

Contaminación atmosférica por dióxidos de nitrógeno en Región Metropolitana y su impacto sobre la salud

PATRICIA MATUS CORREA^{1,b}, MANUELA DÍAZ ARANDA^a, FELIPE GONZÁLEZ RIQUELME^a

Air pollution with nitrogen dioxide and its impact on health

Background: The Chilean Metropolitan region is exposed to nitrogen dioxide levels that are above the WHO Air Quality Guidelines. **Aim:** To report the exposure to nitrogen dioxide levels and to estimate the damage that these levels can cause in health. **Material and Methods:** Description of nitrogen dioxide levels in the Chilean Metropolitan Region between 2016 and 2018 and the attributable risk of these levels on the population health. **Results:** The average hourly levels of nitrogen dioxide exceeded $40 \mu\text{g}/\text{m}^3$. In the three years studied, 11,686 attributable health problems were estimated, including deaths, hospitalizations, and attendance to emergency rooms. **Conclusions:** We provide valid information to review and adjust primary air quality standards for nitrogen dioxide. The exposed population should be educated about the risk of this exposure to promote self-care.

(Rev Med Chile 2021; 149: 1391-1398)

Key words: Air Pollution; Nitrogen Dioxide; Public Health.

La contaminación atmosférica es un problema vigente de salud pública en Chile como en el resto del mundo. La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha estimado en 7 millones de muertes anuales el costo de la contaminación del aire¹. La atmósfera que respiramos, denominada tropósfera es la capa más cercana a la corteza terrestre y está compuesta principalmente de nitrógeno, y en menor proporción de oxígeno. También posee niveles bajos de distintos gases (argón, vapor de agua y dióxido de carbono) y trazas de contaminantes del aire. Una clasificación de estas sustancias muy utilizada divide a los contaminantes en primarios y secundarios. Los contaminantes primarios son muy ubicuos, es decir presentes en todas partes y los secundarios son más localizados y se generan en a partir de las reacciones químicas de contaminantes emitidos y la acción de la

radiación solar. Una familia de contaminantes primarios de interés para la salud pública son los óxidos de nitrógeno. Ellos son emitidos por procesos de combustión, vehículos por ejemplo y también en forma natural por procesos ambientales tales como erupciones volcánicas e incendio forestales. Tienen la particularidad de participar en la formación de contaminantes secundarios tales como el ozono y el material particulado fino secundario ($\text{MP}_{2,5}$). Son conocidos sus efectos nocivos directos, sobre el aparato respiratorio, por lo mismo se han establecido normas ambientales que tienen por finalidad limitar la cantidad del compuesto en el aire, principalmente dióxido de nitrógeno (NO_2). La OMS sugiere a los países establecer dos normas para controlar la exposición de la población al gas. Una norma de promedio anual de $40 \mu\text{g}/\text{m}^3$ y una norma horaria de $200 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ².

¹Facultad de Medicina, Universidad de Los Andes.
^aEstudiante de medicina de la Facultad de Medicina de la Universidad de los Andes.
^bPhD.

Trabajo no recibió financiamiento.

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Recibido el 3 de febrero de 2021, aceptado el 8 de julio de 2021.

Correspondencia a:
Patricia Matus Correa
pimatus@uandes.cl

Chile tiene vigentes valores de 100 y 400 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, para la norma anual y horaria respectivamente³. Dichos valores están muy por sobre los propuestos por la OMS y por lo establecidos en los países que participan de la OECD (Figura 1)⁴.

Los efectos tóxicos del gas no se restringen al sistema respiratorio⁵⁻⁸, cada vez más aparecen publicaciones que evidencian daño cardiovascular⁹⁻¹² y otro tipo de efectos sistémicos tales como depresión^{13,14}; partos prematuros y bajo peso de nacimiento^{15,16}; Enfermedad de Parkinson^{17,18}; y Diabetes¹⁹. Una publicación reciente muestra asociación del gas con hospitalizaciones por Fibrosis Pulmonar Idiopática en la Región Metropolitana de Chile²⁰.

