



VNIVERSITAT
DE VALÈNCIA

Programa de Doctorado en Contaminación,
Toxicología y Sanidad Ambientales

Exposición pre y postnatal a
contaminación atmosférica y su
relación con la salud respiratoria en
la infancia

Tesis Doctoral con Mención Internacional de Doctor
Amparo Ferrero Sanchis

DIRECTORES

Dr. Ferran Ballester Díez

Dra. Carmen Iñiguez Hernández

Dra. Ana Esplugues Cebrián

Valencia, mayo de 2017



VNIVERSITAT
DE VALÈNCIA

Ferran Ballester Diez, Doctor en Medicina i Professor Titular de Universitat de València; Carmen Iñiguez Hernández, Doctora en Matemáticas; y Ana Esplugues Cebrián, Doctora en Salud Pública.

CERTIFICAN

Que Dña. Amparo Ferrero Sanchis, Licenciada en Ciencias Ambientales por la Universitat de València, ha realizado su tesis doctoral bajo nuestra dirección con el título de “*Exposición pre y postnatal a contaminación atmosférica y su relación con la salud respiratoria en la infancia*”.

Una vez revisado el presente trabajo, consideramos que reúne las condiciones para ser presentado y defendido como TESIS DOCTORAL.

Y para que conste a los efectos oportunos firmamos el presente certificado en

Valencia, a 29 de mayo de 2017

Fdo.

Dr. Ferran Ballester

Dra. Carmen Iñiguez

Dra. Ana Esplugues

El presente trabajo de Tesis Doctoral ha sido realizado gracias a la Ayuda Predoctoral de Formación en Investigación en Salud (PFIS, con referencia 12/00610) del Instituto de Salud Carlos III de Madrid y a la Ayuda para estancias breves en el extranjero para la obtención del Doctorado con mención Internacional” del CIBERESP.

Cuando dos carriles no bastan
Cuatro
Si cuatro no bastan
Ocho
Cuando no basten ocho...
El trabajo arruina el mundo escriben
algunos extremistas
Pero una vez que ya se ha destruido tanto
¿cómo dejar de destruirlo todo?

–**Jorge Riechmann.**

”Con los ojos abiertos: Ecopoemas 1985-2006” Editorial Baile del Sol

“A ruined planet cannot sustain human lives in good health. A healthy planet and healthy people are two sides of the same coin.”

–**Dr Margaret Chan, WHO Director-General, Paris COP21, December 2015**

“The devastating consequences of air pollution affect both the climate and health. They are seen everywhere from smog-encircled mega-cities to village dwellings filled with smoke from indoor cooking. Yet virtually all air pollution is man-made – and often excessive”

–**Dr Margaret Chan, Marrakech COP22, November 2016**

Agraïments...

He tractat de mostrar el meu agraïment diàriament a tots els que han contribuït en que aquesta tesi arribe a bon port (i a temps). Encara que mai serà suficient.

A tots els companys d'Ambient i Salut:

A Ferran, a Carmen i a Ana: Us estic ben agraïda per molts motius. La vostra disponibilitat, la confiança en el meu treball, l'ajuda en cadascun dels moments que ho he necessitat i perquè m'hagueu acompanyat en l'últim *sprint* d'esta carrera. Però sobretot us estic agraïda per haver-me transmès els valors i les bones praxis en el treball d'investigació: la importància de cuidar cada etapa en el disseny de l'estudi, la meticulositat en la metodologia científica i la sovint complicada interpretació de resultats dels estudis en medi ambient i salut.

A Marisa, MJ, Amparo C, Sabrina, Llúcia, Andrea, Mario, Ruben, Ana Vicedo i Olga, i als afegits de tant en tant: Per estar sempre disposats a tirar una mà, ja siga a comprendre més coses sobre INMA, sobre anàlisis estadístics, depuració de bases de dades amb Marisa i Mario, l'anglès i el currículum amb MJ, les mostres amb Sabrina, etc etc etc... Sens dubte he format part d'un equip de treball molt col·laboratiu i estic més que agraïda.

Gràcies també pels moments compartits als dinars i eixides de camp extralaborals: conversacions extradivertides, extrafreaks, xocolates de sabors inimaginables, rutes històriques pel centre de València i salseres. Sou una caixa de sorpreses en la que una mai sap el que va a trobar-se de nou.

Al Departament de Biologia Funcional i Antropologia Física:

A Loles Garcerà i Amparo Torreblanca: Per confiar en mi des dels meus primers inicis en investigació com estudiant de màster i animar-me a seguir.

To the researchers and administrative staff of the Université Paris Descartes:

To Isabelle Momas, Fanny Rancière, Gaëlle Bardet, Cristina Paunescu, Malika, Nicola, and Stephan Gabet and other colleagues in the Department who offered all their help to me during my research stage.

To Evaluation Committee of this PhD thesis: To Dr José Pertusa, Dra Elena Boldo, Dr Jose María Tenías, Dr Juan Bellido, Dr Annibale Biggeri, Dra Dolores Catelan for kindly accepting our invitation.

Als meus:

A les Soles i Abb-aetgets: A pesar de la distància durant aquests últims mesos rep els vostres ànims (per aire, *whatsapp* i terra) que m'empenyen a finalitzar. Però espereu! En res estic de birretes amb vosaltres a la Rata! (*Summertime...*)

Almi, Almiñana, Ana, preciosa, malhauradament no tornaré a escoltar les teues característiques rialles, però no se m'esborren de la memòria. Gràcies a tu també per haver sigut com eres. Enguany serà un any especial i ens faltará, em faltará...

Als capis, Moni i Ferran; afileu les espases, poseu-vos barret i capa, que anem! Per un any de treball, festa i emocions.

Als companys de fru-fruseig, a Mario, a Àngel i la resta de components de la SM La Pau de Beneixama. Pels grans moments musicals que he compartit amb vosaltres i ser comprensius en les meues ausències.

A las compañeras de batallas en Valencia: Lú, Lau, Marta, Tania y Laura. Por los planazos que me proponéis, los conciertos, celebraciones y meriendas dulces o birras, según los ánimos. Por muchísimos momentos más!

A la meua família: A vosaltres, pares. Per com vos ho heu currat sempre, des que era un cigronet fins ara, actualitzant-vos amb patrons moruns i demés *enredros*... Sou uns artistes. A tu, Pepot. A les iaies amb els seus bons menjars, al tio Meliga, als Olivetes, als Romerets, als Albero, als Bellota.

A tots, per donar-me ànims i recordar-me a cada moment que certes situacions són circumstancials i que, si ho desitgem i treballem perquè canvien, poden convertir-se tard o prompte en una experiència que contar. Tots sou molt especials i com diria Antònia Font... vos estime a tots igual. Enguany serà un any per a recordar per molts motius i el més divertit està per arribar.

Gràcies a tots / Merci à tous / Thank you all!

PRÓLOGO

El presente trabajo de tesis se enmarca dentro del estudio multicéntrico de cohortes INMA – INfancia y Medio Ambiente (www.proyectoinma.org). Este Proyecto nació en el 2003 por la necesidad de estudiar, en población infantil general, el papel de los contaminantes ambientales en etapas tempranas, incluyendo durante la etapa prenatal, en el crecimiento y la salud infantil. Entre las exposiciones ambientales analizadas en este estudio se incluyen la contaminación atmosférica, en el agua y en la dieta. Desde entonces, el Proyecto INMA ha recibido numerosas ayudas de investigación de diferentes organismos para continuar con el seguimiento de las cohortes y ha colaborado en proyectos internacionales de cohortes (CHICOS, ESCAPE, DENAMIC y MeDALL, entre otros).

Mi participación en el Proyecto INMA comenzó en el año 2012, cuando recibiera una Ayuda predoctoral para formación de personal en investigación en salud (PFIS) del Instituto de Salud Carlos III de Madrid. En el año 2012, se estaba llevando a cabo el seguimiento de los 7 años de edad en la cohorte INMA de Valencia, por lo que tuve la oportunidad de conocer los métodos de evaluación de la salud respiratoria en la infancia en estudios de epidemiología ambiental. Mi papel durante el primer año de doctorado fue familiarizarme con las variables generadas en el Proyecto INMA como consecuencia en las líneas de investigación en contaminación atmosférica (liderada por la Dra. Carmen Iñiguez y la Dra. Marisa Estarlich) y salud respiratoria (Dra. Ana Esplugues). En el segundo año realicé un estudio de revisión y un estudio analítico sobre la exposición a benceno en niños y su relación con la salud respiratoria. Durante el tercer y cuarto año participé como coordinadora del estudio “Evaluación de la exposición a partículas ultrafinas en población infantil y su relación con salud respiratoria” (FIS 13/02032; IP: Ferran Ballester) y realicé el estudio analítico sobre la exposición a NO₂. Debido a la complejidad de la evaluación del asma, conocida como un síndrome heterogéneo y complejo en el que pueden coexistir diferentes problemas y

síntomas, en septiembre del año 2015 inicié un estudio para conocer los patrones longitudinales (trayectorias) de síntomas respiratorios y alérgicos en la infancia. Realicé una estancia internacional en la cohorte de PARIS (Université Paris Descartes, Francia) gracias a la ayuda de movilidad internacional del CIBERESP para conocer el método analítico de clusters (k-means) en la Université Paris Descartes (Francia). Los resultados del presente estudio son todavía preliminares y se prevé seguir con esta línea de investigación en posteriores etapas.

Así, la consecución de la presente tesis doctoral me ha permitido obtener experiencia en el campo de la epidemiología ambiental concretamente en el estudio de la relación entre la contaminación atmosférica y salud respiratoria en la infancia, desde varias perspectivas. He participado en la redacción de manuscritos, ayudas de investigación, memorias para el Comité de Ética del centro FISABIO, así como en la coordinación de trabajo de campo. Además, con la inestimable ayuda de compañeros estadísticos del Área de Investigación en Ambiente y Salud de FISABIO, Carmen Iñiguez, Marisa Estarlich y Mario Murcia, he participado activamente en la preparación y depuración de bases de datos y el análisis estadístico de los datos.

En la presente memoria se presentan los resultados sobre los siguientes estudios:

- Revisión sistemática sobre los efectos de benceno en la salud respiratoria infantil
- Exposición a benceno en las viviendas y salud respiratoria al año de edad
- Exposición a NO₂ ambiental prenatal y postnatal y salud respiratoria, asma y alergias a los 4 años de edad

Los dos primeros han sido publicados en revistas científicas de revisión por pares (*Pollution Effects & Control Journal*, *Environmental Pollution*) (ANEXO I y II).

Se presenta una parte del trabajo en lengua inglesa (*abstract and conclusions*) como requerimiento para obtener la mención internacional de doctor.

Nota sobre el lenguaje de género:

El uso de un lenguaje no discriminatorio entre sexos es una de las preocupaciones en los textos contemporáneos. En castellano no existe una fórmula sencilla para incluir ambos sexos en un mismo término sin que se dificulte o enlentezca la lectura. No hay acuerdo entre los lingüistas sobre la mejor manera para aunar la sencillez y la no discriminación sexista. En este sentido, en la presente tesis se ha tratado de priorizar el uso del término “infancia”, según la “Guía de uso para un lenguaje igualitario” (Universitat de València, 2012). Aunque en muchas ocasiones, y con el fin de asegurar la fluidez lectora que requiere la lectura un manuscrito de tesis doctoral, se utiliza el género neutro (niños) para hacer referencia a ambos sexos.

Cabe también destacar que en el Proyecto INMA, y más concretamente en la cohorte de Valencia, se utiliza el término del sexo oportuno, niño o niña, tanto en las cartas de contacto como en los informes de resultados enviados a las familias, puesto que son documentos personalizados. En otros casos, como en los boletines anuales donde se muestran resultados globales de los estudios para toda la cohorte, se opta por el uso de la fórmula “niño/a” puesto que son textos de divulgación científica caracterizados por su brevedad y claridad.

RESUMEN

Antecedentes y objetivos:

Las enfermedades respiratorias están entre las principales causas de morbilidad y mortalidad en la infancia. Son la tercera causa de muerte en menores de 5 años. Por otra parte, la prevalencia de asma y enfermedades alérgicas en la infancia ha aumentado en las últimas décadas en países desarrollados. Los estudios enfocados a analizar los factores de riesgo para la salud respiratoria en niños son relevantes. El embarazo y la niñez son periodos críticos para el desarrollo tanto del sistema respiratorio como del sistema inmune. Cada vez existe más literatura que sugiere que durante estas ventanas temporales, la exposición a contaminación atmosférica puede agravar problemas respiratorios o el asma en la infancia. Sin embargo, estas evidencias son inconsistentes, especialmente para el desarrollo o la incidencia del asma. El presente trabajo de tesis se enmarca en el estudio longitudinal de cohortes de nacimiento INMA (Infancia y Medio Ambiente). El principal objetivo es estudiar la exposición temprana a contaminación atmosférica (benceno y NO₂) en ciertos periodos del desarrollo pulmonar, y su relación con la salud respiratoria en los primeros años de edad. Los objetivos específicos son (i) revisar sistemáticamente las evidencias epidemiológicas sobre la exposición a benceno y la salud respiratoria en la infancia, (ii) estudiar la exposición a benceno en las casas de participantes en la cohorte INMA de Valencia al año de edad, y su relación con la salud respiratoria, y (iii) evaluar la exposición a NO₂ durante el embarazo y hasta los 4 años de edad y su relación con la salud respiratoria y asma a los 4 años de edad de los participantes de las 4 cohortes *de novo* INMA.

Metodología:

En el primer estudio, se llevó a cabo una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas (PubMed y Web of Science) en abril de 2014. Los estudios seleccionados fueron de diseño analítico observacional de base individual, que evaluaban la exposición personal a benceno en

ambientes interiores, exteriores y la exposición personal, y su asociación con al menos un problema de salud respiratoria en la infancia (hasta 18 años de edad).

La población en el segundo estudio consistió en 352 niños/as de 1 año de edad participantes en la cohorte INMA de Valencia. Los niveles de exposición a benceno fueron medidos en el interior y en el exterior de las casas a través de captadores pasivos en una campaña de 15 días de duración. Los problemas respiratorios estudiados durante el primer año de edad (tos persistente, infecciones respiratorias de vías bajas –IRVB- y sibilancias), así como las principales covariables (características de la casa, estilos de vida, otras exposiciones e información socio-demográfica) fue obtenida a través de cuestionarios realizados por los padres. Se realizaron modelos de regresión Tobit multivariante para conocer los factores asociados a la exposición y modelos de regresión logística multivariante para evaluar las asociaciones con la salud respiratoria. Los resultados se dan para un incremento de una unidad en el logaritmo de la exposición a benceno.

En el último estudio se incluyeron 1862 participantes de 4 años de edad de las cohortes INMA Asturias, Gipuzkoa, Sabadell y Valencia. Los niveles de exposición ambiental a NO₂ en las coordenadas de las viviendas fueron estimados mediante modelos de regresión por usos de suelo (LUR). Los indicadores de exposición fueron obtenidos para todo el embarazo, los tres trimestres de gestación, para todo el periodo postnatal (0-4 años) para el primer año de edad y para el cuarto año de edad. Los problemas respiratorios estudiados durante el cuarto año de edad (asma actual, diagnóstico de asma, sibilancias, severidad de sibilancias, pecho cargado, tos persistente durante más de 3 semanas y diagnósticos médicos de rinitis alérgica, eczema atópico, otitis, IRVB, neumonía y bronquitis), así como las principales covariables (dieta, estilos de vida, otras exposiciones e información socio-demográfica) fue obtenida a través de cuestionarios realizados por los padres. Se realizaron modelos de regresión logística multivariante para conocer la relación entre la exposición y los problemas respiratorios (ajustados para cada cohorte). La linealidad de la relación se exploró a través de modelos aditivos generalizados. Se estudió la interacción por algunos potenciales modificadores de efecto (sexo, tabaco, dieta, antecedentes alérgicos y

clase social). Los resultados combinados por cohorte (meta-análisis) se dan para un incremento de $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ en los niveles de exposición a NO_2 .

Resultados:

En el estudio de revisión sistemática se seleccionaron 14 artículos publicados entre 1999 y 2014 (5 para niveles en ambientes interiores, 6 para exteriores y 3 para exposición personal). En general, los niveles de exposición encontrados en los estudios estuvieron entre $1,5$ y $24,8 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Los niveles de benceno encontrados en estudios sobre exposición en el interior fueron más altos que los de exposición en el exterior y exposición personal. En general, los resultados sugieren que un incremento de la exposición a benceno podría empeorar la salud respiratoria (asma, función pulmonar e infecciones respiratorias) en niños hasta 18 años de edad. La amplio rango de metodologías utilizadas, así como los diseños de los estudios, no permitieron el meta-análisis de los resultados. En el presente año 2014 se ha realizado una actualización de la revisión sistemática en la que se han encontrado 4 estudios adicionales. Los resultados son aún inconsistentes para establecer una relación.

En relación a la exposición a benceno al año de edad en los participantes de la cohorte INMA de Valencia, los niveles en el interior de las casas fueron mayores que los medidos en el exterior ($1,46$ y $0,77 \mu\text{g}/\text{m}^3$, respectivamente; $p < 0,01$). Un porcentaje considerable de casas, 42% en el interior y 21% en el exterior, superaron la guía de derivación de la OMS para un incremento en el riesgo de padecer leucemia durante la vida en $1/100.000$ ($1,7 \mu\text{g}/\text{m}^3$). Los factores asociados a la exposición a benceno en el interior y el exterior de las casas fueron la estación de monitorización, el origen de la madre y el consumo de tabaco de los padres. De forma adicional, los niveles de benceno en el interior se asociaron con la edad de la madre y el tipo de cocina; y los niveles en el exterior con el tipo de zona y la distancia a zonas industriales. No se encontraron asociaciones significativas entre los niveles de exposición a benceno y la salud respiratoria al año de edad, ni siquiera tras el ajuste por los principales determinantes de salud respiratoria o confusores de la relación.

En relación con la exposición a NO₂ en INMA, los niveles fueron menores en las cohortes de Asturias y Gipuzkoa, y mayores en Sabadell y Valencia. En cuanto a las ventanas de exposición estudiadas, los niveles de exposición a NO₂ fueron mayores durante el embarazo, especialmente en Valencia. Un porcentaje no despreciable de participantes sobrepasó el valor límite establecido en la legislación Europea (40µg/m³), siendo este porcentaje mayor durante el embarazo (21%) que en el periodo postnatal (15%). Los resultados sobre los efectos de la exposición a NO₂ sobre la salud respiratoria, asma y alergias a los 4 años de edad fueron inconsistentes. Los análisis combinados con meta-análisis mostraron una asociación negativa entre la exposición durante el embarazo (especialmente durante el primer trimestre) y el periodo postnatal (especialmente durante el primer año de edad) con IRVB (solo bronquitis) a los 4 años de edad. Por el contrario, la exposición a NO₂ durante el segundo trimestre de embarazo se asoció con una mayor prevalencia de neumonía a los 4 años (OR [Intervalo de confianza al 95%]: 1,019 [1,001-1,038]) y fueron consistentes en los análisis de sensibilidad. Esto podría ser parcialmente explicado por el hecho de que la bronquitis es una infección respiratoria muy poco específica y podría sobre-diagnosticarse. De hecho, la neumonía, infección específica según el agente bacteriano causante, no siguió el mismo patrón, siendo el NO₂ un factor de riesgo. Algunos análisis de sensibilidad sugirieron una relación entre la exposición a NO₂ y otros problemas de salud respiratoria (exposición en el segundo trimestre y otitis; exposición durante el cuarto año de vida y tos persistente y rinitis). Sin embargo, los resultados no fueron consistentes y no se encontró relación para otros problemas de salud respiratoria y asma estudiados. Se encontró una modificación de efecto para algunos factores individuales, especialmente para la relación con la exposición prenatal. La asociación positiva entre la exposición a NO₂ y bronquitis a los 4 años de edad fue solo significativa en los hijos/as de madres fumadoras durante el embarazo. Se obtuvieron otras interacciones con consumo de frutas y verduras, y niveles de vitamina D y E a los 4 años de edad, sexo, antecedentes alérgicos y clase social.

Conclusiones:

Los resultados obtenidos en la revisión sistemática hasta la fecha son aún escasos e inconsistentes para poder relacionar la exposición a niveles habituales de benceno y la salud respiratoria en la infancia.

Los resultados del estudio llevado a cabo en la cohorte INMA de Valencia, tampoco respaldaron la hipótesis de los efectos de benceno sobre la salud respiratoria en la infancia. Sin embargo, este estudio evidencia un problema de salud pública relacionado con los niveles de exposición individual, ya que un porcentaje considerable de participantes sobrepasaron niveles relevantes de benceno, de acuerdo con el riesgo de padecer leucemia.

En el estudio sobre los efectos de la exposición a NO₂ en la salud respiratoria y el asma a los 4 años de edad los resultados fueron inconsistentes. La exposición a NO₂ resultaba protectora para infecciones respiratorias no específicas, pero de riesgo para neumonía. Los resultados sugieren la importancia de ciertos factores que pueden modificar la relación entre la exposición a NO₂ y salud respiratoria en la infancia.

ABSTRACT

Background and objectives:

Respiratory diseases are among the main causes of morbidity and mortality in children. In fact, respiratory tract infections are the third cause of death in children under five years of age. In addition, asthma and allergic disorders in children have been on the rise in developed countries for several decades. Consequently, studies conducted to broaden knowledge about risk factors for respiratory child health are relevant. Pregnancy and childhood are critical periods for the development of both the respiratory and the immunological systems. An increasing body of evidence suggests that air pollutants during these time windows could exacerbate respiratory problems or asthma symptoms in childhood. However, such evidence is insufficient and somewhat inconsistent, especially for new-onset asthma. This thesis is part of the longitudinal birth cohort study INMA (*Infancia y Medio Ambiente*) in Spain. The main aim is to study early exposure to air pollution (benzene and NO₂) in certain critical periods for lung development, and its relationship with respiratory health in the first years of life. Specific objectives were (i) to conduct a systematic review of the epidemiologic evidence on benzene exposure and respiratory health in children, (ii) to study benzene exposure in the dwellings of Valencian participants in the INMA cohort and its relationship with respiratory health at one year of age; and (iii) to assess NO₂ exposure during pregnancy and early in life and its relationship with respiratory health and asthma in four-year-old children from four cohorts in INMA.

Methodology:

In the first study, a bibliographic search was conducted in scientific databases (PubMed and Web of Science) in April 2014. Inclusion criteria were observational analytical studies with individual data assessing outdoor, indoor and personal exposure to benzene, and their association

with at least one respiratory health outcome in children up to 18 years of age.

The population in the second study consisted of 352 one-year-old children from the INMA cohort in Valencia. Residential benzene exposure levels were measured inside and outside dwellings by means of passive samplers in a 15-day campaign. Persistent cough, lower respiratory tract infections (LRTI) and wheezing during the first year of life, and covariates (dwelling features, lifestyle factors and socio-demographic data) were obtained from parental questionnaires. Multiple Tobit regression and logistic regression models were performed to assess factors associated to residential exposure levels and health associations, respectively. Results were reported for an increase by one unit of the benzene exposure logarithm.

