

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Potencial impacto de la disfunción en la unidad neurovascular y el desarrollo de enfermedad neurodegenerativa en la juventud de la Ciudad de México asociada a la exposición temprana a contaminación ambiental con el desarrollo de leukoaraiosis

Potential impact in the neurovascular unit in the development of neurodegenerative disease in the youth of Mexico City associated to early exposure to pollution and the development of leukoaraiosis

C. M. Ortiz-Vilchis^{a,*}

Recibido: 13 de marzo de 2018

Aceptado: 20 de abril de 2018

PALABRAS CLAVE:

Contaminación ambiental;
Enfermedad de Alzheimer;
Barrera Hematoencefálica;
Niños;
Daño endotelial;
PM25; Unidad neurovascular;
Síndrome de déficit de atención e hiperactividad.

KEY WORDS:

Air pollution;
Alzheimer's disease;
BBB;
Children;
Endotelial damage;
PM25;
Neurovascular unit;
ADHD.

RESUMEN

Niños de poblaciones urbanas se ven expuestos a altas concentraciones de elementos contaminantes que se correlacionan con riesgos predisponentes a desórdenes neurodegenerativos, como el Alzheimer, en comparación con aquellos que viven en comunidades no urbanas, donde la calidad del aire es mayor. Se demostró en este estudio cómo aquellos habitantes de la Ciudad de México (CDMX) muestran inflamación sistémica, cerebral e intratecal con degradación de la barrera hematoencefálica, aunado a la hipointensidad de la sustancia blanca prefrontal, área vulnerable al efecto deletéreo del estrés oxidativo causado por contaminantes, así como la manifestación de signos asociados al Trastorno de Hiperactividad con Déficit de Atención (THDA). Se observó que la integridad de la unidad neurovascular, red interactiva de células vasculares, gliales y neuronales, está comprometida en la juventud residente de la CDMX.

Se considera que el límite satisfactorio para cada uno de los contaminantes atmosféricos se representa con un valor de 100 puntos, el cual corresponde al valor establecido en normas de calidad del aire; y refleja los niveles de contaminación prevalecientes en determinadas zonas de residencia de las grandes urbes. El cálculo emplea mediciones promedio de contaminantes como el O³, SO², NO², CO y partículas menores a 10-25 micrómetros (PM₁₀ y PM₂₅).

ABSTRACT

Millions of children in urban population are exposed chronically to high concentration of this contaminant elements, which are correlated with predisposing risks to the development of neurodegenerative disorders like Alzheimer disease. Compared with children living non-urban communities where air quality is better, it's been shown by this study that those habitants in Mexico City, exhibit systemic, cerebral and intrathecal inflammation, with degradation of the blood-brain barrier, summed with hyperintensity of the white prefrontal matter, vulnerable area to the deleterious effect of oxidative stress caused by contaminants, as well with the manifestation of signs associated with ADHD. Observing that the integrity of the neurovascular unit, a network of vascular, glial and neuronal cells is compromised in the resident youth of Mexico City.

It is considered that the satisfactory limit for each one of the atmospheric contaminants, it's represented with a value of 100 points, that corresponds to the value established in air quality guidelines. This value reflects the pollution levels prevailing in determined residence zones in big cities, the calculation employs timed average measurements of contaminants like O³, SO², NO², CO and minor particles ranging from 10-25 micrometers (PM₁₀ & PM₂₅).

^a Universidad Autónoma del Estado de México, México.

Autor para correspondencia: halcy0natic@gmail.com

INTRODUCCIÓN

La contaminación ambiental es un factor de riesgo significativo para un número de condiciones de salud, incluyendo infecciones respiratorias y cardíacas, Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC), Enfermedad Cerebrovascular (ECV) y cáncer pulmonar.¹ Estos efectos pueden incrementar el uso de medicamentos y admisiones hospitalarias, repercutiendo en la disminución de la calidad de vida de los pacientes afectados; sin embargo, los efectos en la salud humana de la pobre calidad del aire son mayores, entre ellos, reacciones individuales a los contaminantes del aire, dependiendo del tipo de exposición, el grado y el estado de salud y genética del individuo.² Las fuentes más comunes de contaminación ambiental incluyen particulados menores a 50 micrómetros, ozono, dióxido de nitrógeno y dióxido de sulfuro.