Este artículo tiene por finalidad dar a conocer el nivel de exposición en parte de la población chilena al dióxido de nitrógeno y estimar la magnitud del daño que este provoca de modo de aportar evidencia, que explicita la ganancia en prevención de casos que el establecimiento de una norma más restrictiva aportaría a nuestra sociedad.

Material y Método

Para responder el objetivo de la investigación se llevó a cabo un diseño descriptivo, ecológico de series temporales en las comunas de la región Metropolitana de país que cuentan con información sobre el nivel de NO_2 presente en su atmósfera.

Niveles de exposición en Chile

La información respecto de las concentraciones de NO_2 proviene de la red pública del Sistema Nacional de Calidad del Aire, administrado por el Ministerio de Medio Ambiente que posee estaciones automáticas de medición de los contaminantes atmosféricos regulados en Chile. La información se importó a planilla Excel y se calcularon los promedios trianuales del percentil 99 de las concentraciones horarias máximas de NO_2 para evaluar la exposición aguda. Para evaluar la exposición más prolongada en el tiempo se calculó el promedio trianual del contaminante. Se compararon gráficamente los resultados obtenidos con los valores de la norma chilena actualmente vigente y con la recomendación de la OMS.

Efectos sobre la salud

La fuente de información de defunciones, egresos respiratorios y consultas de urgencia por crisis

asmática fueron obtenidas de las bases públicas del Departamento de Estadísticas e Información del Ministerio de Salud. Se construyeron series temporales diarias, siguiendo las indicaciones de OMS²¹ para todas las muertes naturales (sin las causas externas); todas las hospitalizaciones por causas respiratorias en todas las edades y crisis asmáticas en niños 5 a 14 años en las atenciones de urgencia para cada comuna estudiada entre los años 2016 y 2018. Se estudiaron las comunas de Santiago, Las Condes, Cerrillos, Cerro Navia, Independencia, La Florida, Pudahuel, Puente Alto, Talagante y El Bosque, ya que todas ellas cuentan con una estación de medición de la calidad del aire.

Análisis estadístico

La estimación del daño por exposición al dióxido de nitrógeno se realizó por medio del cálculo del riesgo atribuible. El Riesgo Atribuible es la proporción del impacto sobre la salud (enfermedad o muerte) que puede ser atribuida a la exposición²².

A continuación, se muestra la fórmula utilizada para calcular el Riesgo Atribuible a la exposición por NO_2 , a partir del Riesgo Relativo dado por la función dosis – respuesta utilizada.

$$\text{Riesgo atribuible}_{\text{NO}_2} = \text{RR}_{\text{NO}_2} - 1 / \text{RR}_{\text{RNO}_2}$$

Los Casos Atribuibles se calculan a partir de la siguiente formula:

$$\text{Casos Atribuibles}_{\text{NO}_2 \text{ año } i} = \text{Riesgo atribuible}_{\text{NO}_2} \times \frac{\text{Total Casos Observados}_{\text{año } i}}$$

Los Riesgos Relativos para efectos agudos utilizados provienen del estudio europeo denominado HRAPIE, *Health risks of air pollution in Europe*, del año 2013 que corresponde a un proyecto para estimar las funciones de riesgo de los contaminantes atmosféricos (material particulado, ozono y dióxido de nitrógeno)²¹ (Tabla 1).

Resultados

La Figura 1 indica los valores de las guías de calidad del aire de varios países y la propuesta de la OMS. Se puede observar la variedad de valores existente entre los países esto se debe a que las regulaciones contemplan además de los datos de salud consideración sociales y técnicas al momento de su fijación.