Finally, the third study included 1862 four-year-old children from the four cohorts in INMA (Asturias, Gipuzkoa, Sabadell and Valencia). Ambient exposure levels in residences were estimated by means of land use regression (LUR) models. Exposure indices were obtained for the whole pregnancy, the three gestational trimesters, first year of life, fourth year of life and from birth to four years old. The health outcomes (current asthma, asthma diagnosis, wheezing, severe wheezing, chestiness, persistent cough, allergic rhinitis and atopic eczema, otitis, LRTI, pneumonia and bronchitis), dietary patterns, lifestyles and socio-demographic factors were obtained from parental questionnaires. Logistic regression models were performed in order to assess the relationship between NO₂ exposure in different time windows and respiratory health in children from different cohorts. Linearity of the relationship was explored by means of generalized additive models. Interaction terms for some potential effect modifiers (sex, tobacco smoke, dietary patterns, familial history of allergies and social class) were tested. Combined results for the four cohorts (meta-analysis) were reported for an increase of 1 µg/m³ in NO₂ exposure.

Results:

In the systematic review we finally selected 14 papers published between 1999 and 2014 (five for indoor, six for outdoor and three for

personal exposure). In general, benzene exposure levels found in the studies were from 1.5 and 24.8 $\mu\text{g}/\text{m}^3$. Indoor exposure was higher than outdoor and personal exposure. Overall findings from the systematic review suggest that an increase in benzene exposure could impair respiratory health (asthma, lung function and pulmonary infections) in children up to 18 years old. The existence of a wide range of different methods and study designs hampered comparisons between results. An update of the literature review added four studies but the results were inconclusive.

Regarding benzene exposure in INMA participants in Valencia, indoor levels were higher than those measured outdoors (1.46 and 0.77 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, respectively; $p < 0.01$). A considerable percentage of dwellings, 42% and 21% indoors and outdoors respectively, exceeded the WHO guideline of 1.7 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ derived from a lifetime risk of leukaemia above 1/100 000. Monitoring season, maternal country of birth and parental tobacco consumption were associated with residential benzene exposure (indoors and outdoors). Additionally, indoor levels were associated with mother's age and the type of heating, and outdoor levels were linked with zone of residence and distance from industrial areas. After adjustment for factors related to respiratory health or confounding factors of exposure, no significant associations were found between residential benzene exposure levels and respiratory health in infants.

As regards NO_2 exposure in INMA participants, levels were lower in Asturias and Gipuzkoa and higher in Sabadell and Valencia. In terms of time windows, NO_2 exposure was higher during pregnancy, especially in Valencia. There were a percentage of participants whose exposure surpassed the WHO guideline and boundary value established in European legislation (40 $\mu\text{g}/\text{m}^3$), and was higher during pregnancy (21%) than in the postnatal period (15%). In this study, the results regarding the effects of NO_2 exposure on respiratory health, asthma and allergies at the age of four years were inconsistent. The combined analysis showed a negative association between residential NO_2 exposure during pregnancy (especially for the second trimester) and postnatal period (especially for the first year) with LRTI (only bronchitis) at four years old. In contrast, NO_2 exposure during the first trimester of pregnancy was associated with a higher prevalence of pneumonia at the age of four years (OR

[Confidence interval at 95%]: 1.019 [1.001-1.038]) and confirmed by sensitivity analyses. This could be partially explained by the fact that bronchitis is a very unspecific respiratory infection and could be overdiagnosed. In fact, pneumonia, a specific infection, does not follow the same pattern and, in some periods of exposure, NO₂ is a risk factor for this outcome. Other sensitivity analyses suggested a relationship between NO₂ during the second trimester and otitis, and between NO₂ exposure during the fourth year of life and persistent cough and rhinitis. However, this was inconsistent. No other clear relationship was found for other health outcomes. An effect modification was found for some individual factors, especially in the relationship with prenatal exposure to NO₂. The negative association with bronchitis was only significant for those children whose mothers smoked during pregnancy.

Conclusions:

From the literature review on benzene exposure and respiratory health in children, we concluded that further research is needed to broaden knowledge on this topic, since the studies conducted up until date were insufficient to infer an association.

The study conducted in one-year-old children from the INMA cohort of Valencia did not support the hypothesis for the effect of benzene exposure on respiratory health in children. Nonetheless, it highlights a public health concern related to the individual exposure levels, as a considerable number of children exceeded a relevant exposure level for benzene in terms of the risk of leukaemia.

In the study about the effects of NO₂ exposure on respiratory health and asthma at the age of four years, the results were inconsistent, as they showed it to be a protective factor for non-specific respiratory infections (bronchitis) but a risk factor for pneumonia. They also indicated that the second trimester of pregnancy could be a window of susceptibility in which exposure increases the risk of suffering pneumonia later in life. Our study found some modifier factors for the relationship between NO₂ exposure and respiratory health in childhood.

GRAPHICAL ABSTRACT

“Systematic review of benzene exposure and respiratory health in children”

METHODS

Bibliographic search

Period: Until April 2014

Databases: PubMed, Web of Science
“benzene AND children AND respiratory”

N=73

Selected from references
(N=1)

Excluded*
(N=60)

*Inclusion criteria:

Epidemiological studies, with individual data, focused on:

- * Respiratory health outcomes
- * Benzene exposure

RESULTS

**Selected
N=14**

Study Design:

- N=6 → Case control
- N=4 → Panel study/cohort
- N=4 → Cross-sectional

Limitations:

- High heterogeneity according to:
- Study design, and ages
 - Methods of exposure and health assessment

BENZENE INDOOR * (N=5)

	Levels (µg/m ³)	Age	Association
Rive, 2013	2.4	13-14 y	Asthma symptoms +
Gordian, 2010	9.3	0-19 y	Severe asthma +
Hulin, 2010	1.8	10-14 y	Asthma N.S.
Rumchev, 2004	Cases 24.8 Controls 11.8	6 m to 3 y	Asthma +
Diez, 2000	Smokers 6.1 Non-sm. 4.7	6 w	Infections +

* Median

** Mean (T2: tertile 2)

** Geometric mean

Age: y: years; m: months; w: weeks

Associations: only significant are showed

BENZENE OUTDOOR ** (N=6)

	Levels (µg/m ³)	Age	Association
Zora, 2013	1.5	6-14 y	ACQ +
Aguilera, 2013	Prenatal 1.6	12-18 m	Infections +
Penard-Morant, 2010	3.3	9-11 y	Asma +
Delfino, 2003	5.7	10-16 y	Asma +
Nicolai, 2003	T2: 5.3-7.3	5-11 y	Asthma symptoms +
Hirsch, 1999	4	5-11 y	Asthma symptoms +

PERSONAL EXPOSURE** (N=3)

	Levels (µg/m ³)	Age	Association
Smargiassi, 2014	2.8	7-12 y	LF N.S.
Martins, 2012	Visit 1: 2.9	6-8 y	LF +
	Visit 2: 1.0		
	Visit 3: 10.7		
	Visit 4: 1.6		
Hwang, 2011***	Personal: 2.5	8-13 y	Asthma N.S.

Benzene levels

0-1.7 µg/m ³
1.7-5 µg/m ³
>5 µg/m ³

Boundary value in legislation: 5 µg/m³
WHO guideline: 1.7 µg/m³
(lifetime risk of leukemia > 1/100 000)

GRAPHICAL ABSTRACT

“Indoor and outdoor benzene exposure and respiratory health in 1-year-old children from INMA cohort in Valencia”

METHODS:

Population: 1-year-old children from INMA-Valencia (N=352)

1. Benzene exposure levels



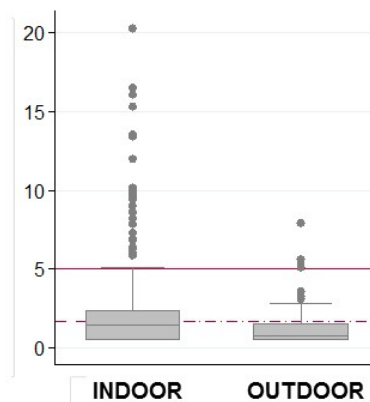
2. Respiratory health

Has your child suffered ... since birth?

- Yes - Persistent cough
- Yes - Low respiratory tract infections (LRTI)
- No - Wheezing episodes

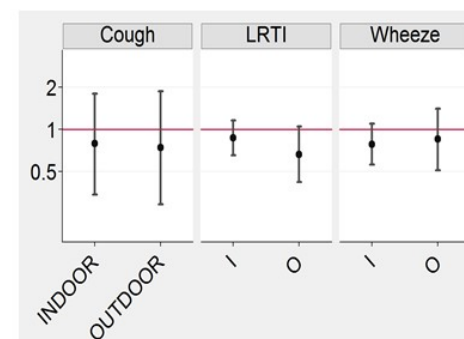
RESULTS:

1. Benzene exposure levels ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)



- Boundary value in legislation: $5 \mu\text{g}/\text{m}^3$
- - - WHO guideline: $1.7 \mu\text{g}/\text{m}^3$
(lifetime risk of leukemia above 1/100 000)

2. Respiratory health associations (Adjusted OR [CI95%])



Adjusted for:

- Risk factors for respiratory health
- Confounding variables for exposure

GRAPHICAL ABSTRACT

“NO₂ exposure and respiratory health, asthma and allergies in 4-years-old children from 4 INMA cohorts”

METHODS:

Population: 4-years-old children from 4 INMA cohorts (N=1862)

1. NO₂ exposure levels (µg/m³)

Study period	Cohort, year	N campaigns (duration)	Monitoring sites	Sampler type	Exposure assignment (model)
Pregnancy	Val, 2004-2005	4	93	NO ₂ : Radiello	Residential estimations (LUR)
	Sab, 2005-2006	4	57		
	Ast, 2005	2	67		
	Gip, 2007	2	85		
(7 days)					
4 years	Val, 2009	3	98	NO ₂ : Palmes	Residential estimations (LUR)
	Gip, 2011	2	95	NO ₂ : Radiello	
(7 and 14 days, respectiv.)					

2. Respiratory health

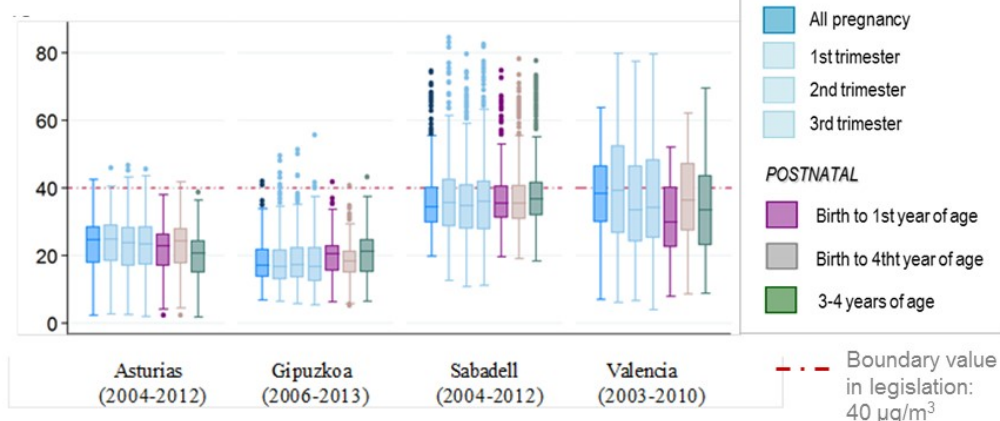


- | | | |
|---------------------|----------------------|----------------|
| 1. Asthma current | 5. Chestiness | 9. Otitis |
| 2. Asthma diagnosis | 6. Persistent cough | 10. LRTI |
| 3. Wheeze | 7. Allergic rhinitis | 11. Pneumonia |
| 4. Severe wheeze | 8. Atopic eczema | 12. Bronchitis |

3. Sensitivity analyses restricting population to less vulnerable children and children with best exposure assessment during pregnancy (>15 hours at home)

RESULTS:

1. NO₂ exposure levels (µg/m³)



2. Respiratory health associations meta-analysed

3. Sensitivity analyses

- * Consistent in all sensitivity analyses
- ** Not consistent in all sensitivity analyses

Outcome/Exposure	OR Comb	IC comb 95%	I2
* Pnumonia			
1st trimester	1,019	1,001, 1,038	22
** Bronchitis			
All pregnancy	0,980	0,965, 0,995	0
2nd trimester	0,984	0,973, 0,996	0
All postnatal	0,979	0,962, 0,996	0
1st year	0,980	0,966, 0,996	0
4th year	0,982	0,968, 0,998	3

ÍNDICE

PRÓLOGO	I
RESUMEN	V
ABSTRACT.....	XI
GRAPHICAL ABSTRACTS.....	XVII
ÍNDICE.....	XXI
ÍNDICE DE FIGURAS.....	XXV
ÍNDICE DE TABLAS.....	XXVII
GLOSARIO ACRÓNIMOS	XXIX
1. INTRODUCCIÓN.....	1
1.1. MEDIO AMBIENTE Y SALUD	1
1.2. CONTAMINACIÓN ATMOSFÉRICA, UN PROBLEMA DE SALUD PÚBLICA.....	9
1.2.1. Contaminación atmosférica	9
1.2.2. Rutas de exposición, toxicidad y mecanismos de acción	16
1.2.3. Marco normativo en materia de calidad del aire.....	23
1.2.4. Impacto en salud de la contaminación atmosférica.....	25
1.2.5. Metodologías para evaluación de exposición a contaminación atmosférica	30
1.3. SALUD RESPIRATORIA INFANTIL Y CALIDAD DEL AIRE	35
1.3.1. Enfermedades respiratorias y alergias en la infancia	35
1.3.2. Origen fetal de las enfermedades respiratorias	41
1.3.3. Etapas de desarrollo del sistema respiratorio e inmunitario	44
1.3.4. Vulnerabilidad infantil a la contaminación atmosférica	48
1.3.5. Metodologías para la evaluación de la salud respiratoria infantil.....	50
1.3.6. Efectos de la contaminación atmosférica sobre salud respiratoria infantil..	54
1.4. EL PROYECTO INMA	57
1.5. JUSTIFICACIÓN	67
2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	71
2.1 HIPÓTESIS	71
2.2 OBJETIVOS.....	72

3. METODOLOGÍA	75
3.1. REVISIÓN SISTEMÁTICA SOBRE BENCENO Y SALUD RESPIRATORIA INFANTIL	75
3.2. EXPOSICIÓN A BENCENO EN VIVIENDAS Y SALUD RESPIRATORIA AL AÑO	79
3.3. EXPOSICIÓN A NO ₂ AMBIENTAL Y SALUD RESPIRATORIA HASTA LOS 4 AÑOS	95
4. RESULTADOS	111
4.1. REVISIÓN SISTEMÁTICA: BENCENO Y SALUD RESPIRATORIA INFANTIL	111
4.2. EXPOSICIÓN A BENCENO EN VIVIENDAS Y SALUD RESPIRATORIA AL AÑO	133
4.3. EXPOSICIÓN A NO ₂ AMBIENTAL Y SALUD RESPIRATORIA A LOS 4 AÑOS	145
5. DISCUSIÓN	173
5.1. PRINCIPALES HALLAZGOS.....	173
5.2. CONTRIBUCIÓN CIENTÍFICA DE ESTE TRABAJO.....	175
5.3. FORTALEZAS Y LIMITACIONES	198
5.4. RELEVANCIA EN SALUD PÚBLICA Y POLÍTICAS AMBIENTALES	205
6. CONCLUSIONES	207
6. CONCLUSIONS	209
7. FUTURAS LINEAS DE INVESTIGACIÓN	211
8. REFERENCIAS	215

ANEXOS

ANEXO I. Research article “Benzene exposure and respiratory health in children: a systematic review of epidemiologic evidences”	233
ANEXO II. Research article “Infants’ indoor and outdoor residential exposure to benzene and respiratory health in a Spanish cohort”	249
ANEXO III Listado de COV más habituales por familias.....	261
ANEXO IV. Consentimiento informado	265
ANEXO V. Cuestionarios INMA.....	277
ANEXO VI. Metodología INMA para la estimación de la exposición a NO ₂	289
ANEXO VII. Tablas y figuras anexas del estudio “exposición temprana a NO ₂ y salud respiratoria a los 4 años de edad”	301

Índice de Figuras

Figura 1. Causas de mortalidad a nivel mundial en las que las exposiciones ambientales contribuyen en mayor medida según la OMS	7
Figura 2. Objetivos de desarrollo sostenible (ODS) en función de su relación con factores de riesgo ambientales	8
Figura 3. Ciclo fotoquímico del Nitrógeno en la atmósfera.	12
Figura 4. Estructura química del benceno.	12
Figura 5. Estructura química del dióxido de nitrógeno.	13
Figura 6. Relación entre concentraciones medias anuales de óxidos de nitrógeno (NO _x) y dióxido de nitrógeno (NO ₂)	14
Figura 7. Rutas metabólicas del benceno y metabolitos generados.	18
Figura 8. Vías fisiopatológicas sobre las que pueden actuar las partículas (PM) en el organismo y provocar la morbilidad cardiopulmonar	20
Figura 9. Representación de la relación entre la exposición a contaminantes atmosférico derivados del tráfico, el estrés oxidativo y la inflamación.	21
Figura 10. Evolución del porcentaje de población urbana europea expuesta a niveles de contaminación atmosférica que sobrepasan los Valores Guía recomendados por la OMS (2000-2014).	26
Figura 11. Concentraciones medias anuales de benceno (A) y NO ₂ (B) en 2014 en las estaciones de calidad del aire europeas con al menos 50% de datos válidos (µg/m ³).	29
Figura 12. Métodos para la evaluación de la exposición a contaminación atmosférica.	31
Figura 13. Mecanismos de las reacciones alérgica	38
Figura 14. Factores de riesgo tempranos asociados al asma y problemas respiratorios en la infancia.	43
Figura 15. Diagrama representando las diferentes etapas de desarrollo pulmonar en humanos: embrionaria, pseudoglandular, canicular, sacular, alveolar y crecimiento postnata	45
Figura 16. Mapa de localización de las áreas de estudio de las 7 cohortes del Proyecto INMA.	58
Figura 17. Períodos de seguimiento en las cohortes de novo INMA.	61
Figura 18. Evaluación de la exposición a contaminación atmosférica en el Proyecto INMA	63
Figura 19. Evaluación de la salud respiratoria, alergias y asma en el Proyecto INMA	65
Figura 20. Seguimiento de la cohorte INMA-Valencia desde el nacimiento hasta la visita de los 12 meses de edad de los niños y niñas, así como la submuestra seleccionada para la medida de la exposición a contaminantes atmosféricos en las viviendas.	80
Figura 21. Captadores pasivos utilizados para el muestreo de la exposición a contaminación atmosférica al año de edad en la cohorte de Valencia	81
Figura 22. Ubicación de los domicilios de la submuestra de niños y niñas de 1 año de edad de la cohorte INMA de Valencia para los que se midió la contaminación atmosférica en las viviendas en el año 2006-2007 (N=360).	82

Figura 23. Diseño del enrejado de puntos de muestreo (nodos) para la para la medida de los niveles ambientales de NO ₂ y BTEX en cada una de las 4 cohortes de novo INMA: Valencia, Sabadell, Asturias, Gipuzkoa _____	97
Figura 24. Captadores pasivos utilizados para el muestreo de la exposición a contaminación atmosférica. En período prenatal (embarazo) en todas las cohortes y postnatal (4 años de edad) en Gipuzkoa _____	99
Figura 25. Diagrama Prisma sobre la estrategia de búsqueda bibliográfica. _____	113
Figura 26. Niveles de benceno ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) en los estudios revisados. A) Niveles en aire interior, expresados como mediana (rango). B) Niveles de benceno exterior y C) exposición personal a benceno, expresados como media (DE). _____	132
Figura 27. Niveles de exposición a benceno medidos en el interior y en el exterior de las viviendas al año de edad de los participantes. _____	135
Figura 28. Representación gráfica del logaritmo de los niveles de benceno [$\ln(\mu\text{g}/\text{m}^3)$] medidos en las viviendas y desestacionalizados según la variable tendencia. _____	144
Figura 29. Niveles de exposición a NO ₂ ambiental estimado para las coordenadas de las viviendas a los 4 años de edad de los participantes. _____	151
Figura 30. Asociaciones entre la exposición a NO ₂ estimada en las residencias para todo el embarazo y todo el postnatal (desde el nacimiento a los 4 años de edad), y la salud respiratoria a los 4 años de edad. _____	161
Figura 31. Análisis de sensibilidad de la relación entre NO ₂ prenatal y asma y problemas relacionados restringiendo la población. _____	162
Figura 32. Análisis de sensibilidad de la relación entre NO ₂ postnatal y asma y problemas relacionados restringiendo la población. _____	162
Figura 33. Análisis de sensibilidad de la relación entre NO ₂ prenatal y pecho cargado, tos, rinitis y eczema a los 4 años de edad, restringiendo la población. _____	163
Figura 34. Análisis de sensibilidad de la relación entre NO ₂ postnatal y pecho cargado, tos, rinitis y eczema , restringiendo la población. _____	163
Figura 35. Análisis de sensibilidad de la relación entre NO ₂ prenatal e infecciones, restringiendo la población. _____	164
Figura 36. Análisis de sensibilidad de la relación entre NO ₂ postnatal e infecciones, restringiendo la población. _____	164
Figura 37. Forma de la relación entre el indicador de exposición a NO ₂ durante todo el embarazo y asma y problemas relacionados. _____	166
Figura 38. Forma de la relación entre el indicador de exposición a NO ₂ durante todo el embarazo y pecho cargado, tos persistente, rinitis alérgica y eczema atópico. _____	167
Figura 39. Forma de la relación entre el indicador de exposición a NO ₂ durante todo el embarazo y pecho infecciones. _____	168

