

Origen temprano de las enfermedades: Evidencias de la relación entre la exposición *in utero* a contaminantes atmosféricos y la salud post-natal.

Developmental origin of health and disease: relation between in utero exposure to atmospheric pollution and post-natal health

Cáceres - Sánchez L.¹, Coca-Salazar A.² & F. Boitrelle¹

¹ GIG-EA7404, Université de Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines – Paris Saclay, Unité de Formation et de Recherche des Sciences de la Santé-Simone Veil, Montigny-le Bretonneux, France

² Laboratorio de Suelos y Aguas, Facultad de Ciencias Agrícolas, Pecuarias y Forestales "Martín Cárdenas", UMSS, Cochabamba, Bolivia

lialcaceres@gmail.com

Resumen: Los efectos de la contaminación atmosférica sobre la salud de las personas (e.g. enfermedades respiratorias, cardíacas) han sido ampliamente documentados. En las dos últimas décadas se observó una relación entre una exposición pre-natal a la contaminación atmosférica sobre la salud a largo plazo (post-natal). La creciente incidencia de enfermedades idiopáticas en niños sugiere que la contaminación atmosférica perturba el desarrollo del niño durante la gestación. El presente trabajo hace una síntesis bibliográfica de estudios que presentan evidencias sobre los efectos de contaminantes atmosféricos en el desarrollo del feto y explican la aparición de enfermedades idiopáticas en niños. Los valores críticos de contaminación reportados en estos estudios son contextualizados en la realidad boliviana mediante un análisis exploratorio de la concentración de material particulado de 10 µm para tres puntos de muestreo en la ciudad de Cercado de Cochabamba utilizando datos públicos del Programa Nacional de Gestión de Calidad de Aire-Bolivia. Este trabajo pone en evidencia la necesidad de 1) incursionar en los estudios sobre la contaminación atmosférica y su relación con la incidencia de enfermedades idiopáticas en nuestra sociedad, y 2) comprender los mecanismos por los cuales las partículas en suspensión modifican a largo plazo el funcionamiento biológico del feto para que de esta manera, se puedan implementar acciones de prevención desde el embarazo y así mejorar a largo plazo la calidad de vida de las personas.

Palabras claves: Origen Temprano de la Salud y Enfermedad, Epigenética, Contaminación atmosférica, Bolivia.

Abstract: Effects of atmospheric pollution on human health (e.g. respiratory, cardiac diseases) have been largely documented. During the last two decades, a growing body of evidences has reported an association between pre-natal exposure to atmospheric pollution and diseases, often idiopathic, later in life. The

increasing number of idiopathic diseases in children indicates that atmospheric pollution affects fetus development during gestation. This study presents a bibliographic synthesis of the main studies that report evidences of the effects of atmospheric pollutants over fetus development, and inquire how pollutants can disturb *in utero* development and promote idiopathic case disease in children. In order to inquire the potential consequences due to prenatal pollutant exposure could impact Bolivian society, the critical values for contamination reported on the reviewed studies are contextualized in the Bolivian society using public data of particulate matter concentrations of 10 μm for the city of Cercado, Cochabamba of the Programa Nacional de Gestión de Calidad de Aire-Bolivia. This study shows the need of 1) studies of air quality and air pollution and their relationship with idiopathic diseases in bolivian society and 3) to understand the mechanisms by which atmospheric pollutants disrupt fetus development and the effects on post-natal health. In this way, prevention programs during gestation could be implemented in order to enhance post-natal health.

Key-Word: Developmental Origen of Health and Disease (DOhAD), Idiopathic cases, Epigenetic, Air pollution, Bolivia.

1 Introducción

La aparición de enfermedades ha sido explicada por causas de carácter hereditario o por factores externos; sin embargo en la última década han aumentado los casos cuyas causas no han podido ser identificadas [13]. Para estos casos, se sospecha un rol del medio ambiente mayor del que se había pensado [7, 32].

La hipótesis que explica la aparición de enfermedades idiopáticas a largo plazo como producto de la exposición a factores ambientales, se conoce como Origen Temprano de la Salud y Enfermedad (DOhAD por Developmental Origin of Health and Disease) [9]. Esta menciona que la aparición de estos casos idiopáticos podría ser causada por acción des factores externos al individuo que alteran a largo plazo la expresión de los genes mediante cambios epigenéticos (metilación del ADN, modificaciones post-tradicionales de las histonas y microARNs) los cuales regulan la expresión de los genes sin modificar la secuencia de ADN [6, 46]. Dichas alteraciones epigenéticas podrían permanecer inadvertidas hasta que la expresión de los genes sea necesaria reflejándose en el estado de salud del individuo [1, 19].

El reporte de casos idiopáticos a temprana edad (niñez), implica que estos cambios epigenéticos tuvieron que ocurrir durante la gestación. Entre los factores externos, la contaminación atmosférica ha sido propuesta como un agente modificador de estas marcas epigenéticas durante la gestación [6, 9, 32, 46]. Los contaminantes atmosféricos son definidos como agentes que modifican las características naturales de la atmosfera [50]. Estos pueden ser moléculas gaseosas (e.g. monóxido/dióxido de carbono, ozono, monóxido/dióxido de nitrógeno) naturalmente presentes en la atmosfera, pero cuyas concentraciones están

incrementadas, o partículas en suspensión, ambos provenientes de fuentes identificadas (e.g. vehículos motorizados, procesos industriales, combustión, fuentes biogénicas) o sintetizadas directamente en la atmósfera [49].