Los niños menores de 5 años de edad que viven en países en desarrollo son la población más vulnerable en términos de muertes totales atribuidas a la contaminación de aire en interiores y exteriores.³

La información sobre los efectos de la exposición a la contaminación ambiental y su efecto en el sistema nervioso central se ha acumulado en los últimos años debido a la repercusión sobre el desempeño cognitivo de la población y su calidad de vida a largo plazo, pues muchos de estos efectos no son vistos de manera completa hasta la edad adulta, aun cuando la exposición se presenta desde la vida temprana, mostrando solo afectaciones parciales que suelen perderse en la examinación de rutina.⁴

Durante este estudio los niños clínicamente sanos de la CDMX, sin factores de riesgo conocidos para presentar desordenes cognitivos o neurológicos, mostraron grados de déficit cognitivo, metabólico cerebral, cambios estructurales y volumétricos, así como marcas clave de un líquido cerebrospinal neuropatológico, característico del Alzheimer y Parkinson, como la hiperfosforilación de la proteína tau con la arquitectura anómala en su plegado, formación de placas beta amiloideas y acumulación de alpha-sinucleína mal plegada.⁵

Los estudios de imagenología por resonancia magnética revelaron la presencia de hiperintensidades en la sustancia blanca prefrontal (leukoaraiosis),⁶ la cual describe cambios no específicos de los mecanismos vasculares y neurales que reflejan daño estructural en las células cerebrales, dichos cambios en la materia blanca se refieren como “enfermedad de la sustancia blanca para ventricular”, que es una condición rutinariamente encontrada en personas de

edad avanzada, y aunque no se asocia con anormalidad clínica sí es condicionada por el envejecimiento de la unidad neurovascular, misma que incluye neuronas, astrocitos, células endoteliales de la barrera hematoencefálica, miocitos, pericitos y matriz extracelular, por lo cual no debería observarse en personas menores de 60 años, mucho menos en infantes o adolescentes.

Una función clave de este sistema es mantener un control preciso del entorno para que el cerebro esté libre de toxinas, patógenos y químicos dañinos. Las causas de las hiperintensidades son variadas, entre ellas la isquemia, las microhemorragias, la gliosis o las reacciones inflamatorias derivadas de respuestas inmunes de las células gliales ante el daño al sistema nervioso central, así como fugas de la barrera entre el líquido cefalorraquídeo y el cerebro o la pérdida y deformación de la vaina de mielina.⁷ Estas manifestaciones se complementaron con el hallazgo de activación endotelial, estrés oxidativo, altas concentraciones de metales asociados con combustión y la regulación al alta de citoquinas inflamatorias como IL-1, NFkB, TNF, IFN y activación de TLR's, desencadenando respuestas autoinmunes.⁸

Previa investigación reveló que al comprometerse las barreras endoteliales el tejido cerebral producía altas concentraciones de endotelina-1 y autoanticuerpos contra la zonula occludens y proteínas neurales de la propia sustancia blanca, explicando con ello el papel de los cambios microvasculares difusos observados en el estudio.⁹

Amplia literatura apoya la degradación de las barreras nasales/olfatorias, la barrera hematoencefálica y la expresión de genes anómalos asociados a la contaminación urbana.¹⁰ De interés en los entornos contaminados con altas concentraciones de materia particulada ultrafina (partículas con diámetros menores a <100 nm) es su paso a través de las barreras biológicas, terminando por hacer contacto con el endotelio vascular y posterior inducción de daño por activación de la respuesta inflamatoria sistémica (siendo confirmado por estudios *in vitro*).¹¹

El cerebro en desarrollo depende ampliamente de la capacidad de recibir oxígeno y nutrientes desde el torrente sanguíneo para cumplir con sus demandas del metabolismo celular neuronal y aporte sanguíneo, por lo que la dinámica vascular y actividad neural están estrechamente acopladas.¹² La disfunción neurovascular tiene un enfoque relevante en la investigación del Alzheimer, particularmente relacionada con la integridad de la barrera hematoencefálica, el flujo sanguíneo cerebral y el transporte de glucosa.¹³ Mientras que las anomalías son comunes en la demencia, y la patología es resultado de la combinación de alteraciones estructurales de la

vasculatura cerebral (arterioesclerosis, patología de la membrana basal y angiopatía amiloidea).¹⁴ Poco se sabe de las características ultraestructurales patológicas de las uniones ocluyentes, membranas basales, capilares, arteriolas y axones en la sustancia blanca prefrontal en niños con exposición a lo largo de su vida a la contaminación urbana.¹⁵

La pregunta del estudio fue ¿Los cambios neurodegenerativos encontrados en las microfotografías de la sustancia blanca prefrontal son compartidos a lo largo de la población juvenil de la CDMX?