Índice de Tablas

Tabla 1. Principales fuentes de emisión de NO ₂ y benceno en el ambiente exterior y en el interior de edificios. _____	15
Tabla 2. Valores límite de calidad del aire para los principales contaminantes atmosféricos en la Unión Europea para la protección de la salud humana y valores guía de la Organización Mundial de la Salud. _____	24
Tabla 3. Porcentaje de población urbana europea (EU-28) expuesta a niveles de contaminación atmosférica que sobrepasan los niveles de referencia en el año 2014. _____	26
Tabla 4. Métodos indirectos de evaluación de la exposición a contaminación atmosférica _____	34
Tabla 5. Diagnóstico diferencial de problemas respiratorio en los niños que presentan sibilancias. ____	40
Tabla 6. Medidas directas o indirectas de salud respiratoria. _____	53
Tabla 7. Características de la evaluación de la exposición al año de edad la cohorte INMA de Valencia. _____	83
Tabla 8. Indicadores de exposición a benceno al año de edad la cohorte INMA de Valencia utilizados en el presente estudio. _____	83
Tabla 9. Tamaños poblacionales al nacimiento, en la visita de los 4 años de edad y según disponibilidad de información sobre indicadores de exposición a NO ₂ en las 4 cohortes de novo INMA _____	95
Tabla 10. Indicadores de exposición a NO ₂ en el periodo prenatal y hasta los 4 años de edad en las 4 cohortes de novo INMA. _____	96
Tabla 11. Características de la evaluación de la exposición en el Proyecto INMA: Medida de los niveles ambientales y asignación de la exposición. _____	98
Tabla 12. Características básicas de los modelos Land Use Regression (LUR) utilizados para la modelización espacial de los niveles de NO ₂ en el Proyecto INMA. _____	100
Tabla 13. Descripción de las variables respuesta relativas a salud respiratoria, asma y alergia a los 4 años de edad utilizadas en este estudio. _____	103
Tabla 13. Descripción de las variables respuesta relativas a salud respiratoria, asma y alergia a los 4 años de edad utilizadas en este estudio. _____	104
Tabla 13. Descripción de las variables respuesta relativas a salud respiratoria, asma y alergia a los 4 años de edad utilizadas en este estudio. _____	105
Tabla 14. Variables de ajuste consideradas en el estudio de la asociación entre exposición a contaminación atmosférica hasta los 4 años de edad y la salud respiratoria y alérgica a los 4 años de edad en niños/as d la cohorte INMA de Valencia. _____	106
Tabla 15. Resumen del proceso de búsqueda bibliográfica y resultados (número de artículos resultantes de la búsqueda) _____	112
Tabla 16. Resumen de resultados de los estudios que evalúan la relación entre exposición en el ambiente interior de las casas y salud respiratoria en la infancia. _____	124
Tabla 17. Resumen de resultados de los estudios que evalúan la relación entre exposición en ambientes exteriores y salud respiratoria en la infancia. _____	126
Tabla 18. Resumen de resultados de los estudios que evalúan la relación entre exposición personal a benceno y salud respiratoria en la infancia. _____	130
Tabla 19. Estadísticos descriptivos de la población de la cohorte INMA en Valencia (n=706) y los participantes en el presente estudio (n=352). _____	134
Tabla 20. Niveles de exposición a benceno e medidos al año de edad de los niños/niñas en el interior y el exterior de las viviendas (µg/m ³). _____	135

Tabla 21. Correlaciones bivariadas entre los niveles de exposición a benceno y NO ₂ .	136
Tabla 22. Niveles de exposición a benceno en el interior y en el exterior de las casas durante el primer año de vida en la cohorte INMA de Valencia (año 2006-2007), según la estación de muestreo y el tipo de zona (expresado en µg/m ³). Se presentan también la razón interior/exterior (Razón I/E)	137
Tabla 23. Factores asociados a la exposición a benceno en el interior y el exterior de las viviendas al año de edad de los niños.	139
Tabla 24. Factores de riesgo de padecer problemas respiratorios estudiados (IRVB, pitos y tos persistente) en la población de estudio (n=352).	141
Tabla 25. Asociaciones crudas y ajustadas entre los niveles de exposición a benceno (medidos en el interior y en el exterior de las casas) y los problemas respiratorios durante el primer año de vida en niños de la cohorte INMA-Valencia (2006-2007) para un aumento en una unidad del logaritmo neperiano de benceno postnatal.	142
Tabla 26. Covariables que entraron en los modelos de acuerdo con los criterios estadísticos establecidos.	143
Tabla 27. Asociaciones entre los niveles de benceno y salud respiratoria: análisis principales considerando los niveles de benceno en el interior y en el exterior y análisis con benceno desestacionalizado ln(µg/m ³).	143
Tabla 28. Representatividad de la población: características de la muestra total frente a las de la submuestra considerada en este estudio	146
Tabla 29. Descriptivo de la población de estudio, por cohorte.	148
Tabla 30. Descriptivo de la exposición a NO ₂ prenatal (durante todo el embarazo) y postnatal (desde el nacimiento a los 4 años de edad)	152
Tabla 31. Correlaciones bivariadas entre los niveles de exposición a NO ₂ en los diferentes periodos.	155
Tabla 32. Resultados de los meta-análisis de las asociaciones entre los indicadores de exposición a NO ₂ en todos los períodos y el asma o los síntomas relacionados a los 4 años de edad.	158
Tabla 33. Resultados de los meta-análisis de las asociaciones entre los indicadores de exposición a NO ₂ en todos los períodos y el pecho cargado, tos, rinitis alérgica y eczema atópico a los 4 años de edad.	159
Tabla 34. Resultados de los meta-análisis de las asociaciones entre los indicadores de exposición a NO ₂ en todos los períodos y el pecho cargado, tos, rinitis alérgica y eczema atópico a los 4 años de edad.	160
Tabla 35. Interacciones para algunas de las variables modificadoras de la relación exposición a NO ₂ prenatal y salud testadas en este estudio	170
Tabla 36. Interacciones para algunas de las variables modificadoras de la relación exposición a NO ₂ postnatal y salud testadas en este estudio	171
Tabla 37. Resumen de resultados de los nuevos estudios publicados tras la revisión sistemática de exposición a benceno y salud respiratoria en niños (Abril de 2017).	180
Tabla 38. Revisiones sistemáticas recientes encontradas en la literatura sobre exposición a contaminación atmosférica y asma y alergias en la infancia.	193
Tabla 39. Revisiones sistemáticas recientes encontradas en la literatura sobre exposición a contaminación atmosférica y problemas respiratorios en la infancia	194

GLOSARIO ACRÓNIMOS

ACQ	<i>Asthma Control Questionnaire</i>
AMICS	<i>Asthma Multicenter Infants Cohorts Study</i>
ATSDR	<i>Agency for Toxic Substances and Disease Registry</i>
AVAD	Años de vida perdidos ajustados por discapacidad (en inglés, <i>disability adjusted life years o DALY</i>)
AST	Cohorte INMA en Asturias
BOE	Boletín Oficial del Estado
BTEX	Acónimo habitualmente usado para referirse a la suma de los siguientes compuestos orgánicos volátiles: benceno, tolueno, etilbenceno y xileno.
CE	Comisión Europea
CEAM	Centro de Estudios Ambientales del Mediterráneo
CHS	Estudio de cohortes americano, California. En inglés, <i>Children's Health Study</i> .
CO	Monóxido de carbono
CO₂	Dióxido de carbono
COV	Compuestos orgánicos volátiles
DOHaD	Hipótesis del origen fetal de las enfermedades (del inglés, <i>the Developmental Origins of Health and Disease</i>).
EEA	Agencia Europea del Medio Ambiente (del inglés, <i>European Environment Agency</i>)
FVC	Capacidad pulmonar forzada (del inglés, <i>forced vital capacity</i>). Se suele expresar en L/s.
FEV1	Volumen forzado expiratorio durante el primer segundo (por sus siglas en inglés, <i>Forced expiratory volume in 1 second</i>). Se suele expresar en L ó mL
GAM	Modelos aditivos generalizados (del inglés, <i>generalized additive models</i>)
GIP	Cohorte INMA en Gipuzkoa
HAT	Humo ambiental de tabaco
HEI	<i>Health Effects Institute</i>
HPA	Hidrocarburos policíclicos aromáticos
HSDB	<i>Hazardous Substances Data Bank</i>
IA	<i>Incidencia acumulada</i>
IARC	Agencia de la OMS especializada en investigación sobre el cáncer (del inglés, <i>International Agency for Research on Cancer</i>)
IC(95%)	Intervalo de confianza al 95%.
IgE	Inmunoglobulina E
IRVB	Infecciones respiratorias de vías bajas
IMC	Índice de masa corporal

INMA	Proyecto Infancia y Medio Ambiente
IRVB	Infecciones respiratorias de vías bajas
ISAAC	<i>International Study of Asthma and Allergies in Childhood</i>
ISTAS	Instituto Sindical del Trabajo, Ambiente y Salud. Fundación autónoma de carácter técnico-sindical promovida por Comisiones Obreras (CCOO)
LUR	Modelos de regresión por usos de suelo (del inglés, <i>Land Use Regression</i>)
MeDALL	Proyecto europeo <i>Mechanisms of the Development of Allergies</i> (FP7)
NO₂	Dióxido de nitrógeno
NO_x	Óxidos de nitrógeno
O₃	Ozono, en esta tesis se hace referencia al ozono en la troposfera
ODS	Objetivos de Desarrollo Sostenible, fijados en la Agenda para el año 2030 de Naciones Unidas
OMS	Organización Mundial de la Salud, es la autoridad directiva y coordinadora de la acción sanitaria en el sistema de las Naciones Unidas.
OR	<i>Odds ratio</i>
PM	Material particulado (del inglés, <i>particulate matter</i>), también denominado material en suspensión.
PM_{2,5}	Partículas finas de un diámetro inferior a 2,5 µm
RVVCCA	Red Valenciana de Vigilancia y Control de la Calidad del Aire
SAB	Cohorte INMA en Sabadell
SIG	Sistemas de Información Geográfica
SO₂	Dióxido de azufre
SO_x	Óxidos de azufre
UE	Unión Europea
UFP	Partículas ultrafinas (del inglés, <i>Ultrafine particles</i>), de diámetro inferior a 0,1 µm.
USEPA	Agencia de Protección Ambiental de Estados Unidos (del inglés, <i>United States Environmental Protection Agency</i>)
VAL	Cohorte INMA en Valencia
VL	Valor Límite de un contaminante en el aire ambiente para asegurar la protección de la salud humana. Lo establece la Directiva Europea 2008/50/CE, relativa a la calidad del aire ambiente y a una atmósfera más limpia en Europa. Los valores límite son niveles de inmisión de un contaminante que no deben sobrepasarse en un período determinado. En este trabajo de tesis se hará referencia a los valores límite anuales (niveles horarios registrados en las estaciones de medida de calidad del aire y promediados para un año) de benceno y NO ₂ principalmente.
VG	Valor Guía de un contaminante (niveles medios anuales en el ambiente) que no se deben sobrepasar según la OMS
WHO	Organización Mundial de la Salud . (del inglés, <i>World Health Organization</i> . Referido así cuando se citan informes oficiales en lengua inglesa).

Glorario de términos foráneos

Generalized additive models: Modelos lineales generalizados en los que el predictor lineal es definido por una suma de funciones suavizadas.

Kriging: modelo de interpolación espacial, usado para la estimación espacial de niveles de contaminación atmosférica derivada del tráfico.

Land Use Regression: modelos de regresión por usos de suelo, usados para la estimación espacial de niveles de contaminación atmosférica derivada del tráfico. Requiere información de SIG como usos de suelo, tráfico, entre otros.

MEDLINE: Es la base de datos bibliográfica del National Library of Medicine (NLM) estadounidense. Contiene más de 23 millones de referencias a publicaciones científicas en ciencias de la vida y biomédicas. Es la fuente primaria de PubMed.

<https://www.nlm.nih.gov/bsd/pmresources.html>

Spline: función polinómica a trozos (normalmente de grado 3) que pasa por un conjunto de k puntos de control y que en dichos puntos verifica las condiciones necesarias para garantizar un ensamblaje suave. Natural spline, tipo concreto de spline que resulta al añadir condiciones de rigidez en los extremos (linealidad).

PubMed: Base de datos bibliográfica libre desarrollada por el *National Center for Biotechnology Information (NCBI)* del *National Institute of Health (NIH)* estadounidense. Comprende alrededor de 26 millones de citas biomédicas incluídas en MEDLINE, revistas en ciencias de la vida y libros on-line.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>

Web of Science: Es una plataforma on-line que provee información científica bajo suscripción. Ofrece acceso a múltiples bases de datos bibliográficas científicas y servicios de citación indexada, entre otros. Anteriormente conocido con el nombre de *Web of Knowledge* y desarrollada por el *Institute for Scientific Information (ISI)*. En la actualidad es mantenido por la empresa *Clarivate Analytics-Thomson Reuters*.

https://apps.webofknowledge.com/WOS_GeneralSearch_input.do?product=WOS&search_mode=GeneralSearch&SID=Z1IdSYLAbv6fl3omHbX&preferencesSaved=

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Medio ambiente y salud

La historia de la epidemiología ambiental, la disciplina que estudia la relación entre el medio ambiente y la salud de la población (Porta, 2014), tiene sus orígenes más de 2000 años atrás. Ya en la Antigua Grecia se percibieron conexiones entre el ambiente circundante y el estado de salud de la población. Fue el griego Hipócrates (400 d.C.), considerado el padre de la medicina, el primero en describirlo en su tratado denominado “*Sobre los aires, las aguas y los lugares*” (Buck et al., 1988; Saracci, 2001).

En el siglo XVIII un cirujano londinense, Sir Percival Pott, observó una aparente relación entre la exposición a hollín y el cáncer testicular, debido a la alta incidencia de este cáncer entre los deshollinadores, por lo que lo denominó el “cáncer del deshollinador” (Friis, 2012). Si bien, no es hasta el siglo XIX con el estudio de John Snow sobre los brotes de cólera de entre 1832 y 1854 en Londres, que se realiza el primer estudio epidemiológico como tal (Buck et al., 1988; Friis, 2012). Los primeros dos brotes de cólera más importantes en Londres se produjeron en los años 1832 y 1848, respectivamente.

“Environmental epidemiology: A branch or subspecialty of epidemiology that uses epidemiological principles, reasoning, and methods to study and control the health effects on populations of physical, chemical, and biological processes and agents external to the human body (e.g., climate change, air pollution, dietary pollutants, urbanization, energy production and combustion). Recognition of health hazards posed by large-scale environmental and ecological changes added extra dimensions to the field”

Dictionari of epidemiology - 6th edition (Porta, 2014)

Sobre los aires, aguas y lugares

Extracto del volumen II del Corpus Hippocraticum
(Hipócrates, 460-377 a.C.)

Quien desee estudiar correctamente la ciencia de la medicina deberá proceder de la siguiente manera:

*Primero, deberá considerar qué efectos puede producir cada **estación del año**, puesto que no son todas iguales, sino que difieren ampliamente tanto en sí mismas como en sus cambios. El siguiente punto se refiere a los **vientos cálidos y a los fríos**, especialmente a los universales, pero también a aquellos que le son peculiares a cada región en particular. Deberá también considerar las propiedades de las aguas, pues tal como estas difieren en sabor y peso, también las propiedades de cada una difieren gradualmente de las de cualquier otra. Por lo tanto, al arribar a un pueblo que le es desconocido, el médico deberá examinar **la posición** del mismo con respecto a los vientos y a las salidas del sol, pues un aspecto norte, un aspecto sur, uno del oriente y uno de occidente tienen cada uno su propio carácter individual. Deberá considerar con el mayor cuidado todas estas cosas y también a donde tienen que ir los nativos para buscar **agua**, si usan aguas pantanosas, suaves, o si son duras y vienen de lugares altos y rocosos o son salobres y ásperas. También el **suelo**, si es llano y seco, o boscoso y de aguas abundantes. Asimismo, el **modo de vida** que les place a sus habitantes, si son grandes bebedores y comen en exceso y se mantienen inactivos, o si son atléticos, industriosos y se alimentan bien, bebiendo poco.*

El desafío de la epidemiología: Problemas y lecturas seleccionadas
(Buck, Llopis, Nájera y Terris para la OPS/OMS, 1988)

John Snow realizó un trabajo concienzudo de trabajo de campo y observación de los casos de esta enfermedad. En el año 1849 publicó al descripción detallada de la enfermedad, los síntomas, la posible vía de comunicación y el período de incubación del cólera en un informe denominado “*Sobre el modo de comunicación del cólera*” (Buck et al., 1988; Saracci, 2001). Tras el posterior brote de 1854, Snow fue el primero en realizar un estudio ecológico cuantitativo, conectando los casos de enfermedad de cólera con un pozo de agua (foco infeccioso) a través de mapeado. Logró comprobar que el origen de la enfermedad estaba en el agua de un pozo situado cerca de Golden Square de Londres (actualmente

la zona del Soho), debido al elevado número de casos de cólera cerca de este pozo y a que todos los enfermos habían bebido de esta agua. Concluyó que debía haber algún tipo de contaminación en el agua que provocara esta enfermedad, dos décadas antes de que se aceptara la teoría microbiológica de los gérmenes y se observaran microorganismos infecciosos (Pasteur y Koch). Se enfrentó al problema del cólera por medio del saneamiento (clausuró el pozo que se suponía contaminado, y las muertes por cólera disminuyeron en esa zona a partir de entonces) (Baker y Nieuwenhuijsen, 2008; Buck et al., 1988).

El cólera cerca de Golden Square

Extracto de los estudios de Snow sobre el cólera

Examinando el área, encontré que casi todas las muertes habían ocurrido en las casas cercanas al pozo de la calle Broad, y que solo 10 muertes habían ocurrido en casas más cercanas a los pozos de otras calles. En cinco de estos casos, los familiares del fallecido me informaron que siempre acarreaban agua del pozo de la calle Broad, ya que así lo preferían [...]. Otros tres de estos casos fueron niños que asistían a una escuela cercana al pozo mencionado, en dos de ellos se confirmó que tomaron de esta agua y los padres del tercero pensaron que su hijo también las tomó. Las otras dos muertes ocurridas en el distrito lejano del pozo mencionado, representan la mortalidad por cólera ocurrida antes de que el brote se iniciara.[...]

Como ya habían ocurrido algunas muertes por cólera no muy lejos del pozo antes que apareciera el brote, es posible que las evacuaciones de estos enfermos contaminaran el agua [...]. Algo muy importante con respecto al agua de este pozo, fue que casi todos quienes la bebían creían que estaba pura [...] A raíz de esta epidemia debemos concluir que la cantidad de materia mórbida necesaria para producir el cólera es inconcebiblemente pequeña y que los pozos de bombeo superficiales de una localidad no pueden ser desechados como sospechosos de un brote. [...] Lo más probable es que el agua del pozo se contaminó con las evacuaciones de los enfermos de cólera y se produjo así la terrible epidemia [...]; no hay otra circunstancia que explique más ampliamente lo sucedido, aun cuando puedan adoptarse varias hipótesis sobre la naturaleza y causas de la enfermedad...

El desafío de la epidemiología: Problemas y lecturas seleccionadas
(Buck, Llopis, Nájera y Terris para la OPS/OMS, 1988)

A mediados del siglo XX, en plena era industrial, se produce un episodio de contaminación atmosférica extrema en Londres (diciembre de 1952) que fue conocido como el ‘gran smog’ y fue seguramente el primer estudio epidemiológico ambiental sobre los efectos de la contaminación atmosférica en la salud. El término “*smog*” resulta de la combinación entre la palabra “*smoke*” (humo) y “*fog*” (niebla) y es bastante indicativo del tipo de niebla densa que se forma en Londres en los días de altos niveles de contaminación y la inversión térmica atmosférica que impide la dispersión de contaminantes en el aire. Este fenómeno meteorológico y de contaminación ocurre típicamente en invierno.

Durante los días 5 al 12 de diciembre en Londres los niveles de contaminación por dióxido de azufre (SO₂) y partículas, derivadas de la quema de combustibles fósiles como el carbón, aumentaron hasta 7-8 mg/m³ (superando entre 12 y 19 veces los valores límite establecidos en la actualidad por la Unión Europea o la OMS). De hecho, en las fotos tomadas durante el episodio se puede observar como la visibilidad no superaba el metro de profundidad. Incluso en el interior de los edificios la visibilidad era reducida, por lo que muchos edificios públicos cerraron sus puertas. Pero lo que resultó más preocupante fue que la demanda de camas hospitalarias sobrepasó en más de un 80% las capacidades de los hospitales y que la mortalidad experimentó un exceso en más de 3000 defunciones diarias durante el episodio (la tasa de mortalidad se multiplicó por 3). Además, las tasas de mortalidad no descendieron a niveles habituales previos al episodio de *smog* hasta varios meses después, debido a los efectos retardados de la contaminación atmosférica.

Este episodio no ha dejado de ser objeto de estudio en epidemiología ambiental por varios motivos: (1) fue un evento tan extremo que es considerado como un experimento natural, (2) ocurrió en una época relativamente reciente de la cual se disponen registros hospitalarios y, (3) en cuanto a morbilidad, se pueden realizar estudios retrospectivos contactando a la población que vivió en aquellos años y recogiendo información relevante mediante cuestionario. En estudios posteriores con información de registros, se ha estimado un mayor impacto en salud de este episodio (12000 muertes), debido a la mortalidad por los efectos crónicos de la contaminación atmosférica (Bell y Davis, 2001). Un artículo reciente ha evaluado el desarrollo de asma en la infancia (0-15 años) y la

edad adulta (mayores de 15 años) en población nacida entre 1945-1955 en la zona del episodio (y en zonas alejadas) como consecuencia de la exposición a estos niveles elevados de contaminantes (Bharadwaj et al., 2016). Se encontró que la exposición al ‘gran smog’ durante el primer año de vida aumentaba la probabilidad de padecer asma durante la infancia en un 20% de forma significativa, pero no de padecer asma en la edad adulta.

En las últimas décadas, otros desastres naturales destacados, derivados de las actividades humanas, han ido marcando la historia de la epidemiología ambiental: el desastre de la bahía de Minamata en 1956 (compuestos de metilmercurio vertidos desde la planta química ubicada en la bahía) (1956), el accidente de dioxinas en una industria de Seveso, Italia (1976), el accidente de Bhopal (metil isocianato) en India (1984), el accidente nuclear en Chernobyl (1986), la ola de calor debida a las altas temperaturas en Europa (2003) o accidente nuclear de Fukusima (2011) (Baker y Nieuwenhuijsen, 2008). Hoy en día, la disciplina de la epidemiología ambiental ha avanzado considerablemente en el desarrollo de métodos para analizar la relación entre el medio ambiente y la salud gracias al estudio de los incidentes anteriormente citados. Riesgos clásicos como el hacinamiento de personas en viviendas y ciudades y el mal estado de los alimentos han sido minimizados, al menos en los países desarrollados y, desde el siglo XX, la epidemiología ambiental se ha dedicado principalmente a desarrollar métodos para la evaluación de los riesgos modernos como la contaminación por compuestos orgánicos persistentes, contaminación atmosférica, ruido, lumínica o fuentes electromagnéticas así como el cambio climático (Ballester Díez et al., 2017).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) inició en el año 1990 la publicación de informes sobre carga mundial de enfermedad (*Global Burden of Disease - GBD*). En dichos informes se cuantifica la contribución de los distintos factores de riesgo, incluyendo los ambientales, a la mortalidad según distintas causas. Los informes GBD analizan tendencias mundiales y regionales de mortalidad y morbilidad a través de la estimación o cálculo del indicador “años de vida perdidos ajustados por discapacidad” (AVAD). Se calculan estimaciones para más

de 100 enfermedades (transmisibles y no transmisibles) para diversas regiones mundiales (África, América, Mediterráneo Este, Europa, Sudeste asiático, Pacífico oeste) (WHO, 2017). Las evidencias presentadas en estos informes sirven de base para la investigación biomédica, los decisores en salud, y para implicar a todas las políticas públicas en la protección de la salud humana. Recientemente la OMS ha publicado un informe sobre la prevención de enfermedades a través de ambientes saludables (Prüss-Ustün et al., 2016). Los resultados indican que el 23% de la mortalidad global puede ser atribuida a los riesgos ambientales. Se muestran desigualdades importantes entre países y entre grupos de población, debidos en especial a causas socioeconómicas y culturales. Por ejemplo, en la infancia dichas proporciones tendrían más peso, pudiendo alcanzar hasta un 26% de las defunciones totales en menores de 5 años, y siendo mucho mayor en los países en vías de desarrollo. En cuanto a los países desarrollados, el impacto en mortalidad atribuible a los riesgos ambientales se estima alrededor del 15%. Por otra parte, también se demuestra que la salud de la población en cada país podría mejorar de forma considerable tras reducir estos riesgos ambientales. Se estima que se podrían evitar hasta 12,5 millones de defunciones prematuras en todo el mundo con un ambiente más saludable (Prüss-Ustün et al., 2016).