Exposición a NO₂

La Figura 2 corresponde al promedio de 3 años de las concentraciones horarias de NO₂ y al valor horario máximo observado en cada comuna. El promedio de las concentraciones horarias diarias de NO₂ en las comunas estudiadas de la Región

Metropolitana se encuentra en el rango 0-353 µg/m³. Las estaciones con los valores más altos son Las Condes, Independencia y Santiago (Estación Parque O'Higgins). En términos comparativos, se puede observar que en todas las estaciones se cumple el valor establecido como límite por

Tabla 1 Funciones concentración respuesta, por tipo de efecto y de exposición a NO₂

Tipo de Exposición NO ₂	Efecto/población	RR (IC95%) por cada 10 µg/m ³
Promedio Concentraciones Máximas de 1 h (promedio anual de los máximos diarios)	Todas las muertes menos las debido a causas externas	1,0027 (1,0016-1,0036)
Promedio diario (promedio de valores de 24 h)	Hospitalizaciones Respiratorias, todas las edades	1,018 (1,0115-1,0245)
Promedio anual (promedio de los 365 días)	Crisis Asmáticas en niños 5 a 14 años	1,02 (0,99-1,06)

NO₂: Dióxido de Nitrógeno. RR: Riesgo Relativo. IC95%: Intervalo de Confianza al 95%. Fuente: Elaboración propia a partir de Estudio HRAPIE-2013²¹.

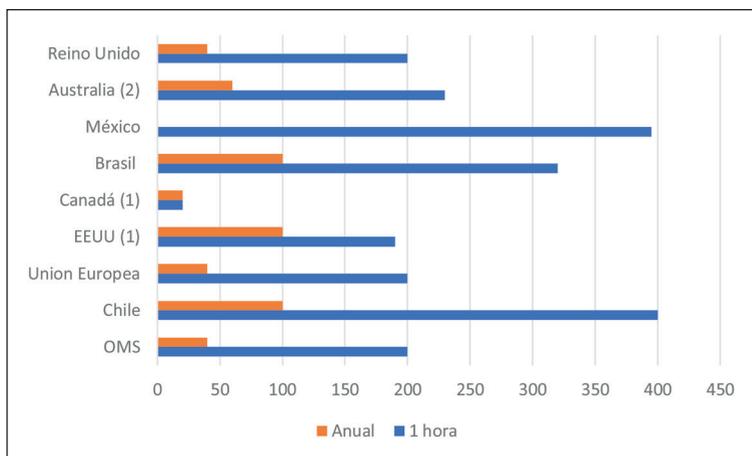


Figura 1. Guías de Calidad de Aire para Dióxido de Nitrógeno (µg/m³), países seleccionados y estándar sugerido por OMS.

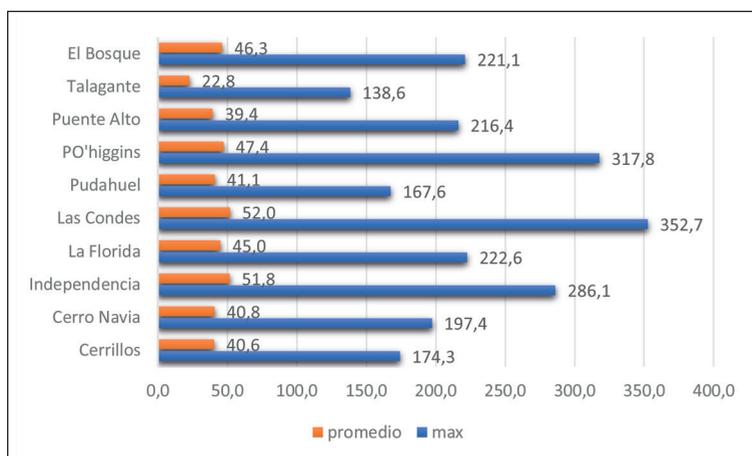


Figura 2. Concentraciones horarias de NO₂ (µg/m³) en naranja promedio trianual y en azul máximo promedio horario, comunas de la Región Metropolitana, 2016-2018.

la regulación chilena, sin embargo, cuando se comparan los valores máximos con el límite sugerido por la OMS se observa que las comunas de Independencia, La Florida, Las Condes, Santiago, Puente Alto y El Bosque presentan horarios en que se supera dicho nivel.

La Figura 3 presenta el promedio trianual de NO_2 diario y el máximo promedio diario observado. En la RM, las mayores concentraciones diarias se observan en Las Condes y Santiago con valores cercanos a $52 \mu\text{g}/\text{m}^3\text{N}$ en promedio. En términos comparativos se puede observar que se supera la guía de la OMS en todas las estaciones, con

excepción de Talagante. Respecto a la normativa chilena, algunos días se supera el límite establecido en 6 de las 10 comunas estudiadas.