MATERIALES Y MÉTODOS

La búsqueda de la información se centró en estudios de cohorte realizados en el área metropolitana de la CDMX, los cuales reflejaron los siguientes criterios: calidad del aire, presencia de exposición a sustancias peligrosas y sus efectos en la flora y fauna del área. Además se realizaron censos para conocer la población juvenil de dicho espacio geográfico, procurando respetar la población control que se estableció en este artículo (<75,000 habitantes). El último criterio representó una limitación importante, ya que al ser una pequeña población, muestra los criterios principales para juzgar sus efectos a la interacción con contaminantes aéreos (ozono, materia articulada, dióxido de sulfuro, óxidos de nitrógeno y monóxido de carbono) son menores que los estándares de la guía de referencia de emisiones estándar de Estados Unidos. Aunado a la densidad de población urbana de la ciudad, el área metropolitana de 2,000 km² se encuentra elevada a 2,200 m sobre el nivel del mar, facilitando con ello la producción de ozono a largo del año, encontrándose rodeado por 3 lados de formaciones montañosas, lo cual concentra aún más el nivel de contaminación en la población. La mayoría de la población de 24 millones de habitantes se rige bajo un sistema de industrial y transporte que produce 50 millones de litros de petróleo por día, produciendo una emisión estimada de 2.3 toneladas de contaminante aéreo y particulado.

En su mayoría, los niños del área metropolitana de la CDMX son residentes de zonas industrializadas al norte de la ciudad y zonas residenciales al sur de la misma. Aquellos del área norte estar mayormente expuestos a altas concentraciones de compuestos tóxicos volátiles, materia particulada, incluido el alto nivel de carbono elemental y orgánico, hidrocarburos aromáticos policíclicos y metales pesados. Mientras que los niños del sur han estado expuesto continuamente a significativas y prolongadas concentraciones de ozono, aerosoles secundarios

y materia particulada asociada a lipopolisacáridos particulados (elementos inmunogénicos).

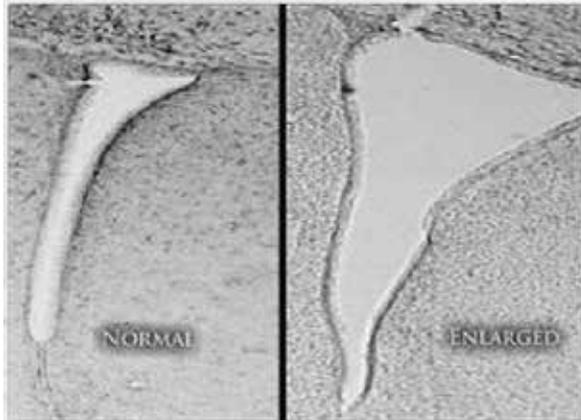
Estos hallazgos se documentaron en las muestras sacadas de las autopsias en un cohorte de niños y adolescentes (n: 26) por medio de secciones gruesas de 1 µm de sustancia blanca prefrontal marcadas con toluidina en conjunto con la examinación de la integridad de membrana basal por medio de microfotografía. Muestras almacenadas de niños aparentemente sanos, muertos súbitamente en decesos accidentales (no involucrando la cavidad craneal ni sometidos a autopsias forenses), fue la fuente de las muestras, situación limitante para el estudio del tejido, ya que no se menciona el intervalo de duración promedio entre la muerte y la realización de los estudios para almacenamiento, lo cual puede apuntar a que el daño neuronal no sea solo debido a los niveles de contaminación, sino a la degradación natural de la materia orgánica *post-mortem*.

DISCUSIÓN

ANTECEDENTES

En junio de 2014 un estudio del Centro Médico de la Universidad de Rochester, publicado en *Environmental Health Perspectives*, descubrió que la exposición temprana causa los mismos daños en el cerebro como los vistos en el autismo y la esquizofrenia. Esta investigación mostró que la contaminación ambiental también afectaba la memoria a corto plazo, la habilidad de aprendizaje, y la impulsividad. Cory-Slechta mencionó que al observar los ventrículos de los pacientes se podría ver que la sustancia blanca que normalmente los recubre no se encontraba desarrollada por completo. Al parecer la inflamación daña a aquellas células cerebrales y previene a esa región del cerebro de desarrollarse, provocando que los ventrículos se expandan para llenar ese espacio. Los hallazgos contaron como evidencia que la contaminación podía jugar un papel en el autismo, así como en otros desordenes del desarrollo neuronal.¹⁶