Las enfermedades que contribuyen más a la carga de enfermedad por riesgos ambientales (en AVAD) son las enfermedades cardiovasculares, las enfermedades diarreicas y las infecciones de las vías respiratorias inferiores (Figura 1). En cuanto a los riesgos ambientales que producen mayor carga de mortalidad mundial son la contaminación del aire en el interior de los edificios y la contaminación ambiental en exteriores (conjuntamente causan alrededor de 7 millones de defunciones prematuras al año, un octavo de las defunciones globales) (WHO, 2014). El impacto de la primera se relaciona, especialmente, con el uso de combustibles fósiles para cocinar y calentar las casas, en general en países en desarrollo y entre familias de menor clase social donde se suelen usar fuentes de energía más contaminantes. La segunda se relaciona con las emisiones de los vehículos a motor, la industria y los edificios, y se considera ubicua ya que afecta a toda la población sin excepción.

Dada la relevante contribución de la contaminación atmosférica a la carga mundial de enfermedad, la OMS ha editado las *Guías de calidad del aire* desde el año 1987 (WHO, 1987, 2000, 2005a). En ellas se realizan recomendaciones sobre los niveles aceptables de calidad del aire cuya exposición por parte de la población no conviene superar para la protección de la salud humana.

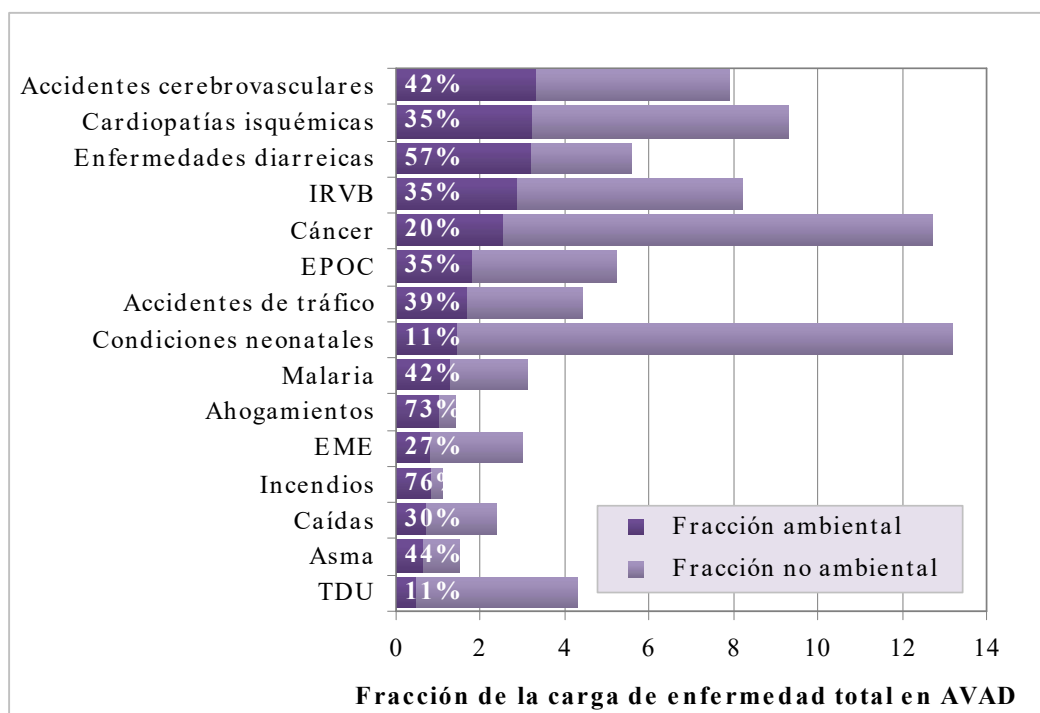


Figura 1. Causas de mortalidad a nivel mundial en las que las exposiciones ambientales contribuyen en mayor medida según la OMS.

Abreviaciones, por orden de aparición: IRVB: Infecciones respiratorias de vías bajas; EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica; EME: Enfermedades musculoesqueléticas; TDU: trastornos depresivos unipolares; AVAD: Años de vida ajustados por discapacidad

Fuente: Traducido de Prüss-Ustün et al., 2016.

La contaminación atmosférica se ha identificado como una prioridad en la Agenda 2030 para el Desarrollo Sostenible (Naciones Unidas, 2015). Concretamente, se ha especificado dentro del Objetivo de Desarrollo Sostenible (ODS) número 7 (ODS7), “asegurar un acceso universal a fuentes de energía sostenible, asequible y no contaminante”. La OMS es la encargada de supervisar los indicadores para evaluar la consecución de tres ODS: vida sana y bienestar (ODS 3), ciudades y comunidades

(ODS11) y energía sostenible y no contaminante (ODS7) (Prüss-Ustün et al., 2016). La importancia de la consecución de estos ODS para mejorar la relación entre el medio ambiente y la salud reside en que la mitad de ellos (9 de los 17) tienen una vinculación estrecha con el medio ambiente (Figura 2).

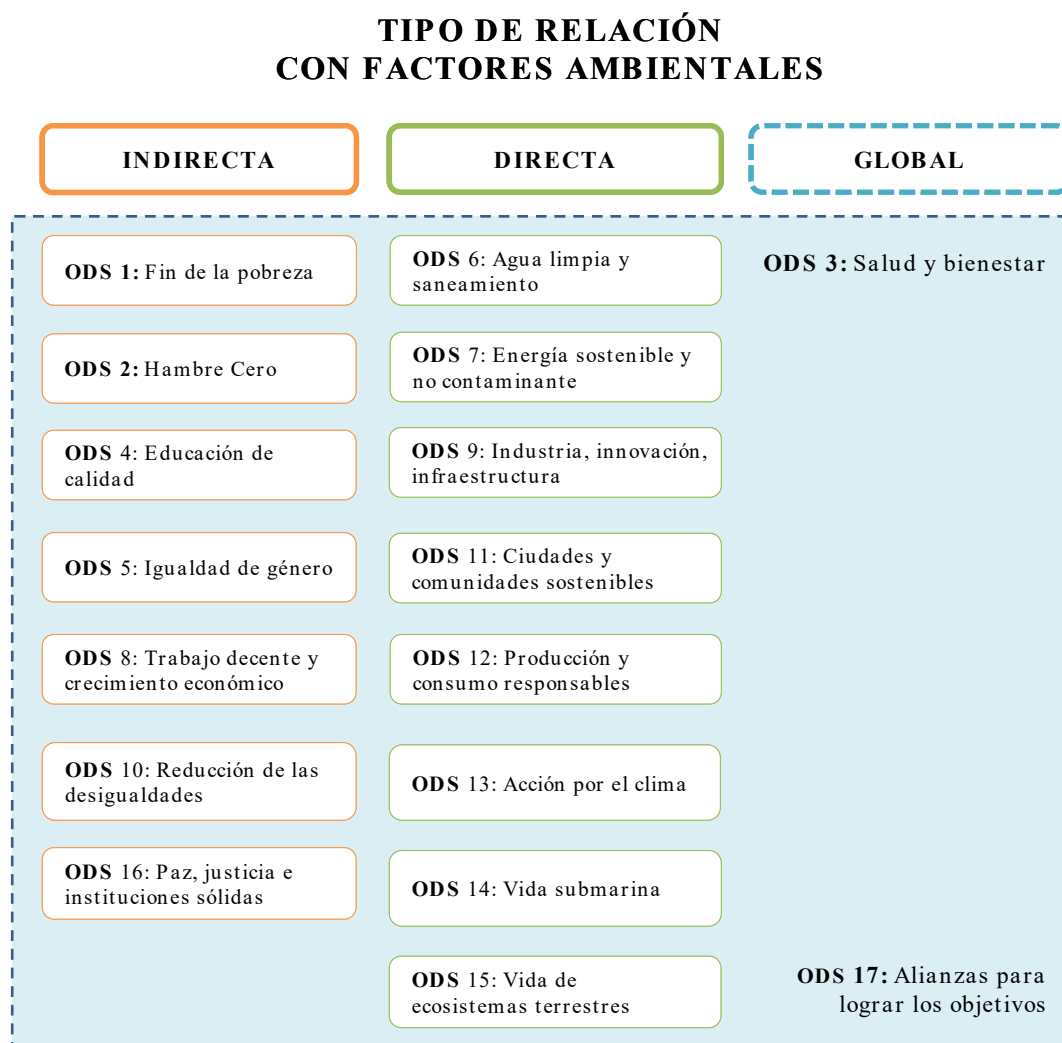


Figura 2. Objetivos de desarrollo sostenible (ODS) en función de su relación con factores de riesgo ambientales

Fuente: Elaboración propia a partir de los datos del informe de Naciones Unidas, 2015

1.2. Contaminación atmosférica, un problema de salud pública

1.2.1. *Contaminación atmosférica: definición, características químicas contaminantes y principales fuentes emisión*

El aire es un requisito básico para la vida, ya que permite a todos los organismos aerobios, en particular a los humanos, realizar una de las funciones vitales, la respiración. Sin embargo, existen sustancias presentes en la atmósfera que, una vez inhaladas, pueden resultar perjudiciales para la salud. Se define contaminación atmosférica como “la presencia en la atmósfera de materias, sustancias o formas de energía que impliquen molestia grave, riesgo o daño para la seguridad o la salud de las personas, el medio ambiente y demás bienes de cualquier naturaleza” (Ley 34/2007; BOE, 15 de Noviembre de 2007).

Los contaminantes atmosféricos pueden ser emitidos tanto por fuentes de origen antrópico como naturales. Algunos procesos naturales que emiten contaminantes a la atmósfera son los incendios forestales -emiten material particulado (PM) y compuestos orgánicos volátiles (COV), hidrocarburos policíclicos aromáticos (PAH) como el benzo(a)pireno, entre otros-, la erosión del suelo por parte del viento -levanta partículas de polvo, PM, que puede permanecer en suspensión durante un tiempo prolongado y puede ser inhalado-, o las erupciones volcánicas -emisión de dióxido de azufre (SO₂)-. Pero la principal fuente de emisión de los contaminantes atmosféricos son los procesos derivados de la quema de combustibles fósiles (transporte y en ambientes domésticos) y las actividades industriales (incluyendo incineradoras y vertederos). Los

contaminantes específicos para el tráfico son el material particulado, los COV y el dióxido de nitrógeno (ATSDR, 2007).

Distribución de los contaminantes atmosféricos

Los contaminantes atmosféricos son ubicuos y se distribuyen ampliamente en el entorno, especialmente los derivados de la quema de combustibles fósiles. Altitudinalmente y según las capas de la atmósfera, se pueden localizar tanto en la troposfera (10-17 km de altitud) como en la estratosfera (50 km de altitud). Si bien, los contaminantes atmosféricos que pueden afectar directamente a la salud humana son los troposféricos ya que son los que pueden ser potencialmente inhalados. Según los distintos ambientes en que habitualmente se mueven las personas, los contaminantes atmosféricos se pueden encontrar tanto en ambientes en exteriores (aire de ambiente exterior, parques, calles, etc.) como interiores (edificios, casa o trabajo) siendo su distribución variable según el tipo de contaminante y según la fuente de emisión. Los contaminantes en ambientes interiores derivan principalmente de las fuentes de energía usadas para calefacción o cocinado, la emisión de químicos procedentes de materiales de construcción, pinturas, barnices, productos de limpieza y de la intrusión de contaminantes del exterior. La exposición en ambientes interiores contribuye en gran medida a la exposición personal a los contaminantes atmosféricos, ya que las personas pasamos una parte considerable del tiempo en estos espacios (WHO, 2010).

Debido a los objetivos de la presente tesis, en esta parte de la introducción se hará más hincapié en dos contaminantes atmosféricos: el benceno (C_6H_6), un compuesto orgánico volátil; y el dióxido de nitrógeno (NO_2), un marcador de contaminación derivada del tráfico.

Benceno, un compuesto orgánico volátil

El Real Decreto 117/2003 sobre limitación de emisiones de COV debidas al uso de disolventes en determinadas actividades, define los COV como todo compuesto orgánico que tenga a 293,15K una presión de vapor de al menos 0,01 kPa (0,07519 mmHg), o que tenga una volatilidad equivalente en las condiciones particulares de uso. Se refiere siempre tanto a la sustancia como a los productos que la contengan (RD 117/2003; BOE, 7 de Febrero de 2003). Es decir, COV son todos aquellos hidrocarburos que se encuentran en estado gaseoso a temperatura ambiente normal (20 °C) o que son muy volátiles a dicha temperatura. En general, los COV presentan una cadena de menos de 12 carbonos, y pueden contener otros elementos como oxígeno, flúor, cloro, bromo, azufre o nitrógeno. Se trata de un grupo muy amplio de sustancias que se subdivide en distintas familias en función de su estructura química (ANEXO III). En presencia de luz solar los COV pueden reaccionar con los NO_x, para formar O₃ a nivel del suelo (O₃ troposférico), que también produce efectos tóxicos en la salud humana por su elevado potencial oxidante (Figura 3) (ISTAS).

Dentro de los COV destacamos el benceno (Nº CAS 71-43-2), cuya estructura química es un anillo de 6 átomos carbono no saturado (Figura 4) y que pertenece a la familia de los hidrocarburos aromáticos. Es un líquido transparente e incoloro con un olor dulce característico. Debido a su elevada volatilidad (punto de ebullición de 80,1°C) se evapora rápidamente al aire y es altamente inflamable (ATSDR, 2007).

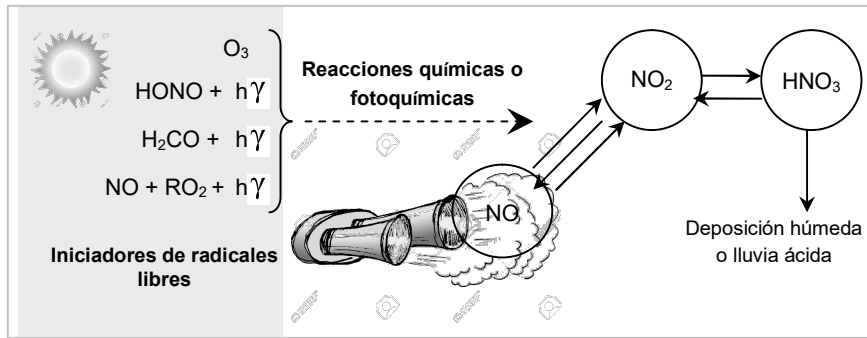


Figura 3. Ciclo fotoquímico del Nitrógeno en la atmósfera.

Abreviaciones: O₃, ozono; HONO, oxoácidos de nitrógeno; hγ, fotones solares H₂CO, ácido carbónico; NO, óxido nítrico; RO₂, NO₂; dióxido de nitrógeno, HNO₃, ácido nítrico.

Fuente: Elaboración propia a partir de HEI, 2010 (pág 2-37).

El benceno es emitido a la atmósfera tanto por fuentes naturales como antropogénicas. Las fuentes naturales incluyen filtraciones de petróleo crudo, puesto que es un componente natural del petróleo, así como los incendios forestales o las emisiones de los vegetales. Entre las principales actividades humanas que emiten benceno se encuentran el humo del tabaco, las emisiones de los vehículos y las gasolineras. Se genera también en cantidades elevadas por parte de la industria ya que es un importante disolvente. Es precursor de materiales como plásticos, goma y pinturas (ATSDR, 2007).

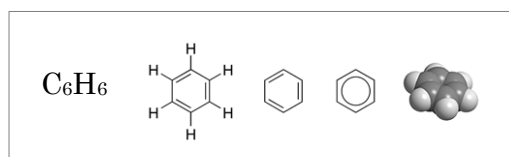


Figura 4. Estructura química del benceno.

Fuente: HSDB, 2014

De esta forma, el benceno se encuentra tanto en el aire ambiente del exterior como en el interior de los espacios cerrados, aunque las fuentes de emisión son diversas (Tabla 1). El benceno en el exterior proporciona el nivel basal de las concentraciones en el interior, sobre la cual se superpone el benceno emitido por materiales de construcción y otras fuentes interiores. La presencia de garajes adjuntos a la casa, fuentes de

combustión como el tabaco y actividades como el pintado, la renovación de muebles o el bricolaje son el principal determinante de las concentraciones de benceno en el interior de las viviendas. Estas concentraciones también se ven afectadas por las condiciones climáticas y la tasa de recambio de aire debido a la ventilación natural o forzada. Por consiguiente, las concentraciones medias en el interior son típicamente más altas respecto a las del aire ambiente, y la razón de niveles interior/externo suele ser superior a la unidad (Razón I/E > 1). Por otra parte, los niveles de benceno suelen ser más elevados durante la estación fría (invierno) que durante la cálida (verano). Esto es debido a una mayor utilización de combustibles fósiles y una menor ventilación en casa durante el invierno (WHO, 2010).

NO₂, marcador de contaminación por tráfico

El dióxido de nitrógeno (NO₂, Figura 5), número CAS 10102-44-0, es un compuesto gaseoso a temperatura ambiente (punto de ebullición en 21,1°C), de color marrón-amarillento e inodoro, y parcialmente soluble en agua (WHO, 2010).

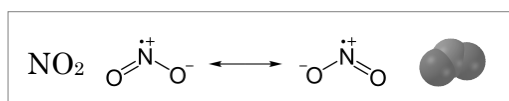


Figura 5. Estructura química del dióxido de nitrógeno.

Fuente: HSNB, 2011

Se forma tras los procesos de combustión a altas temperaturas a partir del óxido nítrico (NO) (Figura 3). Solo el 5% del total de gases generados en la combustión es NO₂. Si bien el NO en el aire ambiente es rápidamente oxidado a NO₂. Ambos compuestos tienen un electrón no apareado en su capa exterior y esto les confiere capacidad oxidante. Además de esto, como suelen estar presentes en la atmósfera de forma simultánea (Figura 6), en ocasiones se habla de los óxidos de nitrógeno (NO_x) para referirse de conjuntamente a las dos formas químicas. Además resulta complejo separar los efectos en la salud producidos por cada uno de ellos (HEI, 2010; WHO, 2005a, 2010). En los estudios epidemiológicos que trata de evaluar la relación entre la contaminación atmosférica

producida por el tráfico y la salud se suelen usar indistintamente como marcadores de exposición tanto los NO_x como el NO_2 (como es el caso del presente estudio).

Las principales fuentes de emisión de NO_2 son todas relacionadas con procesos de combustión: principalmente los vehículos de motor y el tráfico intenso, pero también las centrales eléctricas de combustible fósil, así como los aparatos de combustión y el humo de tabaco en espacios cerrados y ámbito doméstico. El NO_2 , al igual que el benceno, se encuentra también en ambientes interiores (Tabla 1).

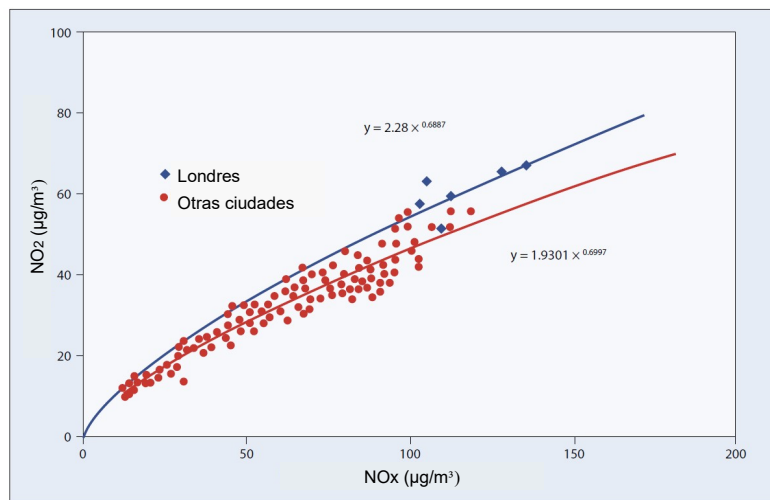


Figura 6. Relación entre concentraciones medias anuales de óxidos de nitrógeno (NO_x) y dióxido de nitrógeno (NO_2) medidos en estaciones de medición de la calidad del aire (Reino Unido, 1998-2001). Se muestra por separado la recta de regresión para el centro de Londres y para otras ciudades.

Fuente: Air quality guidelines - Global update (WHO 2005).

Tabla 1. Principales fuentes de emisión de NO₂ y benceno en el ambiente exterior y en el interior de edificios.

AMBIENTE EXTERIOR	INTERIOR DE EDIFICIOS
Para NO₂ y benceno:	
<p>1 Emisiones de tráfico</p> <p>2 Gasolineras</p> <p>3 Industrias relacionadas el carbón, gas natural.</p>	<p>1 Aire exterior (nivel basal)</p> <p>2 Uso de combustibles</p> <p>3 Humo de tabaco</p> <p>4 Garajes adyacentes</p>
Además, para benceno:	
<p>4 Industrias que utilizan disolventes como materia prima (pinturas, tratamiento de la madera y otros químicos).</p>	<p>5 Materiales de construcción, decoración: contrachapado, pinturas, barnices o adhesivos.</p> <p>6 Materiales poliméricos en mobiliario: vinilo, PVC, suelos de goma, alfombras de nylon o látex.</p> <p>7 Productos de limpieza, cosmética, repelentes de mosquitos y reprografía.</p>

Fuente: Elaboración propia.

1.2.2. *Rutas de exposición, toxicidad y mecanismos de acción*

Principales rutas de exposición

La principal ruta de exposición de los gases contaminantes atmosféricos como el benceno y NO₂ es por inhalación y la exposición a través de otras vías son mínimas (ingesta de bebida o comida). Si bien, también se da la exposición por contacto a través de las membranas oculares y, en días en que la contaminación atmosférica es alta, puede provocar irritación en los ojos (ATSDR, 2007; WHO, 2010).

Toxico-cinética

Absorción: La absorción del benceno es más rápida por vía oral que por vía dérmica. La fracción absorbida es dependiente de la concentración inhalada: aproximadamente, el 50% de la cantidad de benceno inhalado es absorbido (WHO, 2010). Por su parte, el NO₂ se absorbe tras la inhalación en el tracto respiratorio humano (70-90% de la cantidad inhalada). Mientras se lleva a cabo un ejercicio físico se incrementa este porcentaje dado a que hasta el 50% de la cantidad inhalada puede ser eliminada a través de la respiración nasofaríngea y en el ejercicio físico se suele utilizar la respiración oral. Posteriormente, es absorbido en las vías aéreas intermedias y bajas, y distribuido por el corriente sanguíneo al resto del organismo (WHO, 2000).