Estimación del Impacto en la Región Metropolitana de Niveles actuales

En conjunto las comunas estudiadas concentran a 2.415.125 habitantes y niveles altos de exposición al NO_2 comparados con las guías de la OMS.

Consecuentemente, acumulan casos atribuibles a dicha exposición del orden de 11.686 casos totales con un rango que va desde 9.241 a 24.649 casos (Tabla 2).

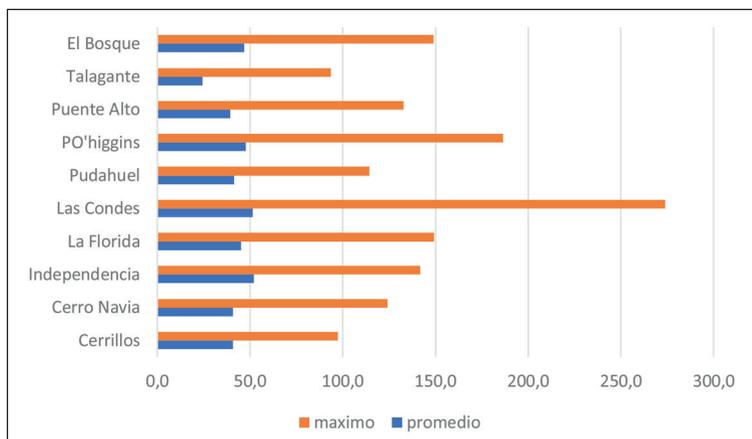


Figura 3. Concentraciones diarias de NO_2 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) en azul promedio trianual y en naranja máximo promedio diario, comunas de la Región Metropolitana, 2016-2018.

Tabla 2. Casos de defunciones, hospitalizaciones y crisis asmáticas observadas en comunas de Región Metropolitana, y casos atribuibles exposición de $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ de NO_2 , años 2016 a 2018

Efectos	Frecuencia absoluta observada	Promedios NO_2^*	Casos atribuibles (rango inferior)	Casos atribuibles (rango superior)	Casos atribuibles
DEFTot 2016	1.532	79,5	159	357	268
DEFTot 2017	1.495	75,7	154	346	260
DEFTot 2018	1.591	79,6	163	365	274
Subtotal	4.618		476	1069	802
HospResp2016	20.399	41,0	1.035	2.177	1.609
HospResp2017	26.870	42,7	1.075	2.262	1.672
HospResp2018	23.519	46,0	1.175	2.472	1.828
Subtotal	70.788		3.285	6.911	5.110
CrisisAsma < 152016	3.623	40,4	1.797	5.466	1.893
CrisisAsma < 152017	3.442	42,2	1.770	5.385	1.865
CrisisAsma < 152018	3.307	45,6	1.913	5.820	2.016
Subtotal	10.372		5.480	16.670	5.775
Total	85.778		9.241	24.649	11.686

*Datos estaciones Parque O'Higgins, Independencia, Las Condes, La Florida, Cerro Navia, Cerrillos, Pudahuel, Puente Alto, Talagante y El Bosque. Los valores de concentración de NO_2 son distintos pues para las Defunciones se usan los promedios máximos horarios; para las hospitalizaciones los promedios de 24 horas y para las atenciones de urgencias el promedio anual.

Discusión

Este estudio permite objetivar la contaminación atmosférica por dióxido de nitrógeno en varias comunas de la Región Metropolitana y su impacto sobre la población expuesta. Las comunas estudiadas concentran la mayor cantidad de tránsito vehicular, que es una de las fuentes más importantes de emisión del gas del país²³. Este artículo corresponde a la primera publicación chilena respecto de la contaminación por este gas y abarca a una porción representativa de la población de la Región Metropolitana. Si bien solo alrededor de 43% de los habitantes de la Región residen en las comunas estudiadas, ellas corresponden a lugares de tránsito muy frecuente, por lo que su situación refleja adecuadamente la situación de todo el Gran Santiago.