Figura 1. Microfotografía compuesta mostrando un área ventricular normal contra un área ventricular de un sujeto expuesto desde temprana edad a la contaminación ambiental, mostrando el efecto de la inflamación con el daño a la sustancia blanca, su atrofia y la expansión compensatoria de los ventrículos derivada del daño a las células cerebrales.¹⁶



Fuente: Cory-Slechta.¹⁶

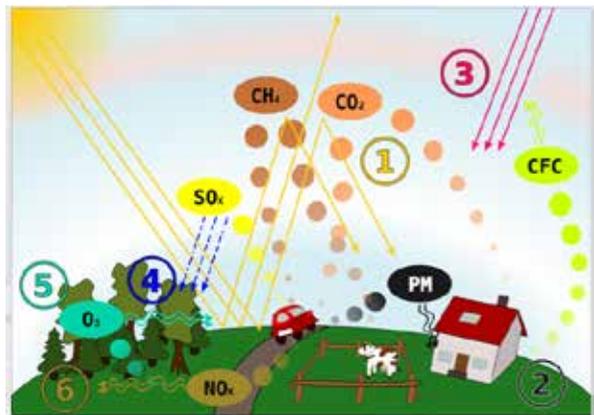
En 2015 estudios experimentales reportaron episodios significativos de deficiencia cognitiva derivados de las impurezas en el aire respirado interior por sujetos de prueba en un estudio ciego. Investigadores en la Universidad de Harvard, del Centro Médico Universitario SUNY y de la Universidad de Syracuse midieron el desempeño cognitivo de 24 individuos estudiados en 3 atmosferas simuladas encontradas comúnmente en edificios “convencionales” de las comunidades urbanas, en edificios “verdes” y en edificios verdes con sistemas de ventilación mejorados. El rendimiento se evaluó objetivamente usando software especializado para validar la simulación y vincularla con los resultados de las pruebas cognitivas. Significativos déficits se observaron en los puntajes de desempeño logrados al incrementar las concentraciones de compuestos orgánicos volátiles (COV) o dióxido de carbono (CO), mientras se mantenían otros factores constantes como la presión de oxígeno. Los niveles más altos de impureza resultaron no ser tan raros en algunos entornos de oficinas o académicos.¹⁷

SOBRE LOS CONTAMINANTES

Un contaminante es una sustancia en el aire que puede tener efectos adversos en los humanos y el ecosistema, actualmente la mayoría son de origen

antropogénico. Esta sustancia puede tratarse de una partícula sólida, gotas líquidas o gases; mientras que un contaminante es de origen natural o hecho por el hombre. Éstos se clasifican en: primarios, usualmente producidos desde procesos, como la ceniza en una erupción volcánica, entre los más importantes están: el monóxido de carbono emitido por los vehículos de motor o el dióxido de sulfuro liberado desde las industrias; y secundarios, que no son emitidos directamente y se forman en el aire cuando los contaminantes primarios reaccionan o interactúan, por ejemplo, el ozono a nivel del suelo.

Figura 2. Dibujo esquematizado, causas y efectos de la contaminación ambiental: 1. efecto hibernadero, 2. contaminación particulada, 3. radiación UV incrementada, 4. lluvia acida, 5. incrementadas concentraciones de ozono a nivel del suelo, 6. incrementados niveles de óxidos de nitrógeno.¹⁸



Fuente: Chrkl.¹⁸

LOS COMPUESTOS ORGÁNICOS VOLÁTILES (COV)

Son químicos orgánicos que tienen alta presión de vapor a temperatura ambiente ordinaria (entre 15-38 °C), la cual resulta desde un punto de ebullición bajo que generan moléculas que se evaporan o subliman desde la forma líquida o sólida del compuesto y entran al aire circundante, por ello se consideran volátiles. Los COV son variados y ubicuos, éstos incluyen tanto compuestos químicos antropogénicos como ocurridos naturalmente; la mayoría de esencias o hedores son COV. Dichos compuestos juegan un papel importante en la comunicación entre las plantas, alterando señales moleculares al desplazar ciertos elementos proteicos entre éstos y se ha mostrado que

sus efectos en la señalización celular suelen ser deletéreos.¹⁹ Los COV antropogénicos se encuentran regulados por ley en varios países, especialmente en instalaciones a puerta cerrada, donde las concentraciones son las más altas. Los COV dañinos típicamente no son agudamente tóxicos, pero componen efectos en la salud a largo plazo. Debido a que sus concentraciones son usualmente bajas y los síntomas lentos en desarrollo su investigación presenta dificultad.