Distribución: El benceno, debido a su naturaleza lipofílica, se acumula preferentemente en tejidos grasos: especialmente en la grasa y en la médula ósea. En humanos, cruza la barrera hematoencefálica y la placenta, y puede encontrarse en el cerebro y en el cordón umbilical en cantidades mayores o iguales a aquellas que presenta la sangre materna (WHO, 2010). En cuanto al NO₂, el órgano donde se produce mayor deposición sea el tracto respiratorio, y más especialmente en la intersección entre las vías aéreas conductoras y las alveolares ya que es la zona donde se produce el intercambio gaseoso. Este compuesto puede permanecer en los pulmones por períodos prolongados (WHO, 2000).

Metabolismo: Cualitativamente, el metabolismo y la eliminación del benceno parece ser similar en humanos y en otros animales de laboratorio. El benceno es metabolizado principalmente en el hígado pero también en la médula ósea. La toxicidad del benceno depende de su metabolismo. De hecho, el benceno presenta baja toxicidad en presencia de tolueno -un inhibidor del metabolismo del benceno-, en animales que tienen hepatectomía y en ratas con ausencia del enzima encargado de su detoxificación CYP2E1. Los principales metabolitos del benceno importantes por su elevada toxicidad son: las benzoquinonas (1,2 y 1,4-benzoquinonas), el ácido t,t-mucónico y el catecol (ATSDR, 2007; WHO, 2010) (Figura 7). A pesar de que las rutas metabólicas del benceno son ya ampliamente conocidas, las del NO₂ han sido menos estudiadas. Se hipotiza que es fácilmente oxidado a nitrito en los pulmones (HSDB, 2011).

Eliminación: Siguiendo todas las rutas de exposición en ratas y ratones, el benceno absorbido es rápidamente metabolizado (la mayoría en 48 horas), principalmente por el hígado, y aproximadamente el 90% de los metabolitos se excretan en la orina. La eliminación del benceno no metabolizado se realiza a través de la exhalación (WHO, 2010). En el caso del NO₂, tras una exposición a este compuesto en ratas se han encontrado metabolitos como nitritos y nitratos en orina en el mismo día de la exposición y hasta 72 horas después (HSDB, 2011).

Mecanismo de acción y toxicidad

Los efectos para la salud de los contaminantes atmosféricos pueden variar mucho según el compuesto (para algunos se ha descrito un alto grado de toxicidad, mientras que para otros no se conocen sus efectos). Los efectos también dependen de la naturaleza del compuesto, del grado, de la vía, del período de exposición al mismo o incluso la combinación de compuestos a los que estamos expuestos (interacción físico-química entre ellos o interacción biológica, a través de la activación de diferentes mecanismos de acción, que podrían modificar la toxicidad conjunta de estas exposiciones). Para algunos contaminantes atmosféricos los

mecanismos de acción por los que se produce la toxicidad aún no son bien conocidos (WHO, 2013a).

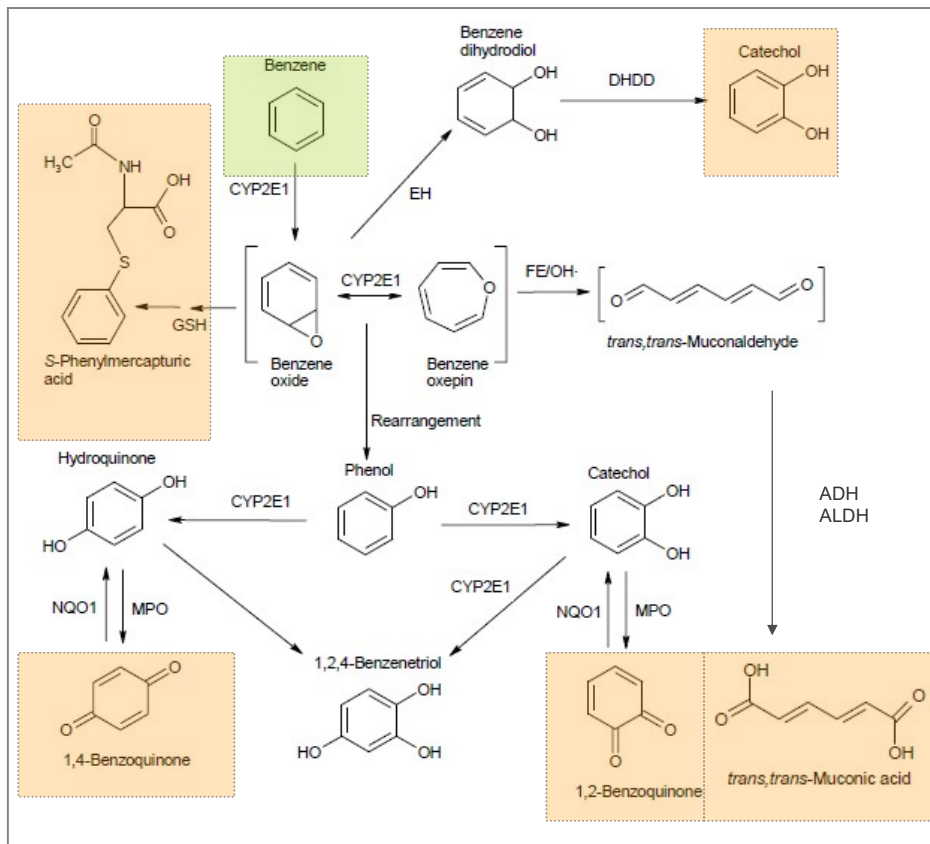


Figura 7. Rutas metabólicas del benceno y metabolitos generados.

Enzimas implicadas en el metabolismo: **ADH:** Alcohol deshidrogenasa.

ALDH: Aldehído deshidrogenada; **CYP2E1:** citocromo P-450 2E1; **DHHD:** Dihidrodiol deshidrogenada; **EH:** epóxido hidrolasa; **GSH:** glutatión; **MPO:** mieloperoxidasa; **NQO1:** quinona NAD(P)H óxidoreductasa.

Fuente: Adaptación ATSDR, 2007

Entre los efectos que se han encontrado con una exposición a corto plazo a COV se encuentran la irritación de ojos y vías respiratorias, dolor de cabeza, mareo, trastornos visuales, fatiga, pérdida de coordinación, reacciones alérgicas en la piel, náuseas y trastornos de la memoria. En cambio, la exposición a largo plazo a los COV puede causar daño en el hígado, riñones y sistema nervioso central. Algunos COV se consideran altamente tóxicos (como el benceno, el óxido de estireno o el tricloroetileno) puesto que han mostrado actividad carcinogénica o provocan disrupción endocrina (como el formaldehído o el estireno) (IARC, 2012).

El benceno actúa principalmente como agente clastogénico. Las benzoquinonas y el t,t-muconaldehído tienen dos sitios reactivos que los hacen capaces de causar actividad clastogénica en el ADN. Estos metabolitos se forman en el hígado y pueden ser transportados en la sangre hasta la médula ósea, el principal sitio donde se producen los efectos tóxicos, y ser oxidado a quinonas altamente reactivas por mieloperoxidasas en la médula (WHO, 2010). La exposición crónica a benceno a niveles ocupacionales relativamente elevados puede producir daños en la médula ósea, que se manifiestan como anemia, pancitopenia y aplasia. Además, por su clastogenicidad y propiedades aneugénicas, el benceno puede ejercer acción carcinogénica. A través de estudios epidemiológicos se ha conseguido obtener una fuerte evidencia de que la exposición a benceno procedente de industrias está asociada con un aumento del riesgo de leucemia mieloide aguda. De hecho, es considerado por la IARC como carcinógeno para humanos del grupo 1 (IARC, 2012). A parte de los efectos carcinogénicos del benceno, estudios en animales, así como in vitro e in vivo con líneas celulares epiteliales, han encontrado respuestas inmunológicas e inflamatorias tras una exposición a benceno durante 1-2 horas a concentraciones del orden de miligramos (Mascelloni et al., 2015; Pariselli et al., 2009), aunque estos mecanismos aún no están bien establecidos.

El efecto tóxico del NO₂ en el sistema respiratorio, a niveles normales en el aire ambiente urbano de las ciudades europeas es menos importante que el de otros gases como el O₃ y PM. Además, debido a que todos estos compuestos se encuentran en la atmósfera conjuntamente en una mezcla dinámica de contaminantes y son derivados (primarios o secundarios) de la quema de combustibles fósiles, su toxicidad y mecanismos de acción pueden ser diferentes con respecto a la exposición individual de cada uno de ellos (Guarnieri and Balmes, 2014; HEI, 2010; WHO, 2013a). Los principales efectos asociados a la exposición a contaminación atmosférica por partículas se muestran en la Figura 8 (Pope and Dockery, 2006).

Inhalación de PM

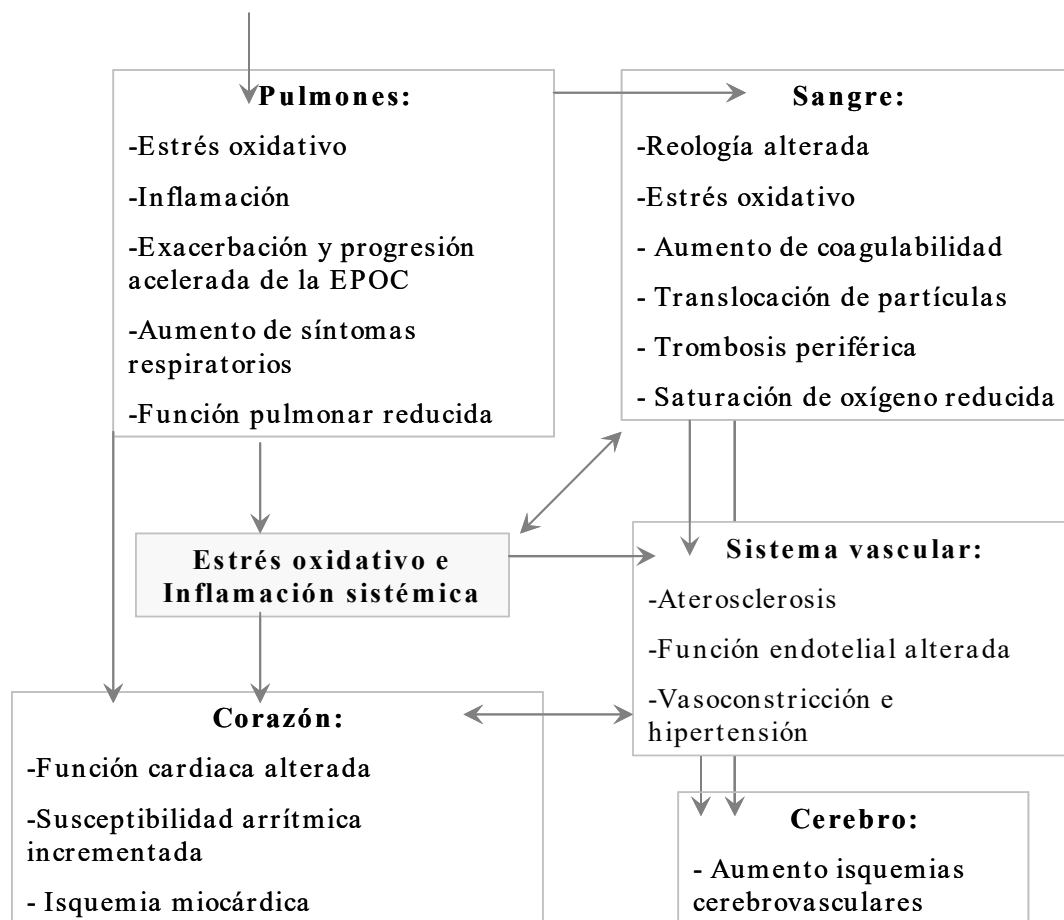


Figura 8. Vías fisiopatológicas sobre las que pueden actuar las partículas (PM) en el organismo y provocar la morbilidad cardiopulmonar.

Fuente: Traducido y adaptado de Pope y Dockery, 2006.

A nivel experimental, algunos estudios en animales han encontrado que el NO_2 puede comportarse como radical libre, disminuyendo la capacidad antioxidante del tejido pulmonar, y causando daño tisular e inflamación. Una exposición continua en ratones durante varios meses a niveles de NO_2 entre 0'04 y 0'5 ppm, (75 y $940 \mu\text{g}/\text{m}^3$ respectivamente) aumentaba los niveles de peroxidación lipídica, suprimía o reducía la actividad de los macrófagos alveolares. También se ha encontrado que una exposición a 2'66 ppm ($5 \text{ mg}/\text{m}^3$), entre 1 y 3 meses, incrementa la viscosidad de la sangre, así como la rigidez y la agregación de los glóbulos

rojos en ratones. En el cortex cerebral de ratones, se produce una sobre-expresión de marcadores inflamatorios y de función endotelial; y en el tejido pulmonar aumentan los eosinófilos, la citocina IL-6 y un descenso de la citocina anti-inflamatoria IL-10 tras exposición sub-crónica (1 mes) a NO₂ en ratones. Todos estos tipos de respuestas se dan como consecuencia del potencial de estrés oxidativo e inflamatorio de este compuesto (Figura 9). Y son también algunos de los mecanismos descritos para explicar los efectos cardiovasculares, neurológicos y respiratorios del NO₂. Sin embargo, todos los fenómenos inflamatorios estudiados en animales como consecuencia de la exposición a NO₂ son débiles y las respuestas biológicas no conducen a síntomas clínicamente relevantes en ratones. Es por ello que estos mecanismos biológicos que podrían hacer plausible esta relación deben ser confirmados en futuros estudios de toxicidad (WHO, 2013a).

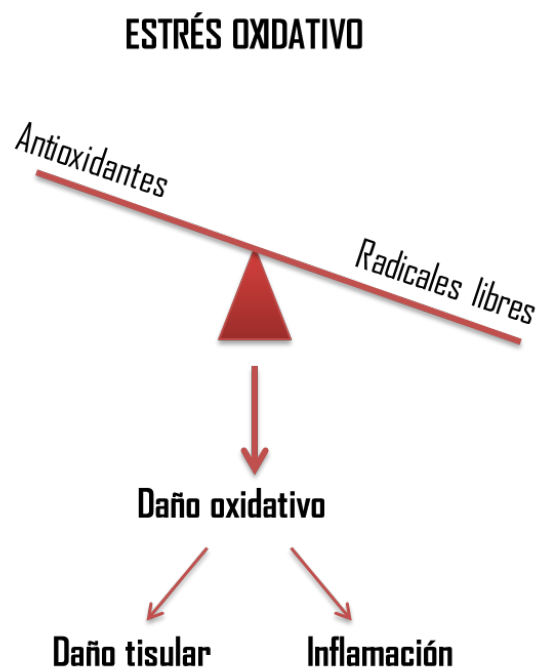


Figura 9. Representación de la relación entre la exposición a contaminantes atmosférico derivados del tráfico, el estrés oxidativo y la inflamación.

Fuente: Traducido y adaptado de HEI 2010

En algunos estudios se han observado sinergias entre NO_2 y O_3 , ya que el equilibrio químico entre ellos en la atmósfera es complejo y se puede formar como consecuencia del ácido nítrico que tiene un potencial oxidativo mucho más fuerte que el NO_2 . Además, existe evidencia científica, aunque limitada, de que el NO_2 puede favorecer las respuestas alérgicas en combinación con otros compuestos tóxicos atmosféricos (WHO, 2013a). La presencia de estos contaminantes en la atmósfera en elevadas concentraciones (como en China e India) los contaminantes atmosféricos puede tener efectos irritantes e inflamatorios sobre el epitelio de las vías aéreas. Sin embargo, a menores concentraciones como las encontradas en Europa, posiblemente se encuentren otros mecanismos implicados. El NO_2 a esas concentraciones podría inducir indirectamente la inflamación e hiperrrespuesta bronquial, principales características del asma (Guarnieri and Balmes, 2014).

En el punto 1.3.6 de la presente tesis se presentan los principales efectos respiratorios y alérgicos de la contaminación atmosférica, y más concretamente del benceno y NO_2 , que se han estudiado hasta el momento.

1.2.3. Marco normativo en materia de calidad del aire

Tal y como se ha mencionado al inicio, la contaminación constituye un grave problema de salud pública que afecta a todos los países y más especialmente a aquellos en vías de desarrollo. En la última actualización de las *Guías de Calidad del Aire* de la OMS se establecen los valores guía (VG) de niveles de algunos contaminantes en el aire (PM, O₃, NO₂ y SO₂) que no se deben sobrepasar para la protección de la salud humana (WHO, 2005a). (Tabla 2). La OMS también ha editado las *Guías de calidad del aire para ambientes interiores* donde se establecen VG en estos ambientes para benceno, CO, formaldehído, naftaleno, NO₂, PAH como el benzo(a)pireno, radón, tri y tetracloroetileno (WHO, 2010).

Por su parte, la Unión Europea (UE) ha establecido una Directiva en materia de Calidad del Aire (Directiva 50/2008 de la Comisión Europea) que fija valores límite (VL) para los contaminantes atmosféricos más relevantes y que no deben ser superados en el aire ambiente de las ciudades en los distintos países miembros para asegurar la protección de la salud humana (Tabla 2). En España, el Real Decreto 102/2011 de la Calidad del Aire transpone esta Directiva Europea al ordenamiento jurídico español (RD 102/2011; BOE, 28 de Enero de 2011).

Los VG para la mayoría de los contaminantes establecidos en las *Guías de Calidad del Aire* de la OMS son más conservadores con respecto a los VL establecidos por la legislación europea. Si se alcanzaran estos niveles propuestos por la OMS, cabría esperar una considerable reducción del riesgo de efectos agudos y crónicos sobre la salud. Es por ello que el objetivo último debe consistir en avanzar hacia estos VG de la OMS. Además, nuevas evidencias científicas (OMS 2016) sugieren la actualización de estos VG, reduciendo los niveles recomendados de exposición para PM y NO₂ (WHO, 2016).

Tabla 2. Valores límite de calidad del aire para los principales contaminantes atmosféricos en la Unión Europea para la protección de la salud humana y valores guía de la Organización Mundial de la Salud.

	UNIÓN EUROPEA *			OMS	
	Período de Referencia	Valor límite para la salud humana (VL)	Nº máximo de superaciones en un año	Fecha de Cumplimiento	Valor Guía (VG)
PM₁₀	1 año	40 µg/m ³		Enero 2005	20 µg/m ³
	24 horas	50 µg/m ³	35	Enero 2005	50 µg/m ³
PM_{2,5}	1 año	25 µg/m ³		Enero 2015	10 µg/m ³
	1 año	20 µg/m ³		Enero 2020	10 µg/m ³
	24 horas	-			25 µg/m ³
NO₂	1 año	40 µg/m ³		Enero 2010	40 µg/m ³
	1 hora	200 µg/m ³	18	Enero 2010	200 µg/m ³
O₃	8 horas	120 µg/m ³	25	-	100 µg/m ³
SO₂	10 minutos	-			500 µg/m ³
	1 hora	350 µg/m ³	24	Enero 2005	-
	24 horas	125 µg/m ³	3	Enero 2005	20 µg/m ³
Benceno	1 año	5 µg/m ³		Enero 2010	1,7 µg/m ³ **
Benzo(a)piren	1 año	1 ng//m ³		Enero 2013	0,12 ng/m ³ **

* Normativa Unión Europea (UE): Directivas, 1996/62/CE 1999/30/CE 2000/69/CE, 2002/3/CE y 2008/50/CE. En España dicha normativa se encuentra traspuesta en los Reales Decretos 1073/2002, 1796/2003 y 102/2011. En este último, Real Decreto 102/2011, se actualiza la adaptación a las Directivas Europeas y los anteriores reales decretos por lo que constituye el marco normativo de referencia actual para la calidad del aire en España.

** La OMS no considera que exista un umbral libre de riesgos para la exposición a este compuesto. Como guía de derivación se propone el valor asociado a un incremento de 1/100 000 en el riesgo de padecer cáncer a lo largo de la vida (WHO 2010).

1.2.4. *Impacto en salud de la contaminación atmosférica*

La contaminación atmosférica es conocida por aumentar el riesgo de padecer una amplia variedad de patologías. Los contaminantes que presentan una mayor relevancia actual en cuanto a sus efectos sobre la salud son las PM (especialmente las partículas finas de un diámetro inferior a $2,5 \mu\text{m}$ –PM_{2,5}– ya que pueden penetrar profundamente en el sistema respiratorio, difundir al torrente sanguíneo y provocar patologías en el sistema respiratorio y cardiovascular), el O₃, y el NO₂ (causan inflamación de las vías aéreas), y el benceno (es un conocido carcinógeno) (HEI, 2010; Holgate et al., 1999; WHO, 2003, 2013a).

La emisión y los niveles de contaminantes en el aire ambiente en Europa han experimentado una reducción progresiva desde la entrada en vigor de la Directiva de Calidad del Aire (EEA, 2016). Como resultado, la calidad del aire ha mejorado en cierta medida y ha disminuido la proporción de población expuesta a valores elevados (Figura 8; Tabla 3). No obstante, las concentraciones de algunos contaminantes son aún demasiado altas y, en ocasiones, superiores a los niveles establecidos en la legislación o a las directrices establecidas por la OMS para la protección de la salud humana (hasta un 98% en el caso del ozono, o un 91% en el caso del PM_{2,5}). Por ejemplo, desde el año 2000 se ha reducido el porcentaje de población urbana europea que se encuentra expuesta a niveles ambientales de NO₂ superiores al VG OMS y VL legislación ($40 \mu\text{g}/\text{m}^3$), del 27,1% al 8% (Figura 8). Sin embargo, aún cerca del 25% de las estaciones europeas superan estos niveles. Para el caso de benceno, aunque el número de estaciones que superan los niveles establecidos en la legislación es bajo, habría que destacar que son menos las estaciones que miden este contaminante y que el nivel establecido por la legislación no es un nivel seguro, según la OMS (Figura 9).

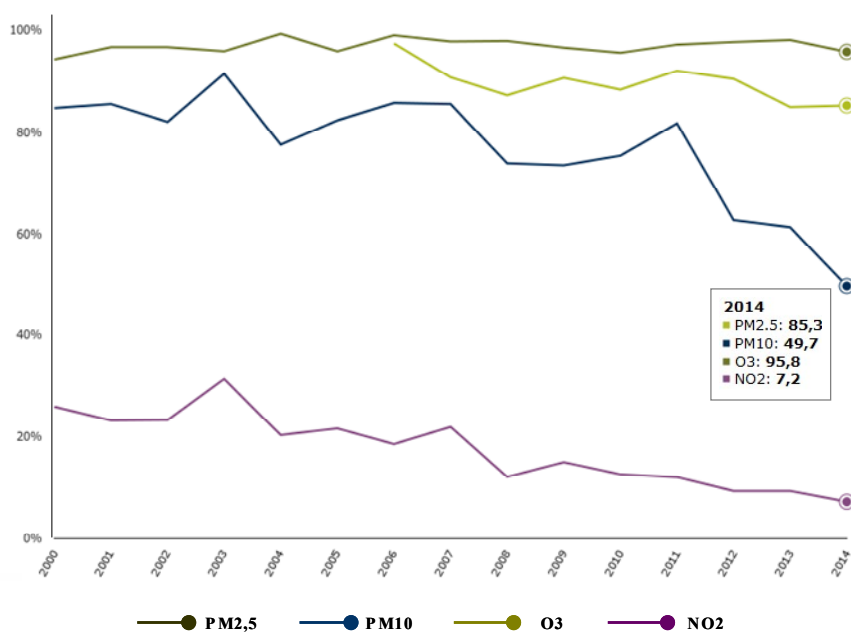


Figura 10. Evolución del porcentaje de población urbana europea expuesta a niveles de contaminación atmosférica que superan los Valores Guía recomendados por la OMS (2000-2014).