Las limitaciones del estudio corresponden a los factores usados en la estimación de los casos. Las concentraciones del contaminante son precisas pues las mediciones son automáticas y corresponden a resultados provenientes de una red de calidad del aire de responsabilidad del Estado, por medio del Ministerio de Medio Ambiente, quien debe asegurar su idoneidad para velar por el cumplimiento del Plan de Descontaminación de la Región Metropolitana. A pesar de ello, algunos registros diarios no han sido validados lo que pudiera producir un sesgo de mala clasificación. Tampoco la exposición de la población es homogénea tal como el método lo considera. Esta es una limitación común a todos los estudios sobre impacto de la calidad del aire, que miden la exposición ambiental y no la exposición individual. Sin embargo, es el método más adecuado para evaluar fenómenos ecológicos como el estudiado²⁴.

Los valores de estimación del impacto atribuible a la exposición pudieran estar subvalorado, pues la función de riesgo utilizada corresponde a valores publicados por la OMS y calculados sobre la base de efectos en la salud de países de Europa, quienes han presentado y presentan mejores niveles de calidad del aire que la Región Metropolitana de Chile. Esta región presenta contaminación atmosférica objetivada desde comienzos de la década de los ochenta del siglo pasado, y si bien tiene vigente un Plan de Descontaminación que ha logrado ir disminuyendo los valores de material particulado $MP_{2,5}$ y PM_{10} , sus niveles sobrepasan las normas vigentes y no hay duda de que su po-

blación ha estado expuesta a esa contaminación en forma prolongada, lo que pudiera implicar que los habitantes de las comunas estudiadas presenten mayor susceptibilidad que los evaluados por la OMS. Por lo mismo una de las sugerencias de este estudio es que la autoridad ambiental y la autoridad de salud, debieran promover el estudio y cálculo de funciones dosis-respuesta chilena, y no solo extrapolar información internacional para decidir los niveles de la futura regulación.

Su principal resultado y aporte, sin embargo, es que entrega información válida para apoyar la revisión y ajuste de la norma primaria de calidad del aire para NO_2 que se encuentra actualmente en proceso de revisión en el Ministerio de Medio Ambiente²⁵. Con los datos aportados, que permiten visualizar una cantidad de casos importantes atribuibles a esta exposición, se sugiere rebajar la norma horaria actualmente vigente en el país que resulta ser muy laxa comparativamente con la de la OMS y varios países. Una de las funciones esenciales de la regulación ambiental es explicitar los objetivos de calidad y delimitar el precepto constitucional que nos asegura poder exigir vivir en un medio ambiente libre de contaminación. Como nuestra institucionalidad ambiental se fundamenta en normas objetivas, establecidas por decreto supremo, dichas normas, en este caso la norma primaria de calidad del aire para NO_2 debe proteger en forma adecuada la salud de la población. Y, los actuales niveles no lo están haciendo.

Otro aspecto que considerar, en la gestión ambiental de la calidad del aire es informar a la población respecto de los riesgos de la exposición a contaminación atmosférica. Para esto, varios países cuentan con sistemas de alerta que diseñan mecanismo de educación y autocuidado por parte de la ciudadanía para promover la salud ambiental. Este concepto de promoción de la salud no está incorporado en la gestión ambiental chilena. Esta es coercitiva y solo establece mecanismos de sanción para los días en que hay alta contaminación, como son la prohibición de uso de vehículos y de realizar actividades físicas al aire libre en días de alerta o preemergencia. Estas medidas solo se aplican si es que hay un Plan de Descontaminación, cuando la norma se ha superado. Otros países en forma más proactiva, durante todo el año están informando sobre la calidad del aire, de modo de que la población coopera con medidas de autoprotección si su si-