Los efectos en la salud incluyen irritación de membranas y mucosas, pérdida de coordinación, náuseas, daño al hígado, riñones y sistema nervioso central.²⁰ Algunos COV pueden ser carcinógenos en animales; otros se sospecha de ser cancerígenos en humanos, como el benceno, químico encontrado en el humo de tabaco ambiental, combustibles almacenados y escape de autos. Se sabe que contamina comida y agua y si es ingerido puede causar vómito, mareo, somnolencia, taquicardia e incluso la muerte; sus efectos se pueden evaluar por medio de la medición de niveles de colinesterasa, enzima esterasa encargada de degradar los esteres basados en colina, que funge también como neurotransmisor importante en las neuronas.²¹ Frecuentemente el benceno es usado para realizar otros químicos en la producción de plásticos, resinas y fibras sintéticas. Cabe destacar que éste se evapora rápidamente en el aire, por ello es más pesado que el aire, permitiendo al compuesto estancarse.

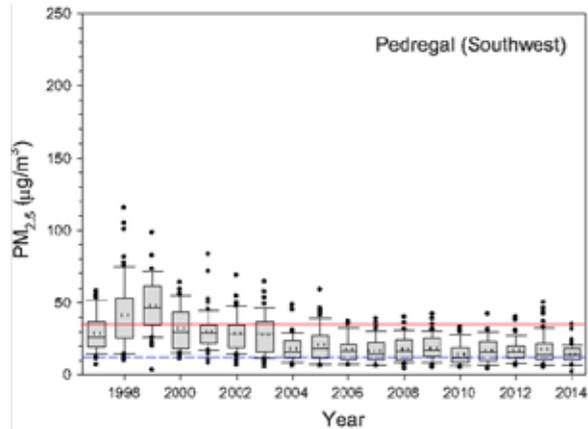
CALIDAD DEL AIRE

Los residentes de la CDMX están expuestos a una concentración de materia particulada por encima de los estándares de calidad establecidos por la United States National Air Ambient Quality Standards (NAAQS), enfocándose en la materia particulada inhalables definida por el diámetro de partículas aerodinámicas, y clasificada en partículas gruesas (< 10 a >2.5 µm; PM₁₀), finas (<2.5 µm PM_{2.5}) y PM ultrafina (UFPM <1000 nm).

La mayor concentración ocurre en el sector noreste (Xalostoc), donde las actividades industriales y de tráfico son prevalentes, con decremento hacia la zona suroeste en el área residencial del Pedregal.

Figura 3. Ploteo a 24h de las concentraciones de PM_{2.5} en el sitio representativo del área metropolitana de la CDMX: Residencial pedregal, de 1997 a 2014. Las líneas discontinuas dentro de la caja son el promedio anual y la línea continua la mediana a 24h. El valor de la concentración NAAQS promedio anual de PM_{2.5} es representada la línea azul discontinua y

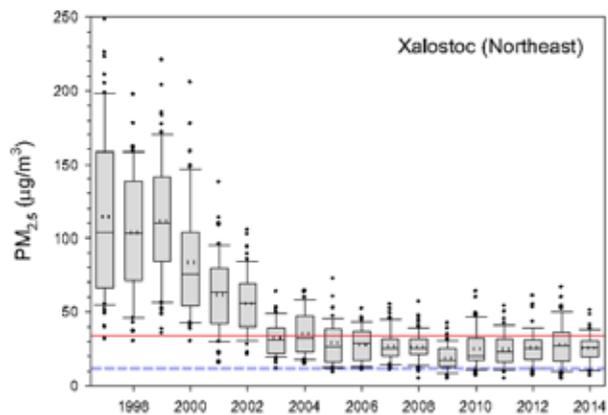
el valor de concentración NAAQS promedio de PM_{2.5} a 24h es mostrado con la línea roja continua⁵



Fuente: Calderón-Garcidueñas.⁵

La figura 4 muestra los adolescentes del noreste de la CDMX mayores de 15 años, quienes fueron concebidos y nacidos cuando los niveles a 24h de PM_{2.5} promediaban de 2 a 3 veces el NAAQS actual. Se debe tener atención que cada residente en la CDMX se ha expuesto a concentraciones por encima del respectivo NAAQS sin importar su lugar de residencia en la ciudad.