Fuente: The European air quality database (EEA, 2016)

Tabla 3. Porcentaje de población urbana europea (EU-28) expuesta a niveles de contaminación atmosférica que superan los niveles de referencia en el año 2014.

	VL UE (%)	VG OMS (%)
PM2,5	8 a 12	85 a 91
PM10	16 a 21	50 a 63
O3	8 a 17	96 a 98
NO2	7 a 9	7 a 9
SO2	<1	35 a 49
Benceno	<1	-

Leyenda: <5% 5-50% 50-75% >75%

VL UE, valor límite en legislación europea; VG OMS, valor guía recomendado por la Organización Mundial de la Salud.

El porcentaje de superación del VG para benceno no se pudo calcular debido a la escasez de datos.

Fuente: Adaptado del informe de la EEA "Air Quality in Europe – 2016 report".

Pese a la reducción de los niveles de contaminantes atmosféricos en los últimos años, la carga de enfermedad anual debida a esta causa es elevada. La OMS ha señalado que son más de tres millones de muertes prematuras las que se pueden atribuir cada año a los efectos de la contaminación del aire en espacios abiertos urbanos. Casi la mitad de las muertes globales se deben a neumonías en menores de 5 años. En cuanto a los AVAD atribuidos a la contaminación atmosférica son más 75.000, que corresponden al 3,1% de los AVAD globales (Lim et al., 2012). En un informe más reciente de la Agencia Europea de Medio Ambiente se daban a conocer algunas estimaciones de impactos en salud de la contaminación atmosférica en Europa para el año 2013: 436000 muertes prematuras anuales podrían ser atribuibles a las PM_{2,5}, 68000 al NO₂ y 17000 al O₃ (de ellas se estima que para España serían 23940, 4280 y 1760, respectivamente) (EEA, 2016).

Por otra parte, la Agencia Internacional para la Investigación sobre Cáncer (IARC) ha incluido recientemente la contaminación atmosférica en espacios exteriores en el grupo de carcinógenos para humanos (Grupo 1). Las anteriores monografías sobre esta temática evaluaban de forma individual la posible carcinogenicidad de cada contaminante atmosférico. Sin embargo, en este último estudio se evalúa la contaminación atmosférica como una mezcla compleja de sustancias, y concluye que existe suficiente evidencia disponible para afirmar que la exposición a contaminantes atmosféricos en el ambiente exterior causa cáncer (entre los que destaca el de pulmón). En este informe también se hace referencia a la contaminación atmosférica por partículas (PM) en el aire ambiente como una mezcla compleja de sustancias y la clasifica en el grupo de carcinógenos para humanos (Grupo 1) (IARC, 2016).

En la pasada década en España se implantaron dos legislaciones para la prohibición de fumar en espacios públicos con el fin de reducir la exposición a humo ambiental de tabaco (HAT) y como medida de protección de la salud pública. Son la Ley 28/2005; BOE, 26 de diciembre de 2005 y Ley 42/2010; BOE, 30 de diciembre de 2010, con entrada en vigor en enero de 2006 y 2011, respectivamente. La primera ley imponía una prohibición parcial de fumar en espacios públicos, básicamente espacios cerrados o ambientes interiores. La segunda ampliaba esta prohibición a espacios de uso público con independencia de su titularidad

(como por ejemplo en espacios interiores y exteriores en centros sanitarios, educativos, de educación social y centros de ocio). Posteriormente, algunos estudios han evaluado el impacto de la aplicación de estas normativas con la prevalencia de fumadores (Martínez et al., 2014), la exposición a tabaco pasivo o HAT (Sureda et al., 2014) y los problemas de salud. Los resultados indicaron que todos estos factores se vieron reducidos considerablemente en períodos posteriores a su aplicación y la efectividad de la normativa.

Todos los informes mencionados anteriormente proporcionan argumentos científicos sólidos para tomar acciones decisivas relacionadas con la mejora de la calidad del aire en ambientes exteriores e interiores, y reducir así la carga de enfermedad asociada a la contaminación atmosférica en Europa.

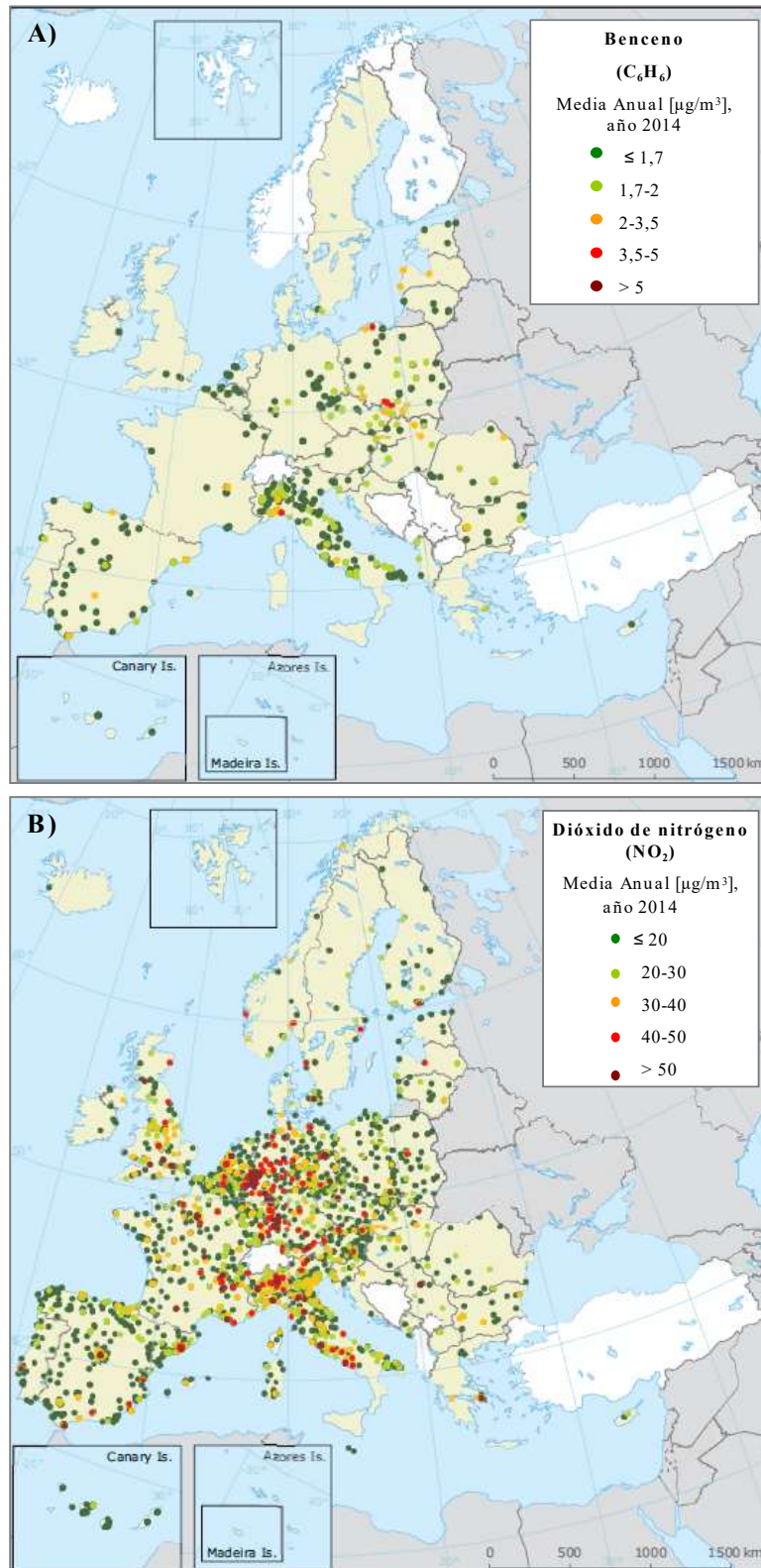


Figura 11. Concentraciones medias anuales de benceno (A) y NO_2 (B) en 2014 en las estaciones de calidad del aire europeas con al menos 50% de datos válidos ($\mu\text{g}/\text{m}^3$). Datos disponibles online hasta el año 2013. Se ha considerado 2010 para benceno puesto que es el año más reciente del que se tienen datos de más estaciones españolas para este contaminante.

Fuente: Adaptado del informe de la EEA "Air Quality in Europe – 2016 report" (EEA, 2016).

1.2.5. *Metodologías para la evaluación de la exposición a contaminación atmosférica en estudios de cohortes*

La magnitud de los riesgos asociados a exposición a contaminación atmosférica suele ser pequeña. De forma que, para poder evaluarlos en estudios epidemiológicos, se requiere de metodologías de evaluación de la exposición con cierto grado de precisión (Nieuwenhuijsen y Brunekreef, 2008). Por otra parte, la presencia de contaminantes en el aire suele ser variable en función de distintos factores (climatológicos, estacionales, ciclos diurnos-nocturnos o los cambios de altitud). Las personas, además, cambiamos de ubicación a lo largo del día en función de nuestras actividades (casa, trabajo, espacios verdes, etc.) por lo que las metodologías de la evaluación de la exposición van más allá de la medida de los niveles de un determinado contaminante en el aire. Lo que se pretende es conseguir la mejor aproximación a la dosis a la que están expuestas las personas. La exposición es entendida como el contacto entre el factor ambiental, en este caso contaminante atmosférico, y el individuo a través de distintas vías (oral, dérmica, etc.) y que es susceptible de producir un cambio en el organismo. Tanto la magnitud de la exposición como la ruta, la duración y la frecuencia de la exposición pueden determinar la magnitud y la gravedad del cambio en la salud. Es por ello que éstos condicionantes deben ser tenidos en cuenta, en la medida de lo posible, en las metodologías para la evaluación de la exposición.

Existen diferentes metodologías o aproximaciones para evaluar la exposición a contaminación atmosférica, que pueden proporcionar datos de calidad (Ballester Díez et al., 2011) y que difieren según sus requerimientos en tiempo, coste e implicación de los participantes en el estudio (Figura 12).



Figura 12. Métodos para la evaluación de la exposición a contaminación atmosférica.

Fuente: Adaptado de Ballester Díez et al., 2011, capítulo 46 “Epidemiología Ambiental” en Manual de Epidemiología y Salud Pública para grados en ciencias de la salud.

Por una parte, se encuentran los **métodos directos** (monitorización en matrices biológicas como sangre u orina y la monitorización personal a través de muestreadores que llevan los participantes durante un período de tiempo) considerados de mayor calidad que los métodos indirectos puesto que la asignación de la exposición a cada participante es más asimilable a la exposición real. Sin embargo, conllevan un elevado coste en tiempo y dinero (trabajo de campo más costoso, análisis de laboratorio de al menos una muestra por participante) y una implicación considerable de los participantes.

En cuanto a los muestreadores (también llamados captadores), existen dos tipos: pasivos y activos. Los captadores activos analizan los niveles del contaminante atmosférico de forma continua, y dan resultados de niveles en períodos regulares de tiempo (segundos, minutos, horarios,

etc). Para ello, requieren de un sistema de bombeo del aire en continuo y un analizador incorporado al aparato. El requerimiento de un suministro de energía constante los convierte en instrumentos costosos y son usados principalmente en el ámbito de la salud ocupacional (Nieuwenhuijsen, 2003). En cambio, los captadores pasivos son muestreadores simples, cuyo principio de operación se basa en la captura, mediante una sustancia adecuada y específica, de un determinado gas presente en la atmósfera, a través de un proceso de difusión molecular. Existen geometrías muy diversas para estos aparatos, aunque se basan en el mismo principio físico para la captación. Los captadores pasivos se utilizan más frecuentemente en estudios epidemiológicos que los activos puesto que su coste es bajo, no precisan electricidad para su funcionamiento, permiten realizar estudios con elevada resolución espacial y también por su bajo peso se pueden llevar enganchados en la ropa o instalados en mochilas para la monitorización personal de la exposición. Por el contrario, proporcionan una resolución temporal baja ya que las muestras no se analizan en continuo, sino que deben ser enviadas a un laboratorio para su análisis. Además, el valor obtenido hace referencia a todo el periodo de análisis (Ej: 24 horas, 1 semana, 15 días, etc.). Otra utilidad de esta metodología en estudios epidemiológicos es que permite la colocación de captadores en las casas de los sujetos a estudio, obteniendo así información sobre la exposición residencial.

Por otra parte, los **métodos indirectos** tratan de estimar la exposición a contaminación atmosférica a partir de datos relacionados o indicadores de esa exposición (por ejemplo, niveles ambientales regionales obtenidos de la red de estaciones de vigilancia de calidad del aire, distancia a fuentes de contaminación como tráfico o industria o mediante modelización espacial a través de métodos estadísticos) (Tabla 4). Al ser estimaciones, estas medidas de la exposición tienen por definición un grado de error mayor que las medidas directas. Y, aunque en principio serían más económicas, los recursos necesarios y el tiempo requerido para su cálculo es mayor cuanto menor sea el error de estimación deseado. En todo caso, no se requiere una actuación directa por parte de los participantes más allá de responder a cuestionarios sobre estilos de vida (por ejemplo, cuestionarios tiempo-actividad para conocer sus patrones de actividades

durante el período de tiempo de estudio, y así poder reconstruir la exposición total a partir de la exposición en los diferentes ambientes).

Existen diversos métodos indirectos de modelización espacial para evaluar la exposición a contaminación atmosférica en epidemiología ambiental (Nieuwenhuijsen y Brunekreef, 2008): (i) los conocidos como modelos de regresión según usos de suelo (LUR, por sus siglas en inglés *Land Use Regression models*, que realizan modelización espacial de los niveles a partir de regresión lineal múltiple considerando información de sistemas de información geográfica (SIG) sobre características del terreno, usos de suelo, información sobre tráfico o industrias, (ii) métodos de interpolación espacial que también consideran información SIG (ejemplo: *kriging*) y (iii) modelos de dispersión de contaminantes que tienen en cuenta tanto información SIG como variables meteorológicas, dirección del viento y dinámica de dispersión de contaminantes en la atmósfera. Estos tres tipos de métodos son los que proporcionan una estimación de la exposición más precisa dentro de los métodos indirectos (Tabla 4), puesto que tienen en cuenta una amplia variedad de factores que determinan la exposición a contaminación atmosférica.

Tabla 4. Métodos indirectos de evaluación de la exposición a contaminación atmosférica

Método	Requerimientos	Ventajas	Limitaciones
Redes de vigilancia de la calidad del aire*	- Estaciones de monitorización en continuo en las ciudades	Contaminantes medidos rutinariamente en diferentes tipos de zona	- No refleja la variabilidad espacial - El emplazamiento puede afectar a los resultados - Proporciona niveles ambientales pero no estimaciones de la exposición
Distancia a carretera o fuente de contaminación	- Acceso a SIG - Red de carreteras (con o sin composición del tráfico)	-Relativamente fáciles de obtener - Indica la existencia de contaminación atmosférica relacionada, aunque de forma agregada	-Emisiones de carreteras e industrias pueden no ser adecuadamente caracterizadas - No da directamente los niveles de contaminación, es sólo un indicador sobre contaminación relacionada con tráfico o industria
Interpolación basada en SIG (ej. Kriging)	- Disponer de medidas de contaminantes - Localizaciones de los puntos de monitorización - Datos SIG (usos de suelo, tráfico o altitud)	- Resultados de niveles de contaminación más refinados que en los 2 primeros - Relativamente fáciles de obtener hoy en día - Proporciona estimaciones de la exposición - Estudios de validación muestran buenas correlaciones con las medidas reales	- Requiere una red densa de puntos de muestreo y buenos datos SIG de entrada para el modelo
Modelos de regresión basados en SIG **	Mismos que interpolación	Mismas ventajas que interpolación	- Requiere buenos datos SIG y datos de la red de vigilancia - Requiere un modelo específico para cada localización
Modelos de dispersión y SIG	- Disponer de medidas de contaminantes - Red de carreteras - Puntos de emisión no debidas al tráfico - Velocidad y dirección del viento diaria o horaria, además de temperatura y otras variables meteorológicas	- Produce los resultados más refinados - Se pueden modelizar emisiones específicas y exposiciones pasadas, aunque tomando asunciones - Proporciona estimaciones de la exposición	- Necesita incluir todos los parámetros relevante - Requieren mayor dedicación de tiempo para su desarrollo - Hasta el momento, la modelización de los patrones de dispersión de contaminantes resulta bastante compleja y, en ocasiones, poco realista

* requerimiento en principales ciudades europeas (en general, aglomeraciones de población de más de 250.000 habitantes), Directiva 2008/50/CE

** modelos Land Use Regression -LUR-

Fuente: Adaptado de *Baker y Nieuwenhuijsen (2008) capítulo 3, Environmental exposure assessment en el libro "Environmental Epidemiology. Study methods and applications"*

1.3. Salud respiratoria infantil y calidad del aire

1.3.1. *Enfermedades respiratorias y alergias en la infancia*

Las enfermedades respiratorias son muy comunes en la infancia. Además, son una de las primeras causas de morbi-mortalidad en niños menores de 5 años (GBD 2015 Child Mortality Collaborators, 2016). Los síntomas y problemas respiratorios continúan siendo comunes en niños de edad escolar que nacieron prematuramente o con bajo peso al nacer.

Infecciones respiratorias de vías bajas

Son las infecciones virales en las vías aéreas respiratorias bajas (laringe, tráquea, bronquios o pulmones). Entre las principales infecciones respiratorias de vías bajas (IRVB) se incluyen la gripe, tos ferina, bronquitis aguda, bronquiolitis (principalmente en niños menores de 2 años) y la neumonía (ERS, 2013; Macedo y Mateos, 2009). Más del 90% de los casos son de origen vírico (virus respiratorio sincitial, VRS) y menos del 10% bacteriano (*Bordetella pertussis* (tos ferina), *Chlamydia pneumoniae* y *Mycoplasma pneumoniae*). Suelen provocar fiebre, dolor sistémico generalizado, síntomas como pitos o tos productiva e improductiva. Los más severos de estos problemas, como las bronquitis o neumonías, requieren ventilación artificial y, por tanto, ingreso hospitalario (WHO, 2013b). Fue la causa más importante de mortalidad mundial en niños menores de 5 años entre 1990 y 2005, y la tercera causa en el año 2015 (GBD 2015 Child Mortality Collaborators, 2016). Algunas infecciones de vías bajas no están bien definidas (son inespecíficas en cuanto a los agentes causantes) por lo que puede haber sub o sobreestimación. Suelen mostrar un patrón estacional, ocurriendo más casos en invierno (ERS, 2013a).

Otitis

La otitis media, es una inflamación e infección del oído medio. Clínicamente se reconoce a través de otoscopia por enrojecimiento e inflamación del tímpano. Suele haber secreción de pus y un dolor fuerte en el oído. Es una afección muy común en lactantes y niños pequeños (WHO, 2013b). A los 3 años de edad la mayoría de niños la ha sufrido en alguna ocasión, pudiendo llegar a ser recidivante (tres o más episodios). Entre los factores que pueden determinar la aparición de otitis se incluyen la sensibilización a ciertos alérgenos, la exposición a tabaco, la lactancia natural, haber asistido a guardería y la mala higiene. Suele mostrar un patrón estacional, ocurriendo más casos en invierno. El virus VRS puede prolongar la duración de la otitis debido a una alteración de los mecanismos de defensa.

Asma

El asma es un síndrome complejo, crónico y heterogéneo de inflamación de las vías aéreas respiratorias bajas y cuyo origen parece tener origen en edades tempranas. Se caracteriza por la remodelación y cambio crónico estructural de las vías aéreas tras procesos inflamatorios que da lugar a episodios recurrentes de sibilancias, a menudo tos, dificultad al respirar y pecho cargado. Estos síntomas son frecuentes y más severos particularmente durante la noche o al despertar y suelen responder al tratamiento con broncodilatadores y medicamentos anti-inflamatorios. Según la gravedad de los síntomas puede clasificarse en asma leve, moderado o severo. Cuando se producen episodios de asma severo agudo (sibilancias o pitos provenientes del pecho de forma muy frecuente y se agudiza la dificultad al respirar), es conveniente usar broncodilatadores inhalados, como el salbutamol administrado a través de inhalador. No se prescriben antibióticos, a menos que el niño tenga fiebre u otros signos de infección de pecho (López-Silvarrey y Korta, 2012; WHO, 2013).

Debido a la dificultad del control de los síntomas o exacerbaciones en el día a día de muchos de los pacientes asmáticos (Pawankar et al., 2013) y el aumento de su prevalencia a nivel mundial en la infancia (Asher et al., 2006), se considera como un serio problema de salud pública. La mortalidad mundial por asma se ha estimado en 250.000 muertes

anuales. Sin embargo, no parece estar directamente relacionada con la prevalencia de asma. De hecho, la mortalidad por asma ha ido disminuyendo desde los años 80 hasta ahora. Lo que podría indicar que ha mejorado el control y tratamiento de la enfermedad en las últimas décadas (Pawankar et al., 2013).

Muchos especialistas coinciden en que no es posible diagnosticar asma antes de los 3-4 años de edad debido a la elevada prevalencia y frecuencia de síntomas respiratorios que son indicativos de asma y consecuencia de infecciones respiratorias en este grupo de edad (López-Silvarrey y Korta, 2012). La mayoría de los episodios de sibilancias antes de los 2 años de edad están asociados a tos o resfriado, u otros problemas respiratorios (Tabla 5). Además, estos niños es probable que no tengan historia familiar de alergias como rinitis y eczema atópico, y la frecuencia de estos episodios de sibilancias disminuye conforme se van haciendo mayores (WHO, 2013b). En cuanto a sexo, los síntomas y problemas respiratorios relacionados con el asma suelen ser más comunes en el sexo masculino, al menos hasta la pubertad en que la predominancia de síntomas de asma se revierte hacia las niñas (Wright et al., 2006).

Alergias

Las enfermedades alérgicas constituyen un problema de salud pública importante. Su incidencia aumenta cada año y se prevé que seguirá aumentando a medio y largo plazo (Jáuregui et al., 2012; Pawankar et al., 2013).

Las alergias se producen por una reacción de hipersensibilidad o exagerada del sistema inmune contra determinados compuestos o sustancias que suelen ser inofensivas. Estas sustancias son denominados alérgenos y son los que desencadenan la respuesta inmune. Los alérgenos pueden estar en alimentos, exposiciones laborales, medicamentos o presentes en el aire. Estos últimos se denominan aeroalérgenos, son inhalables (por ejemplo, los pólenes, proteína de la caspa de gato o los ácaros del polvo) y son a los que se hará referencia en adelante. La respuesta exagerada inmune consiste básicamente en la inflamación de epitelios y/o mucosas después de que el alérgeno se una a los anticuerpos (IgE) existentes en la superficie de los linfocitos (linfocitos previamente sensibilizados) y tras una serie de cambios conformacionales en la

superficie de los linfocitos que inducen la liberación de mediadores proinflamatorios (e.g., citocinas, leucotrienos, histamina) responsables de la inflamación (Jáuregui et al., 2012, Figura 13).