tuación individual lo amerita. La Tabla 3 muestra una comparación de medidas para episodios de alta contaminación entre Chile y otros países, lo más llamativo es que Chile clasifica como buena calidad del aire (por lo tanto, no establece medida alguna) situaciones catalogadas como “Dañino para grupos sensibles” en Estados Unidos, “Ligeramente Contaminado” en China, “Mala” en México y “Regular” en Colombia. Esto se debe al valor comparativamente laxo de la norma chilena. Pero lo importante a retener que todos los países establecen medidas precautorias, bajo sus niveles regulados, reconociendo dos hechos: que no existe nivel umbral para este contaminante, y que existen personas que pueden verse afectadas por su susceptibilidad basal o por sus conductas frente a niveles menores de exposición²⁶. Interesante resulta el sistema colombiano, que se aplica en Bogotá²⁷. Establecieron el año 2017 el Índice Bogotano de Calidad de Aire-IBOCA. El IBOCA es un indicador Multipropósito Adimensional, que incluye para su cálculo las variables de calidad del aire: material particulado (PM_{10}) y ($PM_{2.5}$), ozono (O_3), monóxido de carbono (CO), dióxido de azufre (SO₂) y dióxido de nitrógeno (NO₂). Para el cálculo del IBOCA, se cuenta con 13 estaciones de monitoreo, distribuidas a lo largo de la ciudad y el reporte puede ser consultado en un

visor geográfico en el que mediante simbología presenta el valor del índice y se puede consultar el detalle de la estación y las mediciones realizadas. Se despliega un mapa, que muestra la distribución de los contaminantes y sus escalas. El mapa se actualiza cada hora y permite a los ciudadanos conocer el estado de la contaminación atmosférica a nivel local. El sitio web de Bogotá IBOCA presenta además un mapa dinámico de ICA en toda la ciudad. La selección de una estación de monitoreo proporciona un resumen de las tendencias actuales e históricas de la calidad del aire y recomendaciones de salud. Las recomendaciones difundidas a población general son las siguientes: Estado Favorable: “Aproveche los espacios al aire libre para realizar actividad física; Disfrute la ciudad, caminando y respirando; y Ventile su casa diariamente”.

Estado Moderada: Ídem al anterior. Estado Regular: “Si presenta síntomas como tos o dificultad para respirar al realizar actividad física, realice pausas; Para retirar la acumulación de polvo en la vivienda, utilice paños humedecidos en superficies como mesones, muebles o pisos; y Antes de preparar los alimentos, lave con agua y jabón los utensilios y superficies. Refrigere los alimentos cocinados y percederos. Lave las frutas y las verduras antes de su consumo”. Estado Mala: “Tome

Tabla 3 Cuadro comparativo de niveles de gestión para episodios en países seleccionados

País	Rangos de Concentración 1 h $\mu\text{g}/\text{mg}^3\text{N}$					
	Nivel 1	Nivel 2	Nivel 3	Nivel 4	Nivel 5	Nivel 6
EE. UU.	0 - 100 Bueno	101 - 188 Moderado	189 - 677 Dañino a grupos sensibles	678 - 1.220 Dañino	1221 - 2.348 Muy dañino	2.349 y + Peligroso
China	0 - 100 Excelente	102 - 200 Bueno	201 - 700 Ligeramente Contaminado	701 - 1.200 Moderadamente contaminado	1.201 - 2.340 Muy contaminado	2.341 y + Severamente contaminado
México	0 - 197 Buena	198 - 395 Regular	396 - 808 Mala	809 - 1.220 Muy mala	1.221 - 2.348 Extremadamente mala	2.349 y + Peligrosa
Colombia	0 - 100 Favorable	101 - 188 Moderada	189 - 677 Regular	678 - 1.221 Mala	1.222 - 2.349 Muy mala	2.350 y + Peligrosa
Chile		0 - 1.129 Bueno		1.130 - 2.259 Alerta	2.260 - 2.999 Preemergencia	3.000 y + Emergencia

Fuente: Estudio de antecedentes para la revisión de norma de no₂, d.s. n° 114 del 2002, del minsegregres²⁸.

más descansos en cualquier actividad al aire libre. Reduzca actividades físicas intensas; La población escolar que realice educación física, debe restringir la actividad física intensa en exteriores; En caso de presentar síntomas como tos o dificultad respiratoria, debe reducir la actividad física moderada al aire libre, o tomar más descansos”. Estado Muy Mala: “Evite realizar actividad física intensa en espacios abiertos; La actividad física realizada en espacios cerrados, debe ser moderada o leve; Si la alerta es por material particulado, es altamente recomendado que las personas expuestas usen respirador N95, tanto en espacios cerrados como abiertos”. Estado Peligrosa: “Evite toda actividad física en exteriores. La actividad física realizada en espacios cerrados debe ser moderada o leve”. Las recomendaciones para población susceptible son distintas y más específicas dependiendo del estado de la calidad del aire.