Figura 4. Ploteo para 24h en las concentraciones de PM_{2.5} representativas del sitio del área metropolitana de la CDMX; área noreste, Xalostoc, industria y alto tráfico de 1997 a 2014⁵



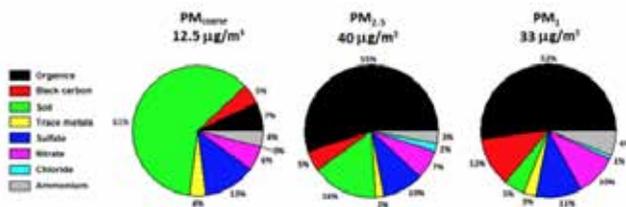
Fuente: Calderón-Garcidueñas.⁵

Los estudios de composición química de materia particulada en la CDMX han mostrado que la proporción de los diferentes componentes de materia particulada no han cambiado significativamente a lo

largo de los años.²² En general, la PM_{10} en la CDMX es dominada por la fracción fina. Las variaciones en el índice de $PM_{2.5}/PM_{10}$ y la composición química de la materia particulada son dependientes en el sitio de localización y en la temporada. Estos valores se muestran relativamente bajos en los sectores este y noreste relativos a los sitios de suroeste.

Por lo general, la materia particulada es dominada por el material geológico ($SiO_2 + CO_2 + Al_2O_3 + Ca + Fe + Mg + K$), desde la resuspensión de polvo y su proporción disminuye conforme la partícula decremente en tamaño. En contraste, y de importancia clave para sus efectos en el cerebro, los aerosoles orgánicos y carbonaceos son las especies dominantes en la fracción de partícula fina. Las emisiones de partículas desde gasolina y de la combustión de gas de petróleo licuado (LPG) son dominadas por aerosoles carbonaceos, mientras en las partículas de diésel el carbón negro es el componente clave. Las especies de aerosoles carbonáceos incluyen alkales, ácidos alifáticos, ácidos benzoicos, benzaldehídos, fenoles, alkanos, etc.²²

Figura 5. Composición y masa promedio de la materia particulada gruesa (PM_{10} - $PM_{2.5}$). Medidas por el Instituto Mexicano del Petróleo (norte de la CDMX) durante marzo de 2006 (basado en la compilación de Molina et al. (2010), Querol et al. (2008) y Aiken et al., 2009)²³



Fuente: Aiken.²³

RESULTADOS DE LA MICROSCOPIA ELECTRÓNICA

Los niños de control mostraron vasos sanguíneos, espacio perivascular y neuropilo sin compromiso. Mientras que los de la CDMX presentaron significativa expansión de los espacios ventriculares y racimos de lípidos perivascuales (ver figura 6). Los vasos sanguíneos pequeños tortuosos dispersos mostraron células mononucleares en los espacios perivascuales extendidos y fuga de material lipídico afectando a los pequeños capilares. Algunos vasos sanguíneos manifestaron pérdida total en su arquitectura. Anormalidades axonales se presentaron y algunos otros

mostraron vacuolación con fragmentación de su membrana. Células endoteliales hiperplásicas fueron comunes. En la transición entre la sustancia subcortical blanca y gris, pequeños vasos anormales estuvieron presentes con material amorfo ocupando los espacios intra y perivascuales.

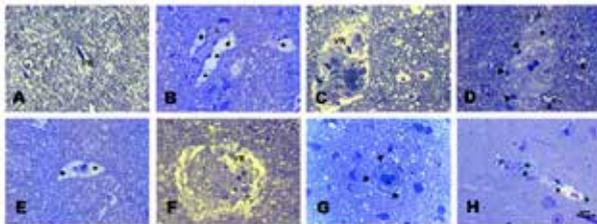
Tabla 1. Resumen de los controles, niños y adolescentes de la Ciudad de México seleccionados para la microscopia electrónica en muestras prefrontales⁵

Controles (edad)	Controles (genero)	Controles (apoe)
8.2	1	34
17	1	33
13	1	33
7.8	0	33
16	1	34
14	1	33
15	1	33
10	0	33
12.62 ± 3.5 años	6M/2F	2 Apoe 3/4
edad MC	Genero MC	Apoe MC
15	1	44
13	0	34
15	1	44
18	1	44
17	1	33
11	1	33
16	1	33
2	1	33
17	1	33
17	1	33
12	1	33
3	1	33
17	1	33
17	1	33
11	0	33
14	1	33
14	0	33
1	1	33
7	0	33
13	1	33
15	1	33
14	1	33
13	0	33
11	0	33
1	0	33
16	1	33
12.67 ± 4.9 años	18M/8F	4 Apoe 4

Fuente: Calderón-Garcidueñas.⁵

Los hallazgos típicos prefrontales en los niños de la CDMX incluyeron característicamente la acumulación de lipofuscina en pericitos, gránulos de pigmento amarillo-café, compuestos de lípidos conteniendo residuos de digestión lisosomal. Se consideran que son uno de los pigmentos del “desgaste y envejecimiento” celular, especialmente acomodado alrededor del núcleo. La acumulación de lipofuscina es un factor principal de riesgo implicado en la degeneración macular, así como en la asociación con enfermedades neurodegenerativas, incluido el Alzheimer, Parkinson y la esclerosis amiotrofica lateral; siendo estos hallazgos claros en las microscopías del neuropilo.

Figura 6. Evaluación microscópica con el uso de tinción de toluidina en la sustancia blanca prefrontal. Los niños control; A. no exhiben alteraciones en vasos sanguíneos, espacios perivascularales y neuropilo. Los niños de la CDMX muestran acumulación de material lipídico alrededor de los vasos sanguíneos; B. y significativa expansión del espacio perivascular y racimos de lípidos perivascularales; C. Vasos sanguíneos dispersos tortuosos muestran células mononucleares; D. en los espacios perivascularales expandidos. Algunos axones grandes muestran vacuolación intraaxonal y fragmentación de la membrana celular, fuga de material lipídico que también afecta a los capilares pequeños; E. Pérdida completa de la arquitectura en algunos vasos sanguíneos; F. Células no identificadas dispersas muestran aglutinación de la cromatina. La hiperplasia de las células endoteliales es vista; G. en la transición entre la materia blanca y gris subcortical, múltiples vasos anormales se presentan con material amorfo ocupando los espacios intra y perivascularales.⁵



Fuente: Calderón-Garcidueñas. ⁵

CONCLUSIÓN

La disfunción de la unidad neurovascular en la niñez tiene consecuencias a corto y largo plazo, incluida la desregulación del flujo sanguíneo cerebral, insuficiencia vascular foca, disfunción de la inmunidad innata, neuroinflamación, potenciado la deposición vascular de beta amiloidea fallo en el flujo a lo largo de las membranas basales pericapilares para suplementar nutrientes al neuropilo, así como drenar productos de desecho y metabolitos solubles, promoviendo mayor acumulación de factores antigénicos y la producción de auto anticuerpos.

A pesar de que este artículo presenta limitaciones al evaluar dichos hallazgos en tejidos con preservación dudosa y la baja muestra poblacional, estudios independientes demuestran correlación con el daño neuronal al ligar directamente el efecto deletéreo del estrés oxidativo sobre la unidad neurovascular, especialmente debido a los compuestos orgánicos volátiles.²⁴

La habilidad de los químicos orgánicos de causar efectos sobre la salud varían, desde aquellos altamente tóxicos, hasta aquellos sin efectos conocidos. Como con otros contaminantes, la extensión y naturaleza del efecto en la salud depende de varios factores, incluyendo el nivel de exposición y tiempo de ésta. Hasta ahora no se conocía sobre la importancia en los sistemas biológicos; se requerirá mayor investigación en el futuro para comprobar las hipótesis ya planteadas, es claro que se está observando actualmente una influencia progresiva sobre la calidad de vida de los habitantes expuestos a estos compuestos, no solo reflejándose en el nivel microscópico, sino en el ámbito social, psicológico y emocional, desde el desempeño cognitivo hasta el riesgo a presentar diversas enfermedades en la vida adulta, impactando la calidad de vida.

Por ello, es importante una reivindicación por parte de las instancias de gobierno en el país para implementar reformas en salud y ambientales que garanticen niveles seguros de exposición a estos contaminantes, promoviendo no solo el control en emisiones por parte de la industria, sino también efectuar el desarrollo de programas de estandarización en calidad del aire y guías normativas como las vistas en países primermundistas que sancionen el poner en riesgo a la población, así como mejorar la investigación y seguimiento de los grupos en riesgo de zonas altamente contaminadas implementando campañas de salud que ofrezcan una evaluación completa de la *physis* en los grupos de edad más vulnerables a largo plazo, procurando recolectar aún más información que logre justificar estadísticamente el efecto deletéreo de estos compuestos sobre el estado de salud de la población.

REFERENCIAS

1. Jasarevic MT, Thomas G, Osseiran N. World Health Organization. [Online]. 2014 [cited 2016 Junio 22]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2014/air-pollution/en/>
2. Vallero. DA. Fundamentals of Air Pollution. 5 ed. United States: Academic Press; 2014.
3. World Health Organization. WHO Fact sheets. [Online]. 2014 [cited 2016 Junio 24]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs313/en/>
4. Bos I, De Boever P, Int Panis L, Meeusen. Physical activity, air pollution and the brain. *Sports Medicine*. 2014; 11(44): 1505-1518.
5. Calderón-Garcidueñas L, Reynoso-Robles R, Martínezb JV, et al. 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. *Environmental Research*. 2016; 164 apr.: 404-4017.
6. Yan S, Wan J, Zhang X, et al. Increased visibility of deep medullary veins in leukoaraiosis: a 3-T MRI study. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2014; 6: (s.p.).
7. Putaala J, Kurkinen M, Tarvos V, et al. Silent brain infarcts and leukoaraiosis in young adults with first-ever ischemic stroke. *Neurology*. 2009; 72(21): 1823-1829.
8. Calderón-Garcidueñas L, Serrano-Sierra A, Torres-Jardón R, et al. The impact of environmental metals in young urbanites' brains. *Experimental and Toxicologic Pathology*. 2013; 65(5): 503-511.
9. Calderón-Garcidueñas L, Vojdani A, Blaurock-Busch E, et al. Air pollution and children: Neural and tight junction antibodies and combustion metals, the role of barrier breakdown and brain immunity in neurodegeneration. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2015; 43(3): 1039-1058.
10. Garwood CJ, Simpson JE, Mashhadi SA, et al. DNA damage response and senescence in endothelial cells of human cerebral cortex and relation to Alzheimer's neuropathology progression: a population-based study in the Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study (MRC-CFAS) cohort. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2014; 40(7): 802-814.
11. Meng N, Han L, Pan X, et al. Nano-Mg(OH)₂-induced proliferation inhibition and dysfunction of human umbilical vein vascular endothelial cells through caveolin-1-mediated endocytosis. *Cell Biology and Toxicology*. 2015; 31(1): 15-27.
12. Lacoste B, Gu C. Control of cerebrovascular patterning by neural activity during postnatal development. *Mechanisms of Development*. 2015; 138(1): 43-49.
13. Sweeney MD, Sagare AP, Zlokovic BV. Cerebrospinal Fluid Biomarkers of Neurovascular Dysfunction in Mild Dementia and Alzheimer's Disease. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2015; 35(7): 1055-68.
14. Love S, Miners JS. White Matter Hypoperfusion and Damage in Dementia: Post-Mortem Assessment. *Brain Pathology*. 2014; 25(1): 99-107.
15. Morris AW, Carare RO, Schreiber S, et al. The cerebrovascular basement membrane: role in the clearance of β -amyloid and cerebral amyloid angiopathy. *Aging Neurosci*. 2014; 6: 251.
16. Cory-Slechta D. New Evidence Links Air Pollution to Autism, Schizophrenia. Thesis. New York: University of Rochester Medical Center, Environmental Medicine; 2014.
17. Allen JG, MacNaughton P, Satish U, et al. Associations of Cognitive Function Scores with Carbon Dioxide, Ventilation, and Volatile Organic Compound Exposures in Office Workers: A Controlled Exposure Study of Green and Conventional Office Environments. *Environ Health Perspect*. 2015; 124(6): 805-812.
18. Chrkl. Wikimedia Commons. [Online]. 2010 [cited 2016 Junio 25]. Available from: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Air_Pollution-Causes%26Effects.svg
19. Sutherland W. Plants: A Different Perspective. Yudu; 2010.
20. Mendell MJ. Indoor residential chemical emissions as risk factors for respiratory and allergic effects in children: A review. *Indoor Air*. 2007; 17(4): 259-277.
21. Niaz K, Bahadar H, Maqbool F, et al. A review of environmental and occupational exposure to xylene and its health concerns. *EXCLI J*. 2015; 23(14): 1167-1186.
22. Retama A, Baumgardner D, Raga GB, et al. Seasonal and diurnal trends in black carbon properties and co-pollutants in Mexico City. *Atmos. Chem. Phys*. 2015 Agosto; 15(16): 9693-9709.
23. Aiken AC, Salcedo D, Cubison MJ, et al. Mexico City aerosol analysis during MILAGRO using high resolution aerosol mass spectrometry at the urban supersite (T0)-Part 1: Fine particle composition and organic source apportionment. *Atmos. Chem. Phys*. 2009; 9(17): 6633-6653.
24. Wolkoff P, Wilkins CK, Clausen PA, et al. Organic compounds in office environments- sensory irritation, odor, measurements and the role of reactive chemistry. *Indoor Air*. 2005; 16(1): 7-19.