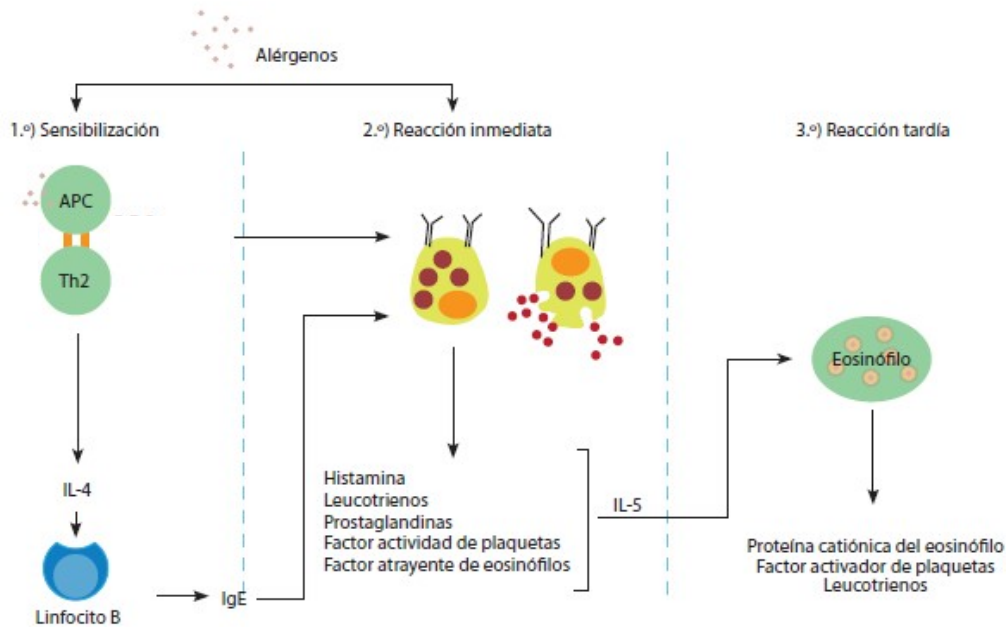


Figura 13. Mecanismos de las reacciones alérgica

Th2: T helper cells. APC: células presentadoras de antígeno. IgE: Inmunoglobulina E. IL-5: interleucina 5. Fuente: Adaptado del “Libro de las enfermedades alérgicas de la Fundación BBVA” (Jáuregui et al., 2012)

Las enfermedades alérgicas más comunes relacionadas con los aeroalérgenos son:

1. Rinitis alérgica. Afecta a casi entre el 10-30% de la población adulta y hasta el 40% en población pediátrica (Pawankar et al., 2013). Los síntomas asociados son los estornudos frecuentes, lagrimeo, picor de nariz, congestión nasal, nariz mucosa y, en ocasiones, conjuntivitis.
2. Asma alérgico. Los alérgenos pueden, por una parte, desencadenar los episodios de asma. Pero también, la inflamación recidivante de las vías aéreas como consecuencia de una exposición a alérgenos de forma recurrente puede remodelar las vías aéreas y, de esta forma, inducir la inflamación bronquial crónica.

3. Dermatitis atópica o eczema atópico. El grupo de población más afectada son los lactantes. Los signos y síntomas son la piel seca, picor intenso o prurito, enrojecimiento y descamación.

Estas enfermedades relacionadas con el anticuerpo inmunoglobulina E (IgE) suelen denominarse también atópicas. El término atopia nació a principios de siglo XIX por un médico neoyorquino y lo usó para referirse a las enfermedades “raras o no habituales” como la rinitis, el asma y la urticaria que tenían un componente hereditario. Si bien no fue hasta el 1967 que se descubrió la proteína involucrada en este tipo de enfermedades, la IgE. Las enfermedades atópicas son a menudo crónicas y pueden asociarse a otros problemas respiratorios o incluso a otro tipo de alergias (alimentarias, a medicamentos, rinitis alérgica o eczema atópico etc.) (Jáuregui et al., 2012). En el desarrollo de las enfermedades alérgicas juegan un papel muy importante los factores genéticos (historia familiar de alergias), pero también los factores ambientales que desencadenan los episodios alérgicos (Antó et al., 2012a). Actualmente la investigación en este campo se centra en entender cómo los factores genéticos y ambientales (epigenética) pueden determinar su desarrollo (Guarnieri and Balmes, 2014). Otra de las líneas de investigación recientes es el estudio los diferentes fenotipos (o patrones de síntomas) (Antó et al., 2012a). Hace unas décadas, se creía que la evolución natural de las manifestaciones alérgicas en un individuo iniciaba en la primera infancia con el eczema atópico y que posteriormente aparecía la rinitis alérgica y el asma alérgico. Esta hipótesis se denomina en inglés “atopic march” y hace referencia a este patrón temporal en las enfermedades atópicas. Sin embargo, actualmente esta hipótesis está en entredicho (Dharmage et al., 2014). Si se siguiese la evolución desde la infancia hasta la edad adulta en varias personas asmáticas, seguramente en cada uno de ellos se podría encontrar un patrón diverso de evolución de síntomas y problemas asociados a alergias. Esta evolución con el tiempo de los síntomas o problemas alérgicos se podría denominar “trayectoria longitudinal” de estos síntomas en las enfermedades alérgicas. Actualmente no se conoce con exactitud los posibles tipos de trayectorias longitudinales que pueden subyacer estas enfermedades, pero ya existen líneas de investigación que tratan de desentrañar esta incógnita

analizando los patrones de síntomas con metodologías no supervisadas por el investigador (i.e., métodos estadísticos como los de análisis de clusters) (Belgrave et al., 2014; Custovic et al., 2015; Panico et al., 2014; Rancièrre et al., 2013; Savenije et al., 2011). La razón principal por la que investigar los diferentes tipos de trayectorias longitudinales de síntomas alérgicos reside en su relación con características personales, estilos de vida o factores nutricionales y ambientales. Conocer los factores que las determinan nos permitirá establecer medidas preventivas focalizadas en disminuir el desarrollo de estas complejas enfermedades alérgicas.

Tabla 5. Diagnóstico diferencial de problemas respiratorio en los niños que presentan sibilancias.

Problema respiratorio	Signos y síntomas
Tos o resfriado común	<ul style="list-style-type: none"> - Espiración prolongada y dificultad de inspiración (broncoconstricción o obstrucción de las vías respiratorias). - Los pitos tienden a ser menos severos que los pitos asociados a asma - Respuesta a broncodilatadores - No hay historia familiar de asma y alergias (rinitis o eczema atópico).
Bronquiolitis	<ul style="list-style-type: none"> - Los pitos acompañan a la bronquiolitis en menores de 2 años y a veces es estacional. - Hiperinflación del pecho - Espiración prolongada y dificultad de inspiración (broncoconstricción o obstrucción de las vías respiratorias). - Poca respuesta a broncodilatadores
Neumonía	<ul style="list-style-type: none"> - Fiebre - Cada vez que el niño respira se oyen crepitaciones/crujidos o gruñidos provenientes del pecho
Asma	<ul style="list-style-type: none"> - Historia recurrente de sibilancias, pecho cargado, la mayoría no relacionados con tos y resfriado común. - Espiración prolongada y dificultad de inspiración (broncoconstricción o obstrucción de las vías respiratorias). - Hiperinflación del pecho - Apnea - Respuesta a broncodilatadores, a menos que sea un asma muy severo - En muchos casos el niño tiene historia familiar de asma y alergias (rinitis o eczema atópico).
Cuerpo extraño	<ul style="list-style-type: none"> - Atragantamiento - Signos de colapso pulmonar: dificultad de respiración o toma de aire - No hay respuesta a broncodilatadores

Fuente: adaptado de "Pocket book of hospital care for children" (WHO 2013b)

1.3.2. Origen fetal de las enfermedades respiratorias

Una exposición a tóxicos durante ciertos períodos críticos del desarrollo en la etapa prenatal podría provocar cambios adaptativos fisiológicos y estructurales en el feto. Estos cambios en el desarrollo fetal normal podrían, a su vez, tener efectos a largo plazo e influir en la salud adulta. El primero en encontrar evidencias de los efectos a largo plazo de la reprogramación del feto ante cambios adversos fue el nutricionista y epidemiólogo David Barker. En un estudio realizado hace casi tres décadas encontró que el riesgo de padecer una enfermedad coronaria aumentaba en personas que nacieron con bajo peso (Barker et al., 1989). Posteriormente, en 1995, la revista *British Medical Journal* acuñó esta hipótesis, la hipótesis del origen fetal de las enfermedades, como ‘la hipótesis de Barker’ (Paneth y Susser, 1995). Hoy en día esta hipótesis es ampliamente aceptada por la comunidad científica y a las evidencias de la relación entre el bajo peso al nacer y las enfermedades cardiovasculares se han sumado la predisposición a contraer enfermedades metabólicas, neuroconductuales, inmunitarias o endocrinas. Esta hipótesis también es conocida como “el origen fetal de las enfermedades” o, en inglés, “*The developmental origins of health and disease (DOHaD)*” (Newnham, 2007).

De acuerdo con la hipótesis DOHaD, también las enfermedades respiratorias y el asma podrían tener parte de su origen en la etapa prenatal, aunque se necesita más información acerca de los mecanismos implicados (Duijts, 2012; Guarnieri y Balmes, 2014; Shi et al., 2007; Vieira, 2015). Un estudio reciente encontró que nacer con bajo peso podía aumentar significativamente el riesgo de padecer asma, así como mermar la función pulmonar en niños de 8 años con antecedentes familiares de asma (Brew y Marks, 2012). Sin embargo, el bajo peso al nacer no parece ser por él mismo un factor causal para el desarrollo de las enfermedades respiratorias. Las rutas y mecanismos que subyacen para explicar la asociación entre el bajo peso al nacer y las enfermedades respiratorias no han sido todavía desentrañados aunque podrían incluir un desarrollo anatómico pulmonar incompleto, algunos mecanismos inmunológicos, o la interacción entre los factores genéticos y ambientales como la exposición a tabaco y la dieta materna (Duijts, 2012) (Figura 14). Existen evidencias que una dieta materna saludable durante el embarazo (medido como la

ingesta elevada de antioxidantes como vitaminas D, E y C, o la ingesta elevada de frutas y verduras) se relaciona con una mejor salud respiratoria y alergias de sus hijos (Gref et al., 2017; Jackson et al., 2013; Morales et al., 2012; Wegienka et al., 2015).

Un estudio realizado con datos de 74178 mujeres de 14 cohortes de nacimiento europeas, encontró que la exposición durante el embarazo a concentraciones bajas de contaminantes atmosféricos estaba asociada con un crecimiento fetal restringido (Pedersen et al., 2013). Estudios españoles de la cohorte INMA –Infancia y Medio Ambiente– han encontrado asociaciones significativas entre diferentes exposiciones a contaminación ambiental (compuestos organoclorados (Lopez-Espinosa et al., 2016) y NO₂ atmosférico, (Estarlich et al., 2011; Iñiguez et al., 2016)) con medidas de crecimiento fetal y peso al nacer. Si bien los estudios que evalúan el impacto de la exposición a contaminación atmosférica *in utero* y el crecimiento fetal se caracterizan por la heterogeneidad en las metodologías (Vieira, 2015), existen más de 70 que evalúan esta relación (30 de ellos para NO₂) (Estarlich, 2017).

Por otra parte, la contaminación atmosférica tanto en interiores (Fuentes-Leonarte et al., 2009; Jackson et al., 2013) como en exteriores (Macintyre et al., 2013) durante etapas tempranas se ha relacionado con un deterioro de la salud respiratoria, visitas e ingresos hospitalarios por cuadros asmáticos (Zheng et al., 2015) o exacerbaciones de asma (Guarnieri y Balmes, 2014) en la infancia. De forma que, entre los factores ambientales que pueden determinar la relación entre el crecimiento fetal y las enfermedades respiratorias también se encuentra la contaminación atmosférica. Las evidencias de la relación entre contaminación atmosférica y el desarrollo de asma son menos concluyentes (Guarnieri y Balmes, 2014; Vieira, 2015).

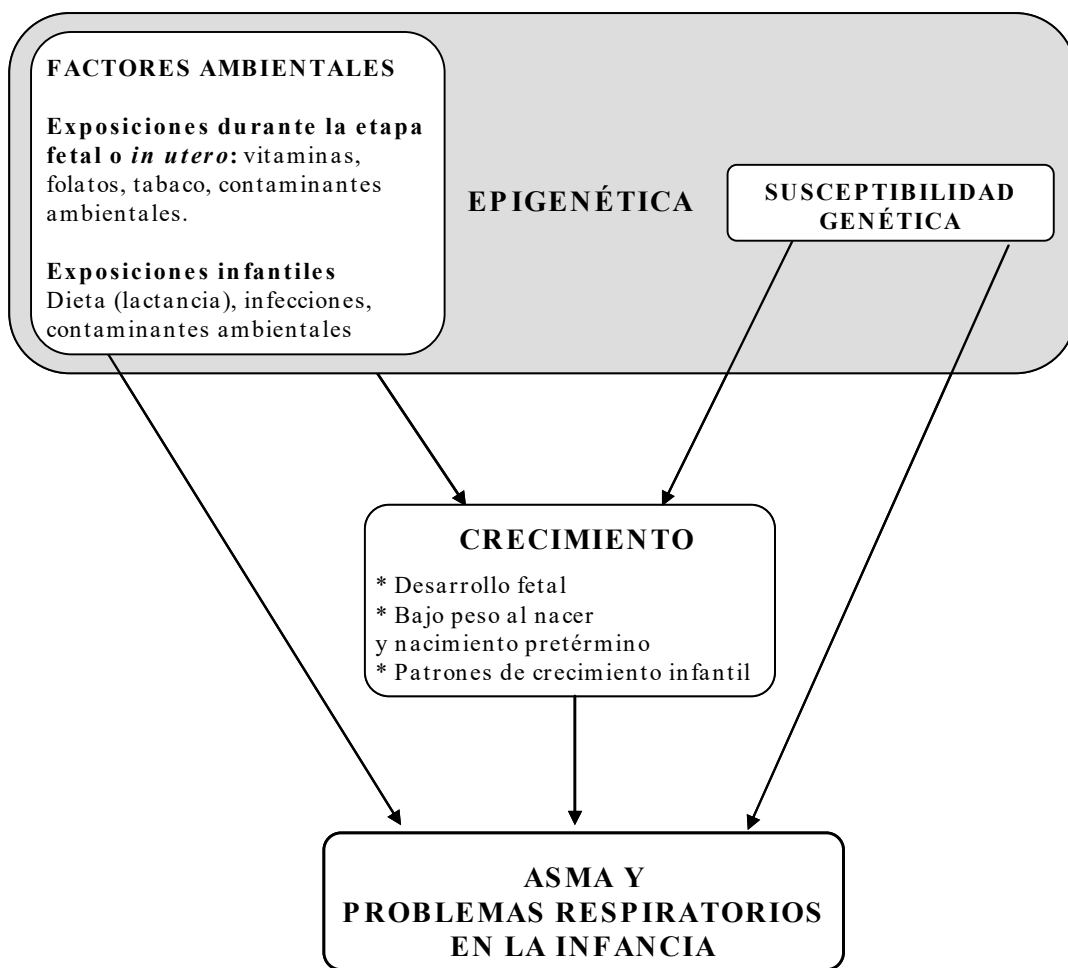


Figura 14. Factores de riesgo tempranos asociados al asma y problemas respiratorios en la infancia.

Fuente: Adaptado de Duijts 2012

1.3.3. *Etapas de desarrollo del sistema respiratorio e inmunitario*

La **organogénesis pulmonar** se extiende desde la semana 4 de gestación hasta los 2-3 años de edad del niño (Burri, 2011; Kajekar, 2007; Figura 15). Durante la primera etapa, la embrionaria, ocurre la evaginación de la pared ventral del intestino anterior del embrión, a lo que se denominó yemas pulmonares y a partir de las cuales se originará el árbol respiratorio. En esta etapa ya se puede visualizar la tráquea. En la siguiente etapa, la pseudoglandular, se empiezan a formar los bronquios. En la canicular se empiezan a distinguir los alvéolos y aumenta la luz de las vías respiratorias. La etapa sacular recibe su nombre por los sacos alveolares, cuya formación se desarrolla en esta etapa. La última etapa de la organogénesis es la alveolar, que se produce entre el último mes de embarazo y los 2-3 años de edad y tras la que se completa la formación de los alvéolos y de todas las estructuras del sistema respiratorio. Sin embargo, el período de desarrollo se extiende también durante la infancia ya que entre los 3 y los 18 años se produce el crecimiento, maduración desde el punto de vista funcional y estructural, hasta alcanzar el tamaño y funcionalidad del pulmón adulto.

La temporalidad de las 5 etapas de la organogénesis se presentan en la Figura 15. Estos tiempos pueden variar en función de características como el sexo, factores genéticos o diferentes exposiciones químicas. Por una parte, la exposición a químicos endógenos como los estrógenos y los andrógenos modulan el desarrollo pulmonar, jugando un papel importante en el dimorfismo sexual. Por ejemplo, la maduración y producción de surfactantes en humanos aparece antes en niñas, y esto podría ser la razón por la que los niños son más propensos a padecer dificultad respiratoria aguda durante la primera infancia. Por otra parte, de acuerdo con la hipótesis DOHaD y lo comentado en el apartado anterior, la exposición a compuestos tóxicos ambientales durante períodos críticos de la etapa prenatal y primeros años de vida podría alterar la organogénesis pulmonar y el desarrollo normal del sistema respiratorio, pudiendo incluso determinar una función pulmonar anormalmente reducida en etapas posteriores de la vida (Shi et al., 2007). Aunque recientemente se están llevando a cabo estudios que analizan ventanas críticas de exposición para los problemas respiratorios, las evidencias aún son escasas y estos períodos críticos no han sido todavía identificados.

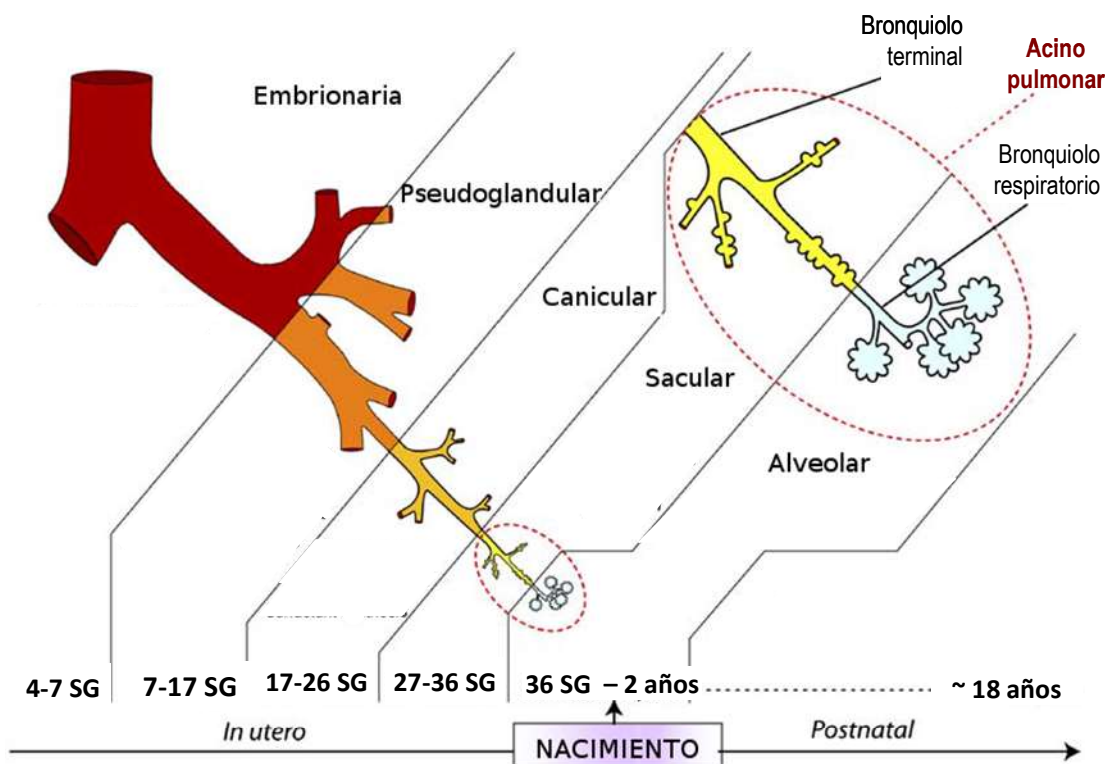


Figura 15. Diagrama representando las diferentes etapas de desarrollo pulmonar en humanos: embrionaria, pseudoglandular, canicular, sacular, alveolar y crecimiento postnatal.

Se representa la temporalidad en la que tiene lugar cada una de ellas.

Abreviaciones: SG, semanas de gestación.

Fuente: Traducido y adaptado de Kajekar et al., 2007.

Por lo que respecta al **sistema inmunitario**, es un sistema complejo, distribuido en diferentes órganos (timo y la médula ósea, el bazo, los nódulos linfáticos y el tejido linfoideo de las mucosas), constituido por variedad de células específicas (linfocitos, monocitos y macrófagos, entre otros) y moléculas o unidades funcionales (como las inmunoglobulinas – IgE, por ejemplo, son las involucradas en los procesos alérgicos-) que trabajan de manera conjunta y armónica con una finalidad dual: proteger al organismo de cuerpos extraños, así como reconocer y tolerar las moléculas propias (Louis et al., 2006). El **desarrollo del sistema inmunitario** incluye una serie de eventos coordinados empezando en los períodos más tempranos de gestación y que continua en desarrollo durante toda la vida (Dietert et al., 2000). El primero de los períodos de desarrollo es la fase de iniciación de la hematopoyesis que se da en

humanos entre la semana 8-10 de gestación. La segunda fase es la migración de las células madre y la aparición o expansión de los distintos linajes de células, entre la semana 9-16 de gestación. La tercera fase es la colonización de la médula ósea y el timo por parte de las diferentes tipos de linajes celulares y ocurre entre la semana 16 de gestación y el nacimiento. La cuarta fase es la maduración de las células inmunológicas e inmunocompetitividad y se da desde el nacimiento hasta el año de edad. La quinta y última fase es el establecimiento de memoria inmune, hasta los 18 años de edad. Los períodos más críticos de desarrollo, la formación, maduración y migración de los linajes celulares específicos a los órganos linfáticos primarios -timo y médula ósea- y la maduración de tejidos linfáticos secundarios -como el tejido linfoide asociado a mucosas-) ocurren durante el primer y segundo trimestre de embarazo. Las células inmunes provienen de dos tipos de linajes celulares: linaje mieloide, que darán lugar a plaquetas, eritrocitos y polimorfonucleares como los eosinófilos o neutrófilos, y linaje linfoide, que dará lugar a los linfocitos T, B y NK). Sin embargo, también la niñez resulta un período vulnerable, ya que es cuando el sistema inmune comienza a reconocer los elementos extraños (se adquiere inmunidad frente a ciertos virus o patógenos), y aún algunas áreas del sistema inmune continúan en desarrollo. En el momento del nacimiento, el cuerpo tiene una baja proporción de células T, un reducido número de células del linaje mieloide, un bajo potencial de activación de citocinas y un desarrollo pobre de células plasmáticas en la médula ósea.