La contaminación atmosférica que afecta a la población chilena no solamente se debe a la presencia de material particulado, también la población está expuesta a dióxido de nitrógeno un gas que produce efectos respiratorios y cardiovasculares establecidos y nuevos efectos en estudio. Chile cuenta con una regulación vigente, pero sus niveles deben ser ajustado a la realidad del conocimiento actual además se propone fomentar el conocimiento de los efectos de la exposición al gas para que la población tome conductas de autocuidado, además del establecimiento de las medidas de control habitualmente definidas en la gestión ambiental del país.

Referencias

1. Organización Mundial de la Salud Comunicado de Prensa. Última revisión 23/10/ 2020 en <https://www.who.int/mediacentre/news/releases/2014/air-pollution/es/>
2. Organización Mundial de la Salud Guías de calidad del aire de la OMS relativas al material particulado, el ozono, el dióxido de nitrógeno y el dióxido de azufre. Actualización mundial 2005. WHO/SDE/PHE/OEH/06.02.
3. Matus P, Lucero R Norma Primaria de calidad del aire Rev. chil. enferm. respir. v.18 n.2 Santiago abr. 2002. <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-73482002000200006>. versión On-line ISSN 0717-7348.
4. Kutlar Joss M, Eeftens M, Gintowt E, Kappeler R, Künzli N. Time to harmonize national ambient air quality standards. *Int J Public Health* 2017; 62: 453-62. DOI 10.1007/s00038-017-0952-y.
5. Nhung N, Amini H, Schindler C, Kutlar Joss M, Dien TM, Probst-Hensch N, et al. Short-term association between ambient air pollution and pneumonia in children: A systematic review and meta-analysis of time-series and case-crossover studies. *Environ Pollut (Barking, Essex: 1987)* 2017; 230: 1000-8. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2017.07.063>.
6. Orellano P, Quaranta N, Reynoso J, Balbi B, Vasquez J. Effect of outdoor air pollution on asthma exacerbations in children and adults: Systematic review and multilevel meta-analysis. *PLoS ONE* 2017; 12 (3): e0174050. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0174050>.
7. Newell K, Kartsonaki C, Lam KBH, Kurmi O. Cardio-respiratory health effects of gaseous ambient air pollution exposure in low and middle income countries: a systematic review and meta-analysis. *Environ Health*. 2018; 17 (1): 41. <https://doi.org/10.1186/s12940-018-0380-3>.
8. Hehua Z, Qing C, Shanyan G, Qijun W, Yuhong Z. The impact of prenatal exposure to air pollution on childhood wheezing and asthma: A systematic review. *Environ Res* 2017; 159: 519-30. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2017.08.038>.
9. Yang H, Li S, Sun L, Zhang X, Cao Z, Xu C, et al. Smog and risk of overall and type-specific cardiovascular diseases: A pooled analysis of 53 cohort studies with 21.09 million participants. *Environ Res*. 2019; 172: 375-83.
10. Yang BY, Qian Z, Howard SW, Vaughn MG, Fan SJ, Liu KK, et al. Global association between ambient air pollution and blood pressure: A systematic review and meta-analysis. *Environ Pollut*. 2018; 235: 576-88. doi: 10.1016/j.envpol.2018.01.001.
11. Hu CY, Huang K, Fang Y, Yang XJ, Ding K, Jiang W, et al. Maternal air pollution exposure and congenital heart defects in offspring: A systematic review and meta-analysis. *Chemosphere*. 2020; 253. doi: 10.1016/j.chemosphere.2020.126668.
12. Pedersen M, Stayner L, Sлама R, Sørensen M, Figueras F, Nieuwenhuijsen MJ, et al. Ambient air pollution and pregnancy-induced hypertensive disorders: a systematic review and meta-analysis. *Hypertension (Dallas, Tex.: 1979)* 2014; 64 (3): 494-500. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03545>.
13. Zeng Y, Lin R, Liu L, Liu Y, Li Y. Ambient air pollution exposure and risk of depression: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Psychiatry Res*. 2019; 276: 69-78. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2019.04.019>.
14. Fan SJ, Heinrich J, Bloom MS, Zhao TY, Shi TX, Feng

- WR, et al. Ambient air pollution and depression: A systematic review with meta-analysis up to 2019. *Sci Total Environ.* 2020 Jan 20;701:134721. doi: 10.1016/j.scitotenv.2019.134721.
15. Arroyo V, Linares C, Díaz J. Premature births in Spain: Measuring the impact of air pollution using time series analyses. *Sci Total Environ.* 2019; 660: 105-14.
 16. Guo LQ, Chen Y, Mi BB, Dang SN, Zhao DD, Liu R, et al. Ambient air pollution and adverse birth outcomes: a systematic review and meta-analysis. *J Zhejiang Univ Sci B.* 2019; 20 (3): 238-252. <https://doi.org/10.1631/jzus.B1800122>.
 17. Hu CY, Fang Y, Li FL, Dong B, Hua XG, Jiang W, et al. Association between ambient air pollution and Parkinson's disease: Systematic review and meta-analysis. *Environ Res.* 2019; 168: 448-59.
 18. Hu CY, Fang Y, Li FL, Dong B, Hua XG, Jiang W, et al. Association between ambient air pollution and Parkinson's disease: Systematic review and meta-analysis. *Environ Res.* 2019; 168: 448-59. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2018.10.008>.
 19. Yang BY, Fan S, Thiering E, Seissler J, Nowak D, Dong GH, et al. Ambient air pollution and diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Environ Res.* 2020; 180: 108817. doi: 10.1016/j.envres.2019.108817.
 20. Dales R, Blanco-Vidal C, Cacmak S. The association between air pollution and hospitalization of patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis in Chile. *Chest* 2020; 158: 630-6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.02.017>
 21. WHO Health risks of air pollution in Europe-HRAPIE project. Recommendations for concentration-response functions for cost-benefit analysis of particulate matter, ozone and nitrogen dioxide <https://www.euro.who.int/en/health-topics/environment-and-health/air-quality/publications/2013/health-risks-of-air-pollution-in-europe-hrapie-project.-recommendations-for-concentration-response-functions-for-costbenefit-analysis-of-particulate-matter,-ozone-and-nitrogen-dioxide>.
 22. Last JM RE. A dictionary of epidemiology, fourth edition, edited by John M. Last, Robert A. SPasoff and Susan G. Harris. *Am J Epidemiol* 2001; 154: 389.
 23. Ministerio de Medio Ambiente. Registro de Emisiones y Transferencia de Contaminantes. Reporte 2005-2015. <https://retc.mma.gob.cl/wp-content/uploads/>
 24. Morgenstern H *Ecologic Studies. Modern epidemiology, Third Edition.*
 25. Ministerio de Medio Ambiente. Expediente de Revisión Norma de Calidad Primaria de NO₂, DS N°114 de 2002. Disponible en: https://planesynormas.mma.gob.cl/normas/expediente/index.php?tipo=busqueda&id_expediente=936426 última visita 18-11-2021.
 26. Stieb DM, Burnett RT, Smith-Doiron M, Brion O, Shin HH, Economou V. A new multi-pollutant, no-threshold air quality health index based on short-term associations observed in daily time-series analyses. *J Air Waste Manage Assoc* 2008; 58: 435-50.
 27. Observatorio de Salud Ambiental Bogotá DC. Efectos y Recomendaciones en Salud frente al IBOCA. <https://oab.ambientebogota.gov.co/>
 28. Ministerio de Medio Ambiente- Informe Final "Estudio de antecedentes para la revisión de norma de no₂, D.S n° 114 del 2002, del MINSEGPRES". Disponible en: https://planesynormas.mma.gob.cl/archivos/2021/proyectos/27._31052021_INFORME_FINAL_folio_241-405.pdf última visita 18-11-2021.