La contaminación atmosférica es uno de los pocos factores a los que una madre está constantemente expuesta durante el embarazo, y para la cual se registra una relación entre el grado de exposición de la madre a contaminantes ambientales con la aparición de casos idiopáticos en los hijos [7]. Sin embargo los mecanismos por los cuales la contaminación atmosférica modifica el epigenoma del niño en gestación aún no están claramente establecido [23], [2, 11].

El objetivo de este trabajo es presentar una revisión bibliográfica de las evidencias encontradas sobre los efectos de una exposición pre-natal a la contaminación atmosférica sobre la salud post-natal, además de hacer una recapitulación de los posibles mecanismos de acción, para aportar a su difusión en la población en general y la comunidad científica. Adicionalmente, las evidencias son contextualizadas en la realidad boliviana mediante un análisis exploratorio de la concentración de partículas en suspensión de $10\ \mu\text{m}$ (PM_{10}) para los departamentos de Cochabamba y Tarija y las posibles consecuencias de la actual exposición a los contaminantes atmosféricos sobre la salud de los niños en gestación, utilizando datos puestos a disposición por el Programa Nacional de Monitoreo de la Calidad de Aire 2014-2015.

2 Metodología

a) Evidencias y mecanismos

Se realizó una búsqueda bibliográfica de los estudios registrados en las bases de datos PubMed y PMC del sitio internet NCBI (www.ncbi.nlm.nih.gov), las cuales recopilan publicaciones de revistas científicas indexadas. Los trabajos encontrados se clasificaron en función al sistema biológico al que hacen referencia. Toda la información se sintetizó en función a las 5 temáticas más reportadas: parámetros biométricos al nacer, desarrollo neurológico, problemas del sistema respiratorio, y cáncer en la niñez. La información referente a los mecanismos de acción de las partículas atmosféricas sobre la reprogramación de la salud del niño en gestación se sintetizan en dos etapas: el ingreso de contaminantes al organismo materno, al feto y sus efectos sobre el epigenoma

b) Perspectivas para Bolivia

Para contextualizar las evidencias encontradas en la literatura respecto a los valores de contaminación atmosférica en distintos centros urbanos, se ha realizado un análisis exploratorio sobre el nivel de contaminación atmosférica registrado en los años 2014 – 2015 en diferentes puntos de muestreo de la ciudad de

Cochabamba. Se han utilizado los datos de material particulado de tamaño $< 10\mu\text{m}$ (PM_{10}) puestos a disposición por el Programa Nacional de Gestión de Calidad el Aire (PNGCA) (<http://snia.mmaya.gob.bo/modulos/PNGCA/#>). Las concentraciones de PM_{10} ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) puestas a disposición en la página web del PNGCA correspondían al promedio mensual entre Enero 2014 hasta Agosto 2015 para los puntos de muestreo Semapa, Coña-Coña y Parque Kanata. Esta comparación se realizó mediante un test de Friedman para comparaciones de datos pareados no paramétricos entre más de dos grupos. Todos los análisis estadísticos se realizaron utilizando el software SigmaPlot. El nivel de significación fue establecido a $\alpha < 0,05$.

3 Resultados y discusión

3.1 Evidencias

La contaminación atmosférica es considerada la mayor causa de morbilidad y mortalidad infantil [48]. Sin embargo, aún existe escepticismo de parte de actores políticos, y de la sociedad sobre sus efectos tempranos sobre la salud post-natal. Del mismo modo, en la comunidad científica existen desacuerdos y controversias sobre los efectos de la exposición prenatal a los contaminantes atmosféricos sobre la salud del feto y del niño ya que no se han logrado establecer relaciones directas de causa y efecto en el Hombre.

Varios estudios ponen en evidencia los efectos asociados con la exposición prenatal a diversos compuestos como material particulado en suspensión de $2,5\mu\text{m}$ ($\text{PM}_{2,5}$) y $10\mu\text{m}$ (PM_{10}), monóxido de nitrógeno (NO), dióxido de nitrógeno (NO_2), dióxido de carbono (CO_2), monóxido de carbono (CO), hidrocarburos policíclicos aromáticos (HPA), dióxido de azufre (SO_2), Mercurio (Hg) y humo de tabaco [48, 53]. A continuación se presentan las evidencias más destacadas que relacionan la exposición prenatal (durante la gestación) a contaminantes atmosféricos con parámetros biométricos, el desarrollo neurológico, problemas del sistema respiratorio, y cáncer en la niñez.

3.1.1 Parámetros biométricos al nacer

Ya en 1999, Ritz & Yu reportaron que una exposición al CO superior a 5,5 ppm durante el tercer trimestre podría estar relacionada con la disminución del peso al nacer en niños en los Estados Unidos [38]. Un estudio más reciente reporta igualmente que la exposición durante el segundo trimestre del embarazo a CO constituyen un factor de riesgo de tener un bajo peso en niños de la Amazonia brasileña [5]. Del mismo modo, para el caso de las partículas en suspensión, este mismo estudio reporta que $\text{PM}_{2,5}$ constituyen un factores de riesgo para un bajo peso al nacer cuando la madre está expuesta durante el segundo y tercer trimestre. Este estudio no indica los valores exactos a los que CO y $\text{PM}_{2,5}$ representan

factores de riesgo. Un estudio que incluyó en más de 22 países, reportó que los riesgos de una disminución de peso al nacer se incrementan luego de una exposición temprana a más de $20,2 \mu\text{g}/\text{m}^3$ de $\text{PM}_{2,5}$ [12].

En caso de los PM_{10} , existen controversias sobre el riesgo que representan durante la gestación. Un meta-análisis, que incluye 33 centros de estudio en diferentes partes del mundo, reporta que un aumento de PM_{10} en $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ constituye un factor de riesgo de un bajo peso al nacer a lo largo de la gestación [8]. De igual manera, un trabajo independiente reporta el mismo efecto de PM_{10} sobre la salud post-natal [40]. Al contrario, un segundo meta-análisis que incluye ocho centros de estudio establecidos en Estados Unidos, no reporta a PM_{10} como un factor de riesgo [42].

Por otro lado, otros parámetros biométricos tomados en cuenta para evaluar la influencia de la contaminación ambiental son el largo del cuerpo y el tamaño de la cabeza. Tang *et al.* (2014) reporta diferencias significativas para el tamaño de la cabeza pero no para el largo del cuerpo en niños expuestos a diferentes niveles de contaminación ambiental ($9,1$ y $13,1 \text{ ng HPA}/\text{m}^3$) [45]. Este estudio logró relacionar el cierre de una planta industrial con el aumento de valores de la circunferencia craneal en niños nacidos después del cierre de la planta. Del mismo modo, Hjortebjerg *et al.* (2013), reportan que niños en Dinamarca expuestos a más de $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ de NO_2 , presentan una disminución de $0,35 \text{ mm}$ de la circunferencia craneal pero no presentan bajo peso al nacer [18].

3.1.2 Desórdenes neurológicos

La contaminación ambiental puede también tener efectos sobre la histología y el funcionamiento del cerebro, sobre desarrollo cognitivo (e.g. capacidad motora, del lenguaje, social), y sobre la aparición de trastornos generalizados del comportamiento (TGDs) como el síndrome autista, asperger, déficit de atención e hiperactividad, entre otros [51].

Estudios epidemiológicos [3, 4] que evalúan las características morfométricas de la masa cerebral reportan diferencias en la proporción de lesiones pre-frontales de la materia blanca del cerebro cuando comparan niños de dos ciudades en México (expuestos a distintos niveles de contaminación). Del mismo modo, reportan un incremento en la neuroinflamación del bulbo olfatorio en aquellos niños que fueron gestados en la ciudad con mayor contaminación atmosférica (promedio anual $\text{PM}_{2,5} = 25 \mu\text{g}/\text{m}^3$, rango de variación anual de $\text{PM}_{10} = 15,3\text{--}20,6 \text{ ng}/\text{mg}$) [3].

Otro trabajo realizado por Peterson *et al.* (2015), reporta que niños dominicanos y afroamericanos de 7-8 años expuestos a HPAs ($> 2,26 \text{ ng}/\text{m}^3$) durante la gestación tienen una disminución del volumen cerebral (lóbulos frontal, temporal superior y parietal), así como la superficie mesial del hemisferio izquierdo

del cerebro [36]. Estos cambios morfológicos fueron correlacionados con una disminución de las capacidades cognitivas (déficit de atención, velocidad de procesamiento cerebral, capacidad de externalizar problemas). Las capacidades cognitivas de los niños de esta cohorte fueron evaluadas a diferentes edades. Los autores indican que a la edad de tres años, se evidencia una correlación negativa entre el desarrollo mental de los niños y las concentraciones de HPAs a los que fueron expuestos durante la gestación [34]. A los 5 años, reportaron que los niños con una mayor exposición a los HPAs durante la gestación ($> 2,26 \text{ ng/m}^3$), tenían un desarrollo mental y verbal menor en comparación con los niños menos expuestos a los PHAs ($\leq 2,26 \text{ ng/m}^3$) [33], además de presentar síntomas de depresión, ansiedad y déficit de atención a los 6-7 años [35]. Resultados similares fueron encontrados por equipo el cual reporta que, tras la clausura de una fuente importante de PHAs (reducción de $13,14 \text{ ng/m}^3$ a $9,14 \text{ ng/m}^3$ tras el cierre de una fábrica), los niños mostraron incremento en su desarrollo cognitivo y motor [45].

Para el caso del espectro autista, uno de los TGDs con mayor cantidad de reportes en esta temática, estudios epidemiológicos reportan un incremento de casos relacionado con exposición prenatal a HPAs [27, 44], a partículas en suspensión [31-34], metales (magnesio, cadmio, cromo) [27, 39, 44] y a gases atmosféricos como el O_3 , CO , NO_2 o SO_2 [25]. Sin embargo, Guxens *et al.* (2016) en un estudio epidemiológico que incluye más de 8.000 niños provenientes de cuatro países europeos no encontró asociación alguna entre la exposición prenatal a la contaminación atmosférica y el autismo [15].

3.1.3 Sistema respiratorio

Existen numerosas evidencias epidemiológicas de la relación entre una exposición temprana a la polución sobre la morbilidad por problemas respiratorios [48]. Una exposición temprana al tabaco, en caso de madres fumadoras, ha sido asociada a la aparición de asma y respiración silbante en bebés [48]. En madres no fumadoras, la aparición de asma, respiración silbante y bronquitis/bronquiolitis se ha relacionado con una exposición temprana al NO y a PM_{10} . Un estudio realizado en Francia, que incluye cerca 1.082 mujeres gestantes reporta que los valores críticos de exposición al NO y PM_{10} se dan a partir de $18,8 \mu\text{g NO/m}^3$ (rango de variación: $14,6\text{--}26,6 \mu\text{g/m}^3$) y de $20,3 \mu\text{g PM}_{10}/\text{m}^3$ (rango de variación: $16,3\text{--}23,2$) [31].

3.1.4 Cáncer en la niñez

El cáncer es una de las causas más importantes de mortalidad no-traumática entre los niños [26, 30]. En general, los estudios indican un incremento del riesgo de exhibir leucemia linfoblástica aguda (LLA, el cáncer más común entre los niños) antes de los 6 años, si hubo una exposición a concentraciones mayor de 25 ppb de NO_2 a lo largo del embarazo [14]. También indican, un riesgo de presentar LLA

después de los 6 años si hubo una exposición de más de 15 ppb a NO₂ [28]. Por otra parte, los riesgos de presentar un astrocitoma (una de las formas más comunes de glioma), después de los 6 años son mayores luego de una exposición a más de 4,0 µg/m³ de PM_{2,5} durante el primer trimestre de embarazo [28]. Sin embargo, algunos trabajos no registran relación alguna entre el riesgo de presentar cáncer y la exposición a la contaminación atmosférica durante la gestación [16] o durante la niñez [43].

Esta discrepancia de los resultados incrementa la discusión sobre el tema e indica la necesidad de incluir en los modelos otros factores (e.g. estado fisiológico de la madre, educación, número de hermanas/os) que no siempre son tomados en cuenta [5]. Es de esperarse que la variabilidad de los resultados dependa de los factores incluidos en un estudio, pero es necesario encontrar un modelo que mejor represente la variabilidad ambiental [31].

3.2 Mecanismos de acción

A continuación se presentan las evidencias epidemiológicas y experimentales que cómo las partículas en suspensión en el aire pueden llegar a modificar el desarrollo del feto, y su funcionamiento metabólico, y así propiciar la aparición de enfermedades durante la niñez, adolescencia o vida adulta. La información encontrada se sistematizó en dos etapas para facilitar su comprensión: i) el ingreso de los contaminantes atmosféricos dentro del organismo materno y fetal, y ii) modificaciones sobre la salud a largo plazo por parte de los contaminantes.

3.2.1 Ingreso de contaminantes atmosféricos

Gases atmosféricos como el CO, CO₂, NO₂ son incorporados al torrente sanguíneo de la madre durante el intercambio gaseoso pulmonar. Cuando estos gases incrementan su concentración en el ambiente pueden desplazar al oxígeno por su mayor afinidad por la hemoglobina (e.g. 200 a 300 veces mayor). Esto genera deficiencias en el aporte de oxígeno a los tejidos de la madre y el feto, además de los efectos tóxicos de cada gas. Para el caso de las partículas en suspensión, se considera que las partículas entre 2.5 y 10 µm son muy grandes como para poder ingresar al torrente sanguíneo [47]. Ya que el tamaño de alveolos y bronquiolos es aproximadamente 0,5 µm, los pulmones constituyen una barrera para el ingreso de estas partículas hacia el torrente sanguíneo. Sin embargo, existen evidencias del ingreso de nanopartículas aún más pequeñas (0,02-0,8µm) y su intercambio entre madre y feto [47]. En un estudio experimental sobre conejos en gestación, se han encontrado nanopartículas residuales de la combustión de diésel (0,02-0,1µm) en la sangre de la madre, en la unidad feto placentaria y en la sangre del feto [47]. Para éstas y otras nanopartículas (como las partículas de humo

de tabaco cuyo diámetro oscila entre 0,05 y 0,8 μm), el sistema respiratorio de la madre no constituye una barrera efectiva.

3.2.2 Modificaciones de la salud a largo plazo

El mecanismo por el cual se ha propuesto que la contaminación atmosférica genera casos idiopáticos de enfermedades a largo plazo y problemas de salud post-natal, se basa en la modificación de las marcas epigenéticas de un individuo durante su gestación [2, 9, 19]. Las marcas epigenéticas son un conjunto de moléculas capaces de regular la expresión de genes por activación o silenciamiento genético. Éstas marcas son la metilación del ADN, las modificaciones post-traduccionales (MPTs) de las histonas del nucleosoma, y los microARNs (cadenas simples de 21-25 nucleótidos) del citoplasma.

La metilación del ADN y MPTs de las histonas modifican la configuración espacial de la cadena de ADN determinando distintos grados de condensación. Una cadena de ADN muy condensada no permite el acceso de la maquinaria de transcripción al gen y por lo tanto la producción de un ARN mensajero (ARNm), una cadena de ADN poco condensada permite la transcripción del ARNm. Por otro lado, los microARNs pueden impedir la traducción de una molécula de ARNm a proteína uniéndose por complementariedad a DICHO ARNm (ribointerferencia). Esta unión resulta en una doble cadena de nucleótidos que impide la finalización del proceso de traducción.

Según como estén constituidas las marcas, pueden o no tener un efecto deletéreo sobre el funcionamiento de un organismo a lo largo de su vida. Estas marcas epigenéticas son establecidas durante las primeras etapas del desarrollo justo después de la fecundación y antes de la implantación. Durante esta ventana de tiempo, se produce una reprogramación de las marcas de los gametos para el nuevo individuo [1, 2, 19]. Se considera que este proceso de reprogramación es muy sensible al ambiente, por lo tanto los contaminantes atmosféricos que han ingresado al organismo materno podrían modificar el proceso de reprogramación de las marcas epigenéticas del feto desde la singamia y a lo largo de su gestación [23].

La marca epigenética para la cual se tienen mayores evidencias de ser alterada por una exposición temprana a la contaminación atmosférica es la metilación de ADN. La metilación es la adición de un grupo metilo que produce la condensación de la cadena de ADN lo que impide la expresión del gen que lleva ese grupo metilo sobre su secuencia. Se ha descrito que ciertos contaminantes atmosféricos, como el humo del tabaco, $\text{PM}_{2.5}$ y NO_2 están asociados a una hipometilación o hipermetilación del ADN [15, 20, 21, 24]. Por ejemplo, un incremento de la exposición a $\text{PM}_{2.5}$ durante el 1er trimestre de gestación incrementa la metilación del gen que codifica el factor neurotrófico derivado del cerebro BDNF (por sus

siglas en inglés Brain-Derived Neurotrophic Factor) y disminuye en un 15,9% la expresión de este gen[41] . Este factor se ha reportado como implicado en el crecimiento de las neuronas durante el desarrollo embrionario, una alteración de su expresión favorecería la aparición de enfermedades de orden neurológico [52]. En un estudio experimentales sobre ratas, estas presentaron una disminución del BDNF como resultado de la exposición a humo de tabaco equivalente a 25 ng/ml de nicotina en el plasma sanguíneo [52]. Más aún, las ratas con niveles inferiores de BDNF, mostraron cambios conductuales (e.g. aumento de las conductas agresivas en los machos), análogos a cambios de la conducta en personas con desórdenes de tipo neurológico [52].

En el caso de las MPTs de las histonas, no se tienen estudio conclusivos que ponga en evidencia que sus alteraciones debido a una exposición prenatal a contaminantes ambientales [2]. Sin embargo, se ha demostrado que la exposición a PM_{2,5}, PM₁₀ y NO₂, puede inducir alteraciones de las MPTs de las histonas en el tejido pulmonar de ratas adultas [10] y explicar la aparición del cáncer de pulmón en el hombre [29]. En el caso de los microARNs existe información limitada sobre su impacto en la salud. Los primeros registros que reportan cambios de los microARNs debido a la contaminación atmosférica se realizaron a partir del 2009 [22]. En el 2014, Herberth *et al.* presentan el primer estudio que evalúa efectos de la exposición prenatal al humo del tabaco sobre los niveles de expresión del microARN mir-223 (involucrado en la hematopoyesis de linfocitos T) [17]. Sus resultados indican que la exposición prenatal al humo del tabaco incrementa los riesgos de presentar dermatitis atópica en niños [17]. Son necesarios más estudios para evaluar el impacto de una exposición temprana a contaminantes atmosféricos sobre las MPTs y los microARN [2].

3.3 Perspectivas para Bolivia

Los primeros esfuerzos para evaluar la contaminación ambiental en Bolivia comienzan en la década del 2000 con el establecimiento el establecimiento del Proyecto Aire Limpio y la Red de Monitoreo de la Calidad del Aire (MoniCA), impulsados por la Cooperación Suiza en coordinación con instituciones nacionales [37].

Actualmente la red MoniCA monitorea las concentraciones atmosféricas de material particulado PM₁₀ y gases NO₂, SO₂, y O₃ en varios centros urbanos. Sus resultados indican que para la mayoría de los centros urbanos, se reportan valores atmosféricos que superan el valor límite promedio diario y anual permitido por la Normativa Bolivia 62018:2008 para PM₁₀ (límite diario = 50µg/m³, límite anual = 20µg/m³). Para NO₂ y O₃ reportan valores que no sobrepasan los valores límites. Reportan también una asociación marcada de la concentración de PM₁₀ con la estacionalidad (aumento de concentraciones en época seca), al contrario de NO₂ y

O₃, según el lugar, pueden ser constantes a lo largo del año o tener una estacionalidad leve ⁵⁴.

En el análisis exploratorio de la concentración de PM₁₀ para Cochabamba (datos del PNGCA) se ha registrado una mediana de 54 µg/m³ de PM₁₀ (rango intercuartílico: 43,2 -75,5 µg/m³). Además, se observan diferencias estadísticas significativas entre zonas dentro de la ciudad. Las concentraciones de PM₁₀ para el año 2014 en tres zonas de Cochabamba son de 37,42 µg/m³ (rango intercuartílico: 34,13 – 45,79 µg/m³) para Semapa, de 50,26 µg/m³ (rango intercuartílico: 44,37 – 76,63 µg/m³) para Coña-Coña y de 69,77 µg/m³ (rango intercuartílico: 58,29 – 84,05 µg/m³) para Parque Kanata. Finalmente, se registraron diferencias significativas entre épocas del año, con un incremento de PM₁₀ registrado entre los meses de Abril y Octubre.

Estos datos muestran que la población en general se encuentra expuesta a niveles de contaminación que varían a lo largo del año y que son potencialmente dañinos para los niños desde su gestación. También se observa que subpoblaciones de distintas zonas dentro el mismo centro urbano, podrían presentar distintos niveles de riesgo para la ocurrencia de las enfermedades que han sido relacionadas con la exposición temprana a la contaminación.

En vista de que varios estudios reportan un efecto de la exposición temprana a concentraciones mayores a 20 µg/m³ PM₁₀ sobre la salud de los niños, el contaminante PM₁₀ podría favorecer la aparición de enfermedades como los TGDs [27, 39, 44], problemas respiratorios [31] que podrían reflejarse en los parámetros biométricos [12]. Sin embargo, se necesitan estudios más detallados sobre otros contaminantes ambientales conocidos como factores de riesgo para el desarrollo del feto durante la gestación, como los HPAs (e.g. bisfenol A), nanopartículas, partículas PM_{2,5} (e.g. partículas de diésel), metales (e.g. plomo, Hg) y otros gases atmosféricos (e.g. SO₂ o CO). La necesidad de incursionar en estudios epidemiológicos que para incluirlos en estudios epidemiológicos específicos que evalúen el riesgo de la exposición prenatal a la contaminación sobre la salud de los niños y la aparición de enfermedades.