Se sabe que ciertos desequilibrios durante este desarrollo (como la preclampsia materna, la inflamación intrauterina o el estrés oxidativo provocado por exposición a tóxicos ambientales) pueden programar el desarrollo inmunitario de forma patológica y favorecer la aparición de enfermedades crónicas (desde enfermedades autoinmunes hasta reacciones de hipersensibilidad o alergias) (Grieger et al., 2016; Stokholm et al., 2017). Ciertas influencias ambientales en el período perinatal (exposición a humo de tabaco, consumo de paracetamol o antibióticos materno durante el embarazo) se han relacionado con algunas manifestaciones alérgicas, como la dermatitis atópica neonatal, la rinitis alérgica y el asma. Las enfermedades respiratorias en la infancia también pueden jugar un papel en la maduración inmunológica (Dietert,

2009). Pero, aunque muchos de los detalles del desarrollo del sistema inmunitario han sido elucidados, los mecanismos que subyacen a la alteración del desarrollo del sistema inmunitario por parte de tóxicos ambientales aún no se conocen por completo (Grieger et al., 2016).

Los mecanismos que conducen al desarrollo del asma son aún poco conocidos. Pero se ha hipotizado que el desarrollo del asma podría estar relacionado con la desregulación del desarrollo inmunitario y alergias a través de diversos mecanismos: daño por estrés oxidativo, inflamación, respuestas inmunológicas asociadas a estos daños y sensibilización a alérgenos inhalados (Guarnieri and Balmes, 2014; Wright and Brunst, 2013). De hecho, en un alto porcentaje de asmáticos existe comorbilidad con otras enfermedades atópicas (eczema y rinitis) (Pinart et al., 2014). Este síndrome también tiene un importante componente genético. Existen genes que regulan estos mecanismos y pueden conferir mayor susceptibilidad respecto al desarrollo del asma en los sujetos que los presentan, respecto a los sujetos que carecen de estos genes (Bousquet et al., 2004; Duijts, 2012; Wright and Brunst, 2013).

1.3.4. *Vulnerabilidad infantil a la contaminación atmosférica*

Los niños son muy vulnerables a padecer problemas respiratorios y alérgicos debido a, entre otros factores que se comentarán a continuación, el prolongado período de desarrollo pulmonar e inmunológico. Es por ello que en este grupo de edad, y especialmente en los primeros 5 años de edad, se dan síntomas y problemas respiratorios con mayor frecuencia que en otras edades. La mayoría de estos problemas y enfermedades (infecciones de vías bajas, por ejemplo) son leves y/o se resuelven por sí mismos y/o responden fácilmente a tratamientos prescritos desde atención primaria (ERS, 2013b). Sin embargo, trastornos o síndromes crónicos como el asma o las enfermedades alérgicas han aumentado su prevalencia/incidencia en la infancia en países occidentales desde los años 80 y tienen un pronóstico, evolución y control de la enfermedad más delicado.

Los niños también un mayor riesgo de padecer los efectos de la contaminación atmosférica respecto a los adultos puesto que presentan algunas diferencias fisiológicas y comportamentales (Landrigan et al., 2004; Moya et al., 2004; WHO, 2005b):

1. *Vías de exposición exclusivas y que no se presentan en adultos:* la vía transplacentaria y la lactancia, donde en ambos casos la madre transfiere al feto y al niño a través de la placenta y la leche materna no sólo nutrientes, sino sustancias químicas que pueden resultar tóxicas.
2. *Órganos y los sistemas de detoxificación aún inmaduros en los niños,* con lo que la capacidad de metabolizar compuestos tóxicos es relativamente limitada; la piel y el sistema digestivo son muy permeables y los pulmones en desarrollo tienen grandes superficies por donde los tóxicos se pueden absorber.
3. *Patrones de conducta característicos:* gatear o colocarse objetos en la boca, así como su incapacidad de percibir los riesgos y evitar el peligro pueden implicar una mayor exposición a algunos contaminantes ambientales. Además, por su baja estatura y la altura a la que se encuentran los carritos de bebés pueden estar

más expuestos a los humos de salida de los tubos de escape de los vehículos.

4. *Fisiología diferente a la del adulto:* consumen más alimentos, beben más líquidos y respiran más aire por unidad de masa corporal, y los procesos de absorción, biotransformación, distribución y eliminación difieren en el organismo en desarrollo.

1.3.5 *Metodologías para la evaluación de la salud respiratoria infantil en estudios de epidemiología ambiental*

La evaluación de la salud respiratoria resulta compleja en la primera infancia, y más especialmente cuando se utilizan pruebas funcionales (medida directa de la función pulmonar y pruebas alérgicas). Estas pruebas requieren generalmente de una colaboración consciente por parte del paciente, por lo que su consecución por parte de niños/as de temprana edad no es siempre factible (Bacharier et al., 2008; Pijnenburg et al., 2015).

En clínica, se suele emplear el examen físico basado en la auscultación para descartar obstrucción pulmonar, así como los síntomas respiratorios referidos por los padres. También existen técnicas de evaluación de la función pulmonar o inflamación de las vías aéreas que requieren bajo esfuerzo por parte de los pacientes y se pueden realizar en niños pequeños (Tabla 6) (WHO, 2013b).

La prueba de función pulmonar clásica y más utilizada en las áreas de neumología es la espirometría forzada. Los valores de referencia están bien establecidos para diferentes edades. Mide flujos y volúmenes en una maniobra de espiración máxima voluntaria y requiere colaboración por parte del paciente. Se puede hacer a partir de los 3 años de edad aunque resulta más factible a partir de los 4 años. Dos de los parámetros importantes que se miden son el FEV1 (volumen forzado expiratorio durante el primer segundo, por sus siglas en inglés, se suele expresar en L ó mL) y el FVC (capacidad vital forzada, se suele expresar en L/s). Estos parámetros, así como su cociente, se suelen normalizar a valores de la población pediátrica de referencia, ya que éstos varían en función del sexo, la edad, el peso, la talla y la etnia. Parámetros con valores mayores al 80% de la población de referencia no excluye del diagnóstico de asma, ya que en el asma existen períodos libres de síntomas (asma controlada). Parámetros con valores por debajo del percentil 80 puede indicar obstrucción bronquial en diferentes grados de afectación (López-Silvarrey y Korta, 2012). El tipo de obstrucción se puede evaluar visualmente observando la forma de la curva de inspiración/expiración (curvas flujo-volumen) (Pijnenburg et al., 2015).

La espirometría puede usarse adicionalmente para evaluar la hiperrespuesta bronquial tras estimulación bronquial mediante fármacos (ejercicio, administración de metacolina, manitol o alérgenos). En clínica se suele realizar cuando el médico tiene alguna sospecha de asma en el paciente, por los síntomas que presenta, aunque la espirometría basal haya dado resultados normales. Consiste en realizar dos espirometrías, una anterior a la estimulación bronquial (basal) y otra tras la estimulación (broncodilatación). Si la diferencia entre los valores de FEV1 obtenidos en la espirometría basal y en la de broncodilatación es más de un 20%, esto apoyaría el diagnóstico de asma (López-Silvarrey y Korta, 2012; Pijnenburg et al., 2015).

Otra de las pruebas que se pueden realizar como marcador de obstrucción de las vías aéreas es la oscilometría de impulsos. Esta prueba mide la resistencia que oponen las vías aéreas a la respiración. Es una técnica muy sencilla en la que el participante solo tiene que respirar normalmente a través de una boquilla. El oscilómetro, emite pequeños impulsos u ondas de presión que son transmitidos hasta los pulmones y permiten obtener parámetros físicos para conocer la resistencia de las vías aéreas al paso del aire. Básicamente mide la impedancia pulmonar, que es resultado de la combinación entre dos parámetros: resistencia (o energía necesaria para que las ondas se propaguen a través de las vías aéreas) y reactancia (o medida del retroceso generado contra la onda de presión). A pesar de la facilidad de su aplicación, la oscilometría aún no es una técnica muy generalizada y es poco corriente que se encuentre disponible en los servicios de neumología (Komarow et al., 2011; Pijnenburg et al., 2015).

En cuanto a medidas de inflamación bronquial existen varias técnicas. Prácticamente todas consisten en la medición de ciertos parámetros o biomarcadores de efecto en aire exhalado. Uno de los productos celulares tras la inflamación es el óxido nítrico (NO) y se puede medir su concentración en aire exhalado. La prueba online se denomina fracción de NO en aire exhalado (FeNO). Esta medición se realiza en continuo, es decir, mientras el niño respira a ritmo normal a través del instrumento medidor. También existen otros biomarcadores de inflamación que pueden ser medidos en el aire exhalado (como el pH o las citocinas). Las determinaciones se realizan en el laboratorio tras la recogida de aire

exhalado, condensado con frío y almacenado a -80°C (López-Silvarrey, A. and Korta, J., 2012; Pijnenburg et al., 2015).

Las pruebas más comunes para evaluar la alergia o la atopia (Jáuregui et al., 2012) son:

las pruebas cutáneas de alergias: tratan de reproducir a pequeña escala la reacción de hipersensibilidad determinada sustancia, mediada por IgE, a en la piel del paciente. Para ello se inoculan extractos de alérgenos mediante una pequeña punción en la epidermis del antebrazo y se mide la superficie que ha reaccionado alrededor del punto de inoculación (roncha o habón).

la medición en sangre de distintas células o moléculas que participan en la reacción de hipersensibilidad de la alergia: IgE específicas, citocinas, linfocitos, basófilos, eosinófilos, etc. Su análisis permite estudiar, no sólo el alérgeno al que el paciente está sensibilizado, sino la respuesta específica inmunológica que su organismo emplea para hacer frente al alérgeno.

Los métodos utilizados en estudios epidemiológicos más habituales suelen ser cuestionarios completados por los padres, o los mismos niños/as si están en edad escolar, sobre síntomas respiratorios o diagnóstico médico de infecciones u otras patologías respiratorias y alérgicas. El más conocido es el cuestionario ISAAC, diseñado para conocer la prevalencia de asma y enfermedades alérgicas como la rinitis alérgica y el eczema atópico en niños de entre 6-7 años y niños de entre 13-14 años) (Mata Fernández et al., 2005). Aunque también existen otro tipo de cuestionarios, como por ejemplo los diseñados para conocer el grado de control del asma en pacientes asmáticos (el C-ACT, por sus siglas en inglés *childhood asthma control test* y el ACQ, *asthma control questionnaire*) (Juniper et al., 2010). En ocasiones, cuando los recursos lo permiten, se pueden utilizar pruebas funcionales, como la espirometría y oscilometría, pruebas de inflamación bronquial y/o alergológicas (Tabla 6).

La ventaja de las pruebas funcionales y de inflamación pulmonar, así como las alergológicas, es que son mediciones directas de la función respiratoria o alergias. Sin embargo, los métodos directos tienen la

desventaja de la complejidad para su evaluación en la primera infancia (pueden resultar molestas, los niños/as son muy pequeños/as para poner la voluntad y fuerzas necesarias para la consecución adecuada de las pruebas). En cambio, los métodos indirectos, y más concretamente los cuestionarios, son los más usados en estudios de epidemiología ambiental debido a la facilidad de su aplicación. Su principal limitación es que presentan un cierto grado de subjetividad y puede influir el sesgo de recuerdo de los participantes.

Tabla 6. Medidas directas o indirectas de salud respiratoria.

	Edad (años)			
	0-2	2-4	4-6	> 6
Medidas directas				
Función pulmonar: espirometría			x	x
Función pulmonar: oscilometría		x	x	x
Pruebas de hiperrespuesta bronquial (tras administración de metacolina, histamina)			x	x
Marcadores inflamación: FeNO	x	x	x	x
Marcadores inflamación en EBC			x	x
Medidas indirectas				
Cuestionarios de síntomas (ISAAC)	x	x	x	x
Cuestionarios de control de asma: C-ACT/ACQ			x	x

Abreviaturas: FeNO: fracción exhalada de óxido nítrico (NO), medición de NO en continuo, EBC: exhalado bronquial condensado, medición off-line de NO, citoquinas o pH en la muestra de exhalado bronquial, ISAAC: International Study of Asthma and Allergies in Childhood, C-ACT: childhood asthma control test, ACQ: Asthma Control Questionnaire.

Fuente: Adaptación y resumen de Pijnenburg et al., 2015.

1.3.6. *Efectos de la contaminación atmosférica sobre la salud respiratoria infantil*

Recientemente la evidencia sobre los efectos de la exposición a contaminación atmosférica sobre la salud respiratoria infantil (síntomas, agudizaciones del asma, función pulmonar) ha aumentado considerablemente (Antó, 2017; Guarnieri y Balmes, 2014; Li et al., 2016; MacIntyre et al., 2014; Zheng et al., 2015). Sin embargo, diferentes tipos de estudios, incluso de meta-análisis, concluyen que los resultados no son consistentes (Favarato et al., 2014), sobre todo para el desarrollo de asma (Guarnieri y Balmes, 2014). En este apartado se presentará un breve resumen del estado del arte de la relación entre la exposición temprana a compuestos orgánicos volátiles, especialmente benceno, y NO₂ con la salud respiratoria, alergias y asma en la infancia.

Estudios epidemiológicos sobre benceno

Existen estudios que han encontrado asociaciones significativas entre los niveles de COV en el interior de viviendas o escuelas y el asma (Rumchev et al., 2004; Smedje et al., 1997), así como con la sensibilización alérgica (Lehmann et al., 2001). En áreas con influencia de emisiones derivadas de industrias contaminantes (aglomerados de madera o refinerías) donde los niveles de COV y otros contaminantes atmosféricos en el ambiente exterior resultaron altos, se encontró un aumento de problemas respiratorios en niños como tos, sibilancias (Moraes et al., 2010), tos persistente e irritación de garganta, piel y ojos (de Marco et al., 2010) y disminución de la función pulmonar (Rusconi et al., 2011) respecto a las áreas de referencia.

Los efectos sobre la salud más conocidos del benceno son daños inmunológicos y carcinogénicos (ATSDR, 2007; IARC, 2012; WHO, 2010). Sin embargo, a niveles bajos del orden de microgramos, al igual que otros contaminantes atmosféricos, podría tener efectos sobre la salud respiratoria (Heinrich, 2011; Mendell, 2007), irritando las vías aéreas o alterando mecanismos de inflamación a través de múltiples rutas en las células epiteliales pulmonares tras la inhalación (Mascelloni et al., 2015; Pariselli et al., 2009; Wang et al., 2014). Aunque son pocos los estudios

epidemiológicos que evalúan la relación entre el benceno y los problemas respiratorios en niños.

Estudios epidemiológicos sobre NO₂

Un estudio reciente estimó que el 15% de la incidencia de asma en Europa podía ser atribuida a contaminación derivada del tráfico (Perez et al., 2013). Como se ha comentado ampliamente en secciones anteriores, la contaminación atmosférica derivada del tráfico es una mezcla compleja de sustancias y en ambientes urbanos es el tipo de contaminación atmosférica predominante. El NO₂ se conoce clásicamente como un buen marcador de este tipo de contaminación y, a diferencia del benceno, gran variedad de estudios de epidemiología ambiental evalúan la relación entre su exposición y la salud respiratoria y asma en la infancia. Existen artículos de revisión (Burte et al., 2016; Fuentes-Leonarte et al., 2009; Rodriguez-Villamizar et al., 2016; Vieira, 2015) y meta-análisis (Barone-Adesi et al., 2015; Bowatte et al., 2015; Lin et al., 2013; Zheng et al., 2015) que han estudiado la relación entre la exposición temprana a NO₂ (tanto en ambientes interiores y exteriores) y diferentes aspectos de la salud respiratoria de niños (exacerbaciones y prevalencia de asma, función pulmonar, síntomas respiratorios, admisiones hospitalarias y visitas a urgencias por causas asmáticas). Todos han encontrado un patrón similar de resultados: los niños o niñas asmáticos, con antecedentes familiares de alergias, los varones, y de estratos sociales más bajos son en los que más repercute el efecto adverso de la contaminación atmosférica, y en particular, del NO₂. Sin embargo, la mayoría de ellos coinciden en que se necesita más evidencia acerca del efecto a largo plazo de la exposición a contaminación atmosférica y NO₂ durante el período prenatal sobre problemas alérgicos, como rinitis y sensibilización alérgica, así como eczema atópico. Además, y al tratarse de un factor modificable, queda aún por explorar ciertas características individuales que puedan atenuar los efectos perjudiciales de la exposición a contaminación atmosférica.

Un informe reciente del *Health Effects Institute* (HEI) americano (Gilliland et al., 2017) muestra los resultados de un estudio llevado a cabo en California (cohortes *Children's Health Study* –CHS-) sobre el impacto sobre la salud respiratoria infantil de la contaminación atmosférica tras

20 años de políticas para la mejora de la calidad del aire. Se encontró que una reducción durante el período 1993-2012 en los niveles de contaminantes atmosféricos, principalmente de $PM_{2,5}$ y NO_2 , se relacionaba con una mejora de la salud respiratoria en niños adolescentes (concretamente, se estudió la función pulmonar y disminución en la prevalencia de síntomas respiratorios como bronquitis y tos). Esta mejoría fue mayor en los niños asmáticos. Por otra parte, en niños asmáticos, el descenso de riesgo de padecer síntomas de bronquitis fue más fuerte en dos subgrupos: varones y participantes que tenían perro. Según este informe, la alta prevalencia de síntomas de bronquitis entre los niños con asma convierte a este subgrupo en los grandes beneficiarios de una mejora de la calidad del aire.

1.4. El Proyecto INMA

1.4.1. *Presentación*

El Proyecto INMA - Infancia y Medio Ambiente (www.proyectoinma.org) es una red de investigación de grupos españoles que tiene como objetivo estudiar el papel de la contaminación ambiental (aire, agua y en la dieta) durante el embarazo e inicio de la vida y sus efectos en el crecimiento y desarrollo infantil.

El proyecto se desarrolla a través de un estudio multicéntrico de cohortes de base poblacional enmarcado dentro de las prioridades de la Organización Mundial de la Salud (WHO, 2004) y de la Unión Europea (Estrategia Europea SCALE (Comisión Europea, 2003) y VII Programa Marco. Se trata del primer estudio prospectivo de base individual en España que incluye la evaluación de exposición a diversos contaminantes ambientales y salud infantil desde el embarazo. Utiliza una metodología común para seguir longitudinalmente a un número aproximado de 4000 pares madre-niño. Dispone de mediciones ambientales (así como de biomarcadores en matrices biológicas) de los contaminantes más ubicuos en el entorno y de los nutrientes más relevantes.

El Proyecto INMA comenzó en el año 2003 con la constitución de 4 cohortes en diferentes ciudades españolas (Valencia, Sabadell, Asturias y Gipuzkoa (Figura 16) y considerando la experiencia previa de 3 cohortes anteriores (Flix-Ribera d'Ebre, Granada, Menorca). Las 4 últimas fueron creadas con posterioridad con un protocolo común (Guxens et al., 2012; Ramón et al., 2005; Ribas-Fito et al., 2006). Habitualmente se hace referencia a ellas como “cohortes *de novo*”.

Los criterios de inclusión para las cohortes *de novo* fueron los siguientes (Guxens et al., 2012). A las mujeres que cumplieron estos criterios se les propuso participar en el proyecto.

1. Ser residente en alguna de las 7 áreas de estudio
2. Tener al menos 16 años cumplidos
3. No formar parte de programas de reproducción asistida
4. Estar en la semana 10-13 de gestación
5. Embarazo no gemelar
6. Intención de dar a luz en el centro de referencia
7. No tener ningún impedimento para la comunicación

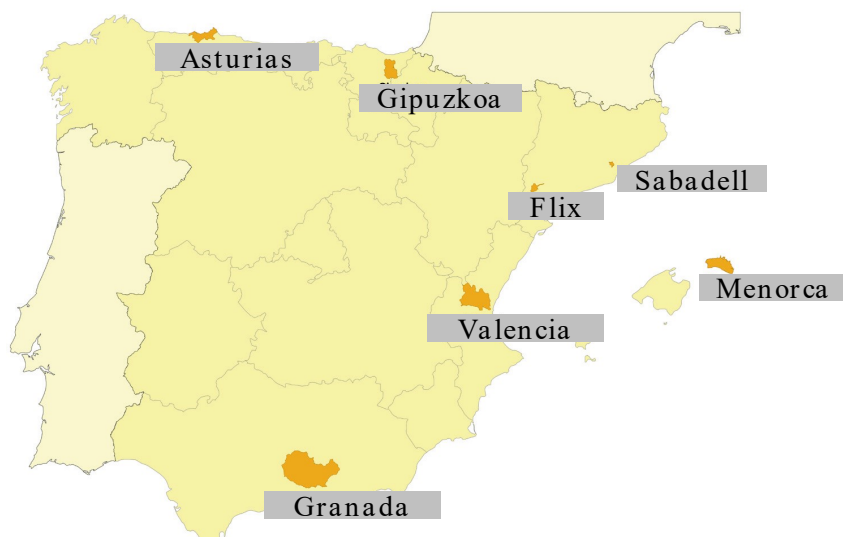


Figura 16. Mapa de localización de las áreas de estudio de las 7 cohortes del Proyecto INMA.

Fuente: adaptado de www.proyectoinma.org

El período de reclutamiento en cada una de las cohortes fue diferente (Figura 17). La primera cohorte *de novo* en iniciar el reclutamiento fue Valencia (entre noviembre de 2003 y junio de 2005), seguida por Sabadell (entre julio de 2004 y julio de 2006), Asturias (entre mayo 2004 y julio de 2007) y Gipuzkoa (entre abril de 2006 y enero de 2008). De todas las madres a las que se le propuso participar en el estudio, aceptaron entre el 45% y el 68% (54% en Valencia, 60% en Sabadell, 45% en Asturias y 68% en Gipuzkoa). Sobre las cohortes originales (Ribera d'Ebre, Menorca y Granada) se puede obtener más información en el trabajo de Guxens et al (2012).

Cohorte de Valencia

El área de estudio de la cohorte de Valencia corresponde a los Departamentos de Salud 6 y 7 (antiguas zonas de salud 5 y 6) de la Comunitat Valenciana. El Departamento 6 se compone de 34 municipios de la provincia y el 7 por diversos barrios de la ciudad de Valencia. En total comprende una población de 288.580 habitantes distribuida en 1372 m². Debido a la amplia extensión que abarca, el área de estudio se dividió en 4 tipos de zona: urbana, metropolitana, semiurbana y rural. El Hospital Universitario “La Fe” es el hospital público de referencia donde se reclutaron las mujeres embarazadas durante la visita médica de la semana 12 de gestación. Aceptaron participar en el estudio 855 mujeres (Figura 17).

Cohorte de Sabadell

El área de estudio comprende la ciudad de Sabadell. Es una ciudad de tamaño medio (208.000 habitantes en el año 2016) y en la que, en la actualidad, predomