a concentraciones de PM ambientales superiores a las de los pacientes ingresados por SCA, y b) las asociaciones sólo eran significativas para la fracción PUF y para el NO<sub>2</sub>, y no para las partículas PM<sub>2,5</sub>, PM<sub>10</sub> u otros gases. Consideremos en primer lugar el primer punto. Este estudio indica que el PM ambiental podría incrementar preferentemente los ingresos debidos a exacerbaciones de la IC, en vez de los motivados por SCA. Pero por otra parte, el PM ambiental se ha asociado principalmente a eventos cardiovasculares de naturaleza isquémica. Por ejemplo, los datos del *Cancer Prevention Study II* (CPS-II) indicaron que, aunque el riesgo de mortalidad se identificaba con todas las causas cardiovasculares en vez de con asociaciones débiles con las enfermedades respiratorias, la mortalidad por cardiopatía isquémica aumentaba en un 18% por cada 10 μg de aumento de PM<sub>2,5</sub>/m<sup>3</sup>, en comparación con un aumento del 13% en las muertes debidas a arritmias, IC y parada cardíaca consideradas conjuntamente<sup>3</sup>. De igual modo, los datos del *Women's Health Initiative Study* (WHIS)<sup>10</sup> mostraron un incremento aún mayor, del 121%, de las muertes por causas definidas de enfermedad coronaria (EC) por cada 10 μg de aumento de PM<sub>2,5</sub>/m<sup>3</sup>. Además, aunque la incidencia total de eventos de EC (infarto de miocardio, revascularización, angina y muerte por EC) aumentó en un 17% en el WHIS, los eventos de IC no se asociaron a la exposición a PM<sub>2,5</sub> en ese estudio<sup>10</sup>. ¿De qué forma los contaminantes ambientales causan efectos cardiovasculares sistémicos que pueden tener un impacto en la mortalidad superior al de los efectos locales que inducen en los pulmones? ¿Cómo podemos explicar los efectos preferentes en la descompensación de la IC en comparación con los efectos en el SCA?

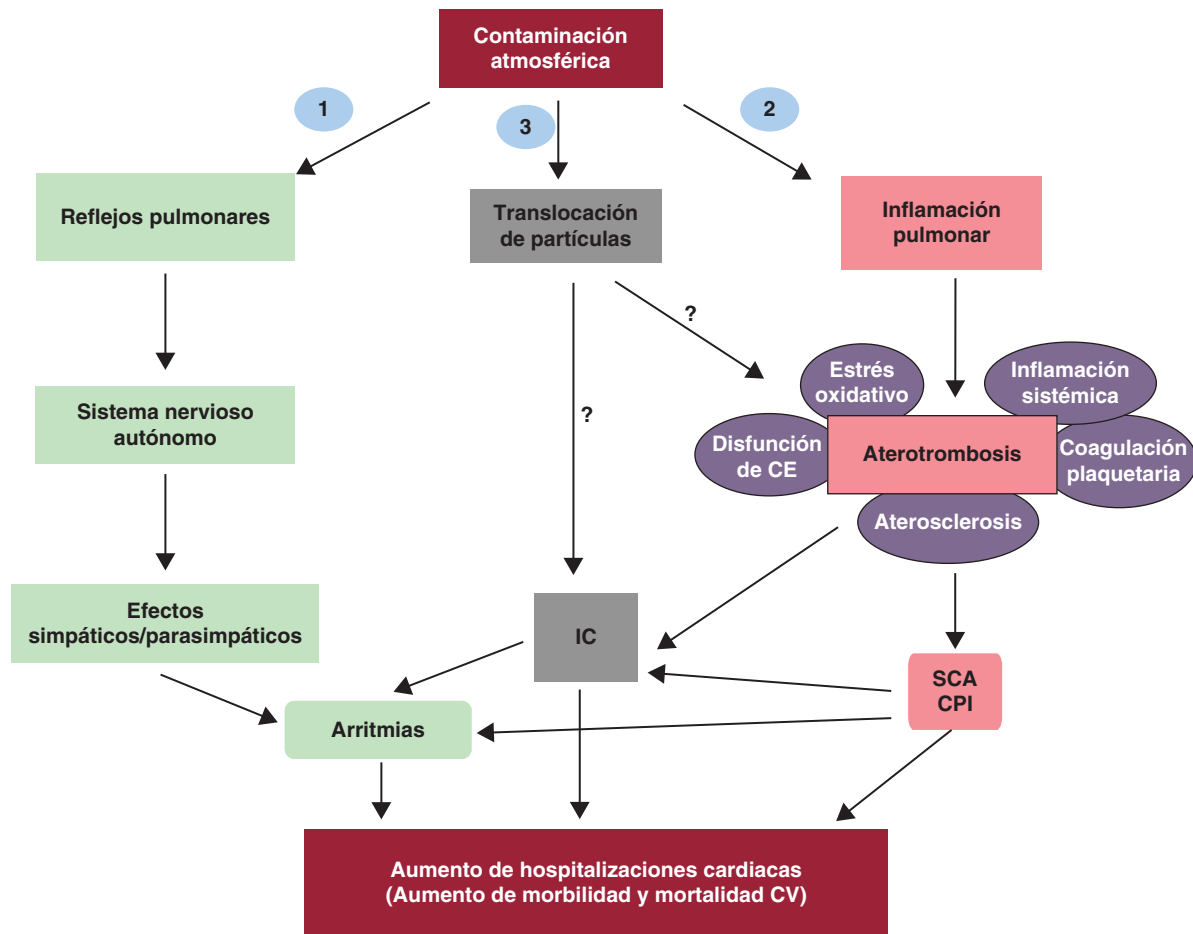
## VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

DOI: 10.1016/j.recesp.2010.12.017, Rev Esp Cardiol. 2011;64:661-6

\* Autor para correspondencia: UCLA Division of Cardiology, 10833 Le Conte Avenue, CHS 43-264, Los Angeles, CA 90095, Estados Unidos.

Correo electrónico: JAraujo@mednet.ucla.edu

Full English text available from: [www.revespcardiol.org](http://www.revespcardiol.org)



**Figura 1.** Posibles mecanismos por los que la exposición a material particulado conduce a un aumento de las enfermedades cardiovasculares. Hay tres vías principales que podrían intervenir en la producción de efectos cardiovasculares relacionados con el material particulado: 1) inducción de un desequilibrio del sistema nervioso autónomo; 2) desarrollo de estrés oxidativo e inflamación en los pulmones, con «inundación» sistémica de mediadores inflamatorios (p. ej., citocinas, células activadas), y 3) translocación de partículas y/o componentes químicos a la circulación sistémica. CE: células endoteliales; CPI: cardiopatía isquémica; CV: cardiovascular; IC: insuficiencia cardíaca; SCA: síndrome coronario agudo. Modificado de Araujo<sup>11</sup>.

Hay varios mecanismos por los que la exposición a PM ambiental podría causar efectos sistémicos cardiovasculares, como la intervención de tres vías de «mediación general» propuestas (fig. 1): 1) desequilibrio del sistema nervioso autónomo; 2) inducción de inflamación/estrés oxidativo pulmonar y, por lo tanto, sistémico, a través de «inundación» de mediadores (p. ej., citocinas, leucocitos/plaquetas activados) a la circulación sistémica, y 3) acceso de partículas o componentes químicos específicos a la circulación sistémica, lo que causa efectos directos en el corazón y los vasos sanguíneos<sup>11</sup>. Las tres vías podrían intervenir en la inducción de los efectos tanto agudos como crónicos, con cierto grado de solapamiento, que puede ser importante para determinar los efectos específicos, su momento de aparición y la cantidad necesaria del agente para causar esos efectos. Además, es posible que las tres vías pudieran intervenir y solaparse en los individuos ingresados tanto por IC como por SCA. También es posible el predominio de una vía concreta en función del tipo de efectos. Por ejemplo, aunque es probable que las arritmias cardíacas se produzcan predominantemente por la vía número 1, los eventos de descompensación de la IC y del SCA podrían producirse predominantemente por las vías 2 y 3 (fig. 1).

Dado que los ingresos hospitalarios se clasificaron según el diagnóstico principal de alta, varios ingresos por una sola causa podrían haber incluido la presencia de otro tipo de evento. Por ejemplo, no sólo podría aparecer una IC en el contexto de una miocardiopatía isquémica, sino que las descompensaciones

causantes de ingresos hospitalarios podrían acompañarse de eventos isquémicos agudos. De igual modo, los eventos de SCA podrían conducir a una descompensación de la IC o ir acompañados de ella. Dado que no se tuvo en cuenta los diagnósticos secundarios, resulta difícil estimar el grado de cruce entre los grupos y en qué medida podría haber habido una infravaloración preferente de un tipo de diagnóstico frente a otro. Además, este estudio fue fundamentalmente comparativo y tuvo como objetivo determinar asociaciones preferentes con un diagnóstico en comparación con otros. El hecho de que las partículas PM<sub>10</sub> o PM<sub>2,5</sub> no mostraran una asociación preferente con la IC o los SCA podría haberse debido a un aumento similar del riesgo para ambos tipos de hospitalizaciones. Este concepto está respaldado por un reciente estudio italiano de Belleudi et al<sup>12</sup>, que mostró que la exposición a PM<sub>2,5</sub> se asociaba a un grado similar de hospitalizaciones por IC (2,4%) y por SCA (2,3%) (tabla 1). Otra posibilidad es que el estudio no tenga la potencia estadística suficiente para detectar asociaciones preferentes para las partículas PM<sub>10</sub> o PM<sub>2,5</sub> si los efectos inducidos son demasiado pequeños, por lo que serían necesarios estudios más amplios para su detección. Por ejemplo, Wellenius et al<sup>8</sup> señalaron que la exposición a PM<sub>10</sub> se asoció a un aumento muy pequeño (0,72%) de las hospitalizaciones por IC tras estudiar 292.918 ingresos hospitalarios en siete ciudades de Estados Unidos. De igual modo, Dominici et al<sup>15</sup> señalaron que las tasas de hospitalizaciones por cualquier tipo de evento cardiovascular en 11,5 millones de beneficiarios de Medicare de edad

**Tabla 1**

Estudios que relacionan la exposición a partículas ultrafinas con los ingresos hospitalarios de causa cardíaca

Estudio	Número de hospitalizaciones cardíacas	Parámetros de exposición ambiental	Tipos de hospitalizaciones cardíacas	Resultados principales
Von Klot et al <sup>13</sup> , 2005	6.655 primeros reingresos hospitalarios	CNP PM <sub>10</sub> Gases (CO, NO <sub>2</sub> , O <sub>3</sub> )	IM agudo Angina de pecho, IC, Arritmia	Los reingresos cardíacos aumentaron en un 2,1 y un 2,6% por cada 10 µg/m <sup>3</sup> de aumento de PM <sub>10</sub> y 10.000 partículas/cm <sup>3</sup> , respectivamente
Lanki et al <sup>14</sup> , 2006	26.854 primeros ingresos por IM	CNP PM <sub>10</sub> Gases (CO, NO <sub>2</sub> , O <sub>3</sub> )	IM agudo	Las hospitalizaciones por un primer IM aumentaron en un 0,5% por cada 10.000 partículas/cm <sup>3</sup> de aumento (lag 0). Las asociaciones fueron mayores para los eventos mortales y los pacientes de edad < 75 años
Belleudi et al <sup>12</sup> , 2010	90.056 ingresos hospitalarios cardíacos	CNP PM <sub>10</sub> PM <sub>2,5</sub>	IC SCA Otras causas cardíacas	La IC y los SCA aumentaron en un 2,4 y 2,3% respectivamente por cada 10 µg/m <sup>3</sup> de aumento de las PM <sub>2,5</sub> (lag 0). La IC aumentó en un 1,7% por cada 9.392 partículas/cm <sup>3</sup> de aumento (lag 0)
Domínguez-Rodríguez et al <sup>9</sup> , 2011	3.229 hospitalizaciones	CNP PM <sub>10</sub> PM <sub>2,5</sub> PM <sub>1</sub> Gases (CO, SO <sub>2</sub> , NO <sub>2</sub> , O <sub>3</sub> )	IC SCA	Las PUF fueron un factor de riesgo de ingresos por IC en comparación con los ingresos por SCA (odds ratio = 1,4)

CNP: concentración de número de partículas; IC: insuficiencia cardíaca; IM: infarto de miocardio; PM: material particulado; PUF: partículas ultrafinas; SCA: síndrome coronario agudo.

> 65 años aumentaban de manera asociada a un aumento de 10 µg/m<sup>3</sup> de PM<sub>2,5</sub>. Es de destacar que el aumento del riesgo fue mayor para la IC (1,28%) que para la cardiopatía isquémica (0,44%) o la enfermedad cerebrovascular (0,81%)<sup>15</sup>.

Estudios recientes han demostrado que las asociaciones del PM con las variables de valoración cardiovasculares son más intensas con las partículas PM<sub>2,5</sub> que con las PM<sub>10</sub>, lo cual respalda el concepto de que los efectos cardiovasculares sistémicos se ven favorecidos por las partículas de menor tamaño. Desde esta perspectiva, se ha propuesto que las PUF pueden ser las más activas en cuanto a la inducción de efectos sistémicos. Nosotros, por ejemplo, al igual que otros autores, hemos obtenido evidencias experimentales y toxicológicas que respaldan este concepto<sup>5,11</sup>. Sin embargo, existen pocos estudios epidemiológicos, debido en parte a las dificultades de capturar el grado real de exposición a PUF en estudios de base poblacional. La medición fiable de las PUF resulta difícil, en parte porque sus concentraciones dependen en gran medida de la proximidad a la fuente. Además, la monitorización sistemática de la contaminación atmosférica no incluye una determinación de las PUF y no hay normas de referencia en vigor para su regulación. Varios estudios han utilizado la concentración total de número de partículas (CNP) como parámetro de valoración indirecto, como hicieron los autores del estudio comentado, ya que la mayoría de las partículas tienen un tamaño de un orden de magnitud nanométrico. Tiene interés el hecho de que, a pesar de la falta de asociaciones preferentes tanto para las partículas PM<sub>10</sub> como para las PM<sub>2,5</sub> y de las imperfecciones del uso de la CNP total para estimar las PUF, la exposición a estas se asoció a los ingresos hospitalarios por IC en mayor medida que con las hospitalizaciones por SCA. Además, los autores observaron también una correlación con el NO<sub>2</sub>, pero no con ninguno de los demás gases. Las concentraciones de NO<sub>2</sub> y de partículas nanométricas están estrechamente asociadas, probablemente porque ambos se generan por procesos de combustión<sup>16</sup>. Estas asociaciones intensas dificultan su diferenciación en los estudios epidemiológicos, y es posible que la asociación del NO<sub>2</sub> con los ingresos hospitalarios por IC puede haber reflejado la misma asociación que se observó para las PUF.

También en este caso, el hecho de que las PUF se asociaran preferentemente a los ingresos por IC no descarta la posibilidad de que las PUF puedan haber aumentado también el riesgo de ingresos por SCA. De hecho, hay otros estudios que describen el papel de las

PUF en el aumento del riesgo de hospitalización cardíaca a causa de primeros infartos de miocardio<sup>14</sup> y de reingresos por motivos cardíacos de pacientes que han sobrevivido a un infarto de miocardio<sup>13</sup>, tal como se indica en la tabla 1. Sin embargo, los resultados de este estudio concuerdan con los del estudio de Belleudi et al<sup>12</sup>, que observaron que la CNP total mostraba una asociación solamente con los ingresos por IC, pero no con los motivados por SCA (tabla 1).

En realidad, el estudio de Domínguez-Rodríguez et al<sup>9</sup> indica que la CNP podría ser un parámetro de exposición más sensible para detectar efectos diferenciales entre las hospitalizaciones por IC y por SCA, lo cual podría estar relacionado con una posible mayor toxicidad de las PUF. ¿De qué manera pueden ser más tóxicas las PUF que las partículas de mayor tamaño? En primer lugar, las PUF son mucho más numerosas que las partículas más grandes y suponen más del 85% del número total de partículas PM<sub>2,5</sub>. Dado su tamaño muy pequeño, constituyen una proporción muy pequeña de la masa de partículas, y esto puede explicar por qué podría haber diferencias relacionadas con el número de partículas PUF, pero no con la masa de exposición a PM<sub>2,5</sub><sup>5</sup>. En segundo lugar, el tamaño de las PUF tiene mayor capacidad de penetración y difusión en los pulmones, y ello comporta mayor retención pulmonar y posiblemente mejor captación celular y mayor propensión a inducir efectos sistémicos<sup>5</sup>. En tercer lugar, la composición química de las PUF es diferente de la de las partículas de mayor tamaño. Es posible que tengan un mayor contenido de compuestos con actividad redox, como los hidrocarburos aromáticos policíclicos (HAP) prooxidantes, que podrían proporcionarles un mayor potencial prooxidante. Además, su menor tamaño y su mayor relación superficie/masa pueden permitir que tengan más biodisponibilidad para las sustancias químicas biorreactivas (p. ej., HAP, metales de transición) en su gran superficie, con lo que tendrían más acceso a los lugares de contacto de las células<sup>5</sup>. Por todas estas razones, no es de extrañar que puedan haberse detectado asociaciones con el número de partículas y no con la masa de exposición para las partículas PM<sub>2,5</sub> o las PM<sub>10</sub>. Sin embargo, el modo en el que las PUF más activas podrían conducir preferentemente a ingresos hospitalarios por IC y no por SCA puede estar relacionado en la forma en que difieren en su activación de las diversas vías de «mediación general» antes citadas. Los resultados de este estudio plantean varias cuestiones de interés, como las siguientes. ¿Cuáles son el mecanismo o los mecanismos exactos de la descompensación de la

IC inducida por las PUF? ¿Serían todos los pacientes con IC igual de sensibles a los efectos de las PUF? ¿Hay alguna diferencia entre la miocardiopatía isquémica y la no isquémica? ¿Cuáles son los componentes activos de las PUF que causan sus efectos cardiovasculares? Serán precisos nuevos estudios para abordar estas cuestiones y muchas otras.

En resumen, este estudio de Domínguez-Rodríguez et al<sup>9</sup> respalda la existencia de una asociación entre la exposición a las PUF y las hospitalizaciones por IC y aporta más argumentos para considerarla un factor de riesgo cardiovascular. El estudio subraya la importancia de los efectos cardiovasculares de los contaminantes atmosféricos en una población española. Serán necesarias nuevas investigaciones para comprender mejor los mecanismos específicos por los que el PM de diferentes tamaños puede conducir a diversos efectos cardiovasculares. Además, será preciso desarrollar nuevos parámetros para mejorar la evaluación de la toxicidad de las PUF.

## FINANCIACIÓN

La redacción de este editorial fue financiada por los *National Institutes of Environmental Health Sciences, National Institutes of Health* (RO1 Award ES016959 concedida a Jesus A. Araujo).

## CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

## BIBLIOGRAFÍA

- Samet JM, Dominici F, Currier FC, Coursac I, Zeger SL. Fine particulate air pollution and mortality in 20 U.S. cities, 1987-1994. *N Engl J Med*. 2000; 343:1742-9.
- Brook RD, Rajagopalan S, Pope 3rd CA, Brook JR, Bhatnagar A, Diez-Roux AV, et al; on behalf of the American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention CotKicDaCoNPAAm. Particulate Matter Air Pollution and Cardiovascular Disease. An Update to the Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2010;121:2331-78.
- Pope Illrd CA, Burnett RT, Thurston GD, Thun MJ, Calle EE, Krewski D, et al. Cardiovascular mortality and long-term exposure to particulate air pollution: epidemiological evidence of general pathophysiological pathways of disease. *Circulation*. 2004;109:71-7.
- United States Environmental Protection Agency. Air quality criteria for particulate matter (Final Report, Oct 2004): U.S. Environmental Protection Agency, Washington, DC, EPA 600/P-99/002aF-bF; 2004. Disponible en: <http://cfpub.epa.gov/ncea/cfm/recordisplay.cfm?deid=87903#Download>
- Araujo JA, Nel AE. Particulate matter and atherosclerosis: role of particle size, composition and oxidative stress. *Part Fibre Toxicol*. 2009;6:24.
- Peters A, Von Klot S, Heier M, Trentinaglia I, Hormann A, Wichmann HE, et al. Exposure to traffic and the onset of myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2004;351:1721-30.
- Rich DQ, Schwartz J, Mittleman MA, Link M, Luttmann-Gibson H, Catalano PJ, et al. Association of short-term ambient air pollution concentrations and ventricular arrhythmias. *Am J Epidemiol*. 2005;161:1123-32.
- Wellenius GA, Schwartz J, Mittleman MA. Particulate air pollution and hospital admissions for congestive heart failure in seven United States cities. *Am J Cardiol*. 2006;97:404-8.
- Domínguez-Rodríguez A, Abreu-Afonso J, Rodríguez S, Juárez-Prera RA, Arroyo-Ucar E, Jiménez-Sosa A, et al. Estudio comparativo de las partículas en aire ambiente en pacientes ingresados por insuficiencia cardíaca y síndrome coronario agudo. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64:661-6.
- Miller KA, Siscovick DS, Sheppard L, Shepherd K, Sullivan JH, Anderson GL, et al. Long-term exposure to air pollution and incidence of cardiovascular events in women. *N Engl J Med*. 2007;356:447-58.
- Araujo J. Particulate air pollution, systemic oxidative stress, inflammation, and atherosclerosis. *Air Qual Atmos Health*. 2011;4:79-93.
- Belleudi V, Faustini A, Stafoggia M, Cattani G, Marconi A, Perucci CA, et al. Impact of fine and ultrafine particles on emergency hospital admissions for cardiac and respiratory diseases. *Epidemiology*. 2010;21:414-23.
- Von Klot S, Peters A, Aalto P, Bellander T, Berglind N, D'Ippoliti D, et al; Health Effects of Particles on Susceptible Subpopulations (HEAPSS) Study Group. Ambient air pollution is associated with increased risk of hospital cardiac readmissions of myocardial infarction survivors in five European cities. *Circulation*. 2005;112:3073-9.
- Lanki T, Pekkanen J, Aalto P, Elosua R, Berglind N, D'Ippoliti D, et al. Associations of traffic related air pollutants with hospitalisation for first acute myocardial infarction: the HEAPSS study. *Occup Environ Med*. 2006;63:844-51.
- Dominici F, Peng RD, Bell ML, Pham L, McDermott A, Zeger SL, et al. Fine particulate air pollution and hospital admission for cardiovascular and respiratory diseases. *JAMA*. 2006;295:1127-34.
- Seaton A, Dennekamp M. Hypothesis: ill health associated with low concentrations of nitrogen dioxide—an effect of ultrafine particles? *Thorax*. 2003; 58:1012-5.