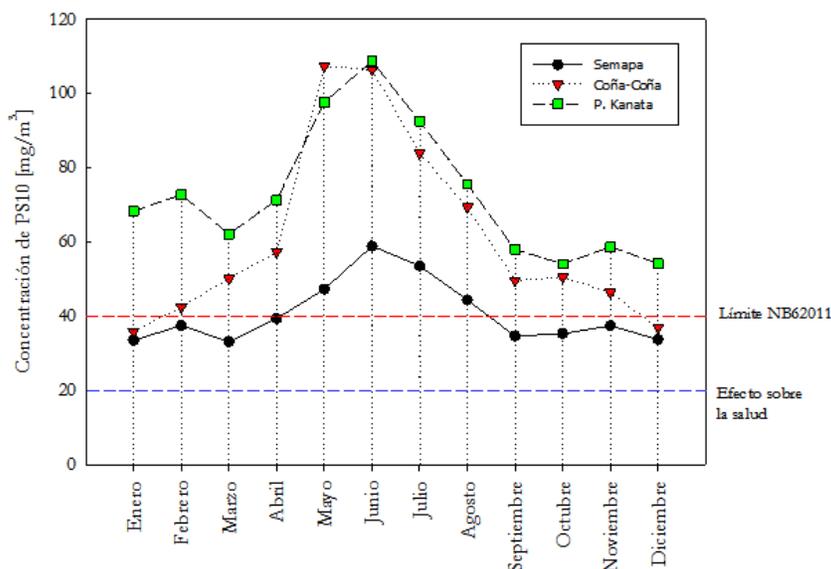


Figura 1: Concentraciones promedio mensuales de PM10 [$\mu\text{g}/\text{m}^3$] reportado por el PNGCA durante el año 2014 en tres zonas de Cochabamba: Semapa, Coña-Coña y Parque Kanata. La línea roja representa el valor límite anual para la protección de la salud humana según el NB62011.

4 Conclusiones

Hay un creciente número de evidencias experimentales que prueban que los contaminantes ambientales son capaces de llegar a la unidad feto-placentaria durante la gestación. Del mismo modo, estudios epidemiológicos corroboran que la exposición temprana a contaminantes ambientales está asociada a un incremento en el riesgo de presentar enfermedades post-natales. Los estudios más recientes sugieren que las alteraciones producidas durante el desarrollo del individuo están relacionadas con cambios de las marcas epigenéticas, lo que podría explicar el incremento de la incidencia de casos idiopáticos de enfermedades como algunos tipos de cáncer que se presentan en la niñez, trastornos del desarrollo neurológico con consecuencias en la capacidad cognitiva, autismo o síndrome, entre otros. Este conjunto de evidencias respalda la hipótesis del DOHAD que atribuye el origen de las enfermedades al efecto de exposición temprana a condiciones del ambiente.

La mayoría de los trabajos epidemiológicos sigue siendo de carácter prospectivo por la complejidad técnica que implica estudiar al hombre y la complejidad de factores que pueden estar involucrados en la aparición de

enfermedades. La mayoría de estos trabajos fueron realizados en países desarrollados, sin embargo, se hace cada vez más evidente la necesidad de realizar trabajos específicos sobre esta temática y a nivel regional debido a los diferentes niveles de contaminación a la cual pueden estar expuestas distintas poblaciones.

En Bolivia, el monitoreo de la contaminación atmosférica y calidad de aire se encuentra en proceso de consolidación, sin embargo la información generada hasta ahora constituye la base para estudios epidemiológicos que evalúen el efecto de los contaminantes atmosféricos sobre la salud de las personas desde con un enfoque de exposición pre y post-natal.

Referencias Bibliográficas

- [1] Barouki R, Gluckman PD, Grandjean P, Hanson M, Heindel JJ (2012) Developmental origins of non-communicable disease: implications for research and public health. *Environ Health* 11:42.
- [2] Breton C V., Marutani AN (2014) Air Pollution and Epigenetics: Recent Findings. *Curr Environ Heal Reports* 1:35–45.
- [3] Calderón-Garcidueñas L, Mora-Tiscareno A, Ontiveros E, Gomez-Garza G, Barragan-Mejia, G Broadway J, Al. E (2008) Air pollution, cognitive deficits and brain abnormalities: a pilot study with children and dogs. *Brain cogn* 68:117–127.
- [4] Calderón-Garcidueñas L, Reynoso-Robles R, Vargas-Martinez, Gomez-Maqueo-Chew A, Perez-Guille B, Mukherjee P (2016) Prefrontal white matter pathology in air pollution exposed Mexico City young urbanites and their potential impact on neurovascular unit dysfunction and the development of Alzheimer's disease. (2016). *Env Res* 146:404–417.
- [5] Cândido da Silva AM, Moi GP, Mattos IE, de Hacon S (2014) Low birth weight at term and the presence of fine particulate matter and carbon monoxide in the Brazilian Amazon: a population-based retrospective cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth* 14:309.
- [6] Chavatte-Palmer P, Vialard F, Tarrade A, Dupont C, Duranthon V, Lévy R (2016) DOHaD et programmation pré- et péri-conceptionnelle. *Médecine/Sciences* 32:57–65.
- [7] Cohen AJ, Brauer M, Burnett R, Anderson HR, Frostad J, Estep K, Balakrishnan K, Brunekreef B, Dandona L, Dandona R, et al.(2017) Estimates and 25-year trends of the global burden of disease attributable to ambient air pollution: An analysis of data from the Global Burden of Diseases Study 2015. *Lancet* 389:1907–1918.

- [8] Dadvand P, Parker J, Bell ML, Bonzini M, Brauer M, Darrow LA, Gehring U, Glinianaia S V., Gouveia N, Ha EH, et al. (2013) Maternal exposure to particulate air pollution and term birth weight: A multi-country evaluation of effect and heterogeneity. *Environ Health Perspect* 121:367–373.
- [9] Delpierre C, Lepeule J, Cordier S, Slama R, Heude B, Charles M (2016) DOHaD. *Médecine/Sciences* 32:21–6.
- [10] Ding R, Jin Y, Liu X, Zhu Z, Zhang Y, Wang T, Xu Y (2016) H3K9 acetylation change patterns in rats after exposure to traffic-related air pollution. *Environ Toxicol Pharmacol* 42:170–175.
- [11] Faa G, Manchia M, Pintus R, Gerosa C, Marcialis MA, Fanos V (2016) Fetal programming of neuropsychiatric disorders. *Birth Defects Res Part C - Embryo Today Rev* 108:207–223.
- [12] Fleischer NL, Merialdi M, van Donkelaar A, Vadillo-Ortega F, Martin R V., Betran AP, Souza JP, O’Neill MS (2014) Outdoor air pollution, preterm birth, and low birth weight: Analysis of the world health organization global survey on maternal and perinatal health. *Environ Health Perspect* 122:425–430.
- [13] GBD 2015 DALYs and HALE Collaborators (2016) Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 315 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE), 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* 388:1603–1658.
- [14] Ghosh JKC, Heck JE, Cockburn M, Su J, Jerrett M, Ritz B (2013) Prenatal exposure to traffic-related air pollution and risk of early childhood cancers. *Am J Epidemiol* 178:1233–1239.
- [15] Gruzieva O, Xu CJ, Breton C V., Annesi-Maesano I, Anto JM, Auffray C, Ballereau S, Bellander T, Bousquet J, Bustamante M, et al. (2017) Epigenome-wide meta-analysis of methylation in children related to prenatal NO₂ air pollution exposure. *Environ Health Perspect* 125:104–110.
- [16] Heck JE, Wu J, Lombardi C, Qiu J, Meyers TJ, Wilhelm M, Cockburn M, Ritz BR (2013) Childhood cancer and traffic-related air pollution exposure in pregnancy and early life. *Environ Heal Perspec* 121:1385–1391.
- [17] Herberth G, Bauer M, Gasch M, Hinz D, Röder S, Olek S, Kohajda T, Rolle-Kampczyk U, Von Bergen M, Sack U, Borte M, Lehmann I (2014) Maternal and cord blood miR-223 expression associates with prenatal tobacco smoke exposure and low regulatory T-cell numbers. *J Allergy Clin Immunol.* 133:1–8

- [18] Hjortebjerg D, Andersen AMN, Ketznel M, Pedersen M, Raaschou-Nielsen O, Sorensen M (2016) Associations between maternal exposure to air pollution and traffic noise and newborn's size at birth: A cohort study. *Environ Int* 95:1–7.
- [19] Hochberg Z, Feil R, Constanica M, Fraga M, Junien C, Carel JC, Boileau P, Le Bouc Y, Deal CL, Lillycrop K, et al. (2011) Child health, developmental plasticity, and epigenetic programming. *Endocr Rev* 32:159–224.
- [20] Ivorra C, Fraga MF, Bayón GF, Fernández AF, Garcia-Vicent C, Chaves F, Redon J, Lurbe E (2015) DNA methylation patterns in newborns exposed to tobacco in utero. *J Transl Med* 13:25.
- [21] Janssen BG, Godderis L, Pieters N, Poels K, Kiciński M, Cuypers A, Fierens F, Penders J, Plusquin M, Gyselaers W, Nawrot TS (2013) Placental DNA hypomethylation in association with particulate air pollution in early life. *Part Fibre Toxicol* 10:22.
- [22] Jardim M (2011) MicroRNAs: implications for air pollution research. *Mutat Res* 717:38–45.
- [23] Ji H, Khurana Hershey GK (2012) Genetic and epigenetic influence on the response to environmental particulate matter. *J Allergy Clin Immunol* 129:33–41.
- [24] Joubert BR, Håberg SE, Nilsen RM, Wang X, Vollset SE, Murphy SK, Nystad W, Bell DA, Peddada SD, London SJ (2012) Research | Children's Health 450K Epigenome-Wide Scan Identifies Differential DNA Methylation in Newborns Related to Maternal Smoking during Pregnancy. *Environ Health Perspect* 120:1425–1431.
- [25] Jung C-R, Lin Y-T, Hwang B-F (2013) Air Pollution and Newly Diagnostic Autism Spectrum Disorders: A Population-Based Cohort Study in Taiwan. *PLoS One* 8:e75510.
- [26] Kaatsch P (2010) Epidemiology of childhood cancer. *Cancer Treat Rev* 36:277–285.
- [27] Kalkbrenner A, Daniels J (2010) Perinatal exposure to hazardous air pollutants and autism spectrum disorders at age 8. *Epidemiology* 21:631–641.
- [28] Lavigne É, Bélair M-A, Do MT, Stieb DM, Hystad P, van Donkelaar A, Martin R V., Crouse DL, Crighton E, Chen H, et al. (2017) Maternal exposure to ambient air pollution and risk of early childhood cancers: A population-based study in Ontario, Canada. *Environ Int* 100:139–147.

- [29] Li J, Li WX, Bai C, Song Y (2015) Particulate matter-induced epigenetic changes and lung cancer. *Clin Respir J*.
- [30] National Center for Injury Prevention and Control (2016) Ten Leading Causes of Death and Injury. www.cdc.gov/injury/wisqars/leadingcauses.html.
- [31] Pedersen M, Siroux V, Pin I, Charles MA, Forhan A, Hulin A, Galineau J, Lepeule J, Giorgis-Allemand L, Sunyer J, et al. (2013) Does consideration of larger study areas yield more accurate estimates of air pollution health effects? An illustration of the bias-variance trade-off in air pollution epidemiology. *Environ Int* 60:23–30.
- [32] Perera F, Herbstman J (2011) Prenatal environmental exposures, epigenetics, and disease. *Brain Behav Immun* 31:363–373.
- [33] Perera FP, Li Z, Whyatt R, Hoepner L, Wang S, Camann D, Rauh V (2009) Prenatal Airborne Polycyclic Aromatic Hydrocarbon Exposure and Child IQ at Age 5 Years. *Pediatrics* 124:1–13. doi: 10.1542/peds.2008-3506. Prenatal
- [34] Perera FP, Rauh V, Whyatt RM, Tsai WY, Tang D, Diaz D, Hoepner L, Barr D, Tu YH, Camann D, Kinney P (2006) Effect of prenatal exposure to airborne polycyclic aromatic hydrocarbons on neurodevelopment in the first 3 years of life among inner-city children. *Environ Health Perspect* 114:1287–1292.
- [35] Perera FP, Tang D, Wang S, Vishnevetsky J, Zhang B, Diaz D, Camann D, Rauh V (2012) Prenatal polycyclic aromatic hydrocarbon (PAH) exposure and child behavior at age 6-7 years. *Environ Health Perspect* 120:921–926.
- [36] Peterson BS, Rauh V, Bansal R, Xuejun H, Toth Z, Nati G, Miller R, Arias F, Semanek D, Perera F (2015) Effects of Prenatal Exposure to Air Pollutants (Polycyclic Aromatic Hydrocarbons) on Development of Brain White Matter, Cognition, and Behavior in Later Childhood. *JAMA Psychiatry* 72:531–540.
- [37] Red de Monitoreo de la Calidad del Aire - MoniCA (2016) Informe Nacional de Calidad de Aire de Bolivia - 2015. Swisscontact:146pp.
- [38] Ritz B, Yu F (1999) The effect of ambient carbon monoxide on low birth weight among children born in southern California between 1989 and 1993. *Environ Health Perspect* 107:17–25.
- [39] Roberts A, Lyall K, Hart J, Laden F, Just A, Bobb J, Al. E (2013) Perinatal air pollutant exposures and autism spectrum disorder in the children of nurses' health study ii participants. *Env Heal Perspect* 121:978–984.

- [40] Romão R, Amador Pereir LA, Nascimento Saldiva PH, Matias Pinheiro P, Ferreira Braga AL, Conceição Martins L, 1 (2013) Relação entre baixo peso ao nascer e exposição ao material particulado inalável Relación entre el bajo peso al nacer y la exposición a partículas inhalables. *Cad Saude Publica* 29:1101–1108.
- [41] Saenen ND, Plusquin M, Bijmens E, Janssen BG, Gyselaers W, Cox B, Fierens F, Molenberghs G, Penders J, Vrijens K, et al. (2015) In utero fine particle air pollution and placental expression of genes in the brain-derived neurotrophic factor signaling pathway: An ENVIRONAGE birth cohort study. *Environ Health Perspect* 123:834–840.
- [42] Sapkota A, Chelikowsky AP, Nachman KE, Cohen AJ, Ritz B (2012) Exposure to particulate matter and adverse birth outcomes: A comprehensive review and meta-analysis. *Air Qual Atmos Heal* 5:369–381.
- [43] Sun XX, Zhang SS, Ma XL (2014) No association between traffic density and risk of childhood leukemia: A meta-analysis. *Asian Pacific J Cancer Prev* 15:5229–5232.
- [44] Talbott EO, Marshall LP, Rager JR, Arena VC, Sharma RK, Stacy SL (2015) Air toxics and the risk of autism spectrum disorder: the results of a population based case–control study in southwestern Pennsylvania. *Environ Heal* 14:80.
- [45] Tang D, Li TY, Chow JC, Kulkarni SU, Watson JG, Ho SSH, Quan ZY, Qu LR, Perera F (2014) Air pollution effects on fetal and child development: A cohort comparison in China. *Environ Pollut* 185:90–96.
- [46] Toraño EG, García MG, Fernández-Morera JL, Niño-García P, Fernández AF (2016) The Impact of External Factors on the Epigenome: In Utero and over Lifetime. *Biomed Res Int* 1–17.
- [47] Valentino SA, Tarrade A, Aioun J, Mourier E, Richard C, Dahirel M, Rousseau-Ralliard D, Fournier N, Aubrière M-C, Lallemand M-S, et al. (2016) Maternal exposure to diluted diesel engine exhaust alters placental function and induces intergenerational effects in rabbits. *Part Fibre Toxicol* 13:39.
- [48] Vieira SE (2015) The health burden of pollution: the impact of prenatal exposure to air pollutants. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 10:1111–21.
- [49] Weisskopf MG, Kioumourtzoglou M-A, Roberts AL (2015) Air Pollution and Autism Spectrum Disorders: Causal or Confounded? *Curr Environ Heal Reports* 2:430–439.
- [50] WHO (2017) Ambient (outdoor) air quality and health.

- [51] Xu X, Ha SU, Basnet R (2016) A Review of Epidemiological Research on Adverse Neurological Effects of Exposure to Ambient Air Pollution. *Front Public Heal.*
- [52] Yochum C, Doherty-Lyon S, Hoffman C, Hossain MM, Zelikoff J, T., Richardson JR (2014) Prenatal Cigarette Smoke Exposure Causes Hyperactivity and Aggressive Behavior: Role of Altered Catecholamines and BDNF. *Exp Neurol* 254:1–21.
- [53] Zhang L, Wong MH (2007) Environmental mercury contamination in China: Sources and impacts. *Environ Int* 33:108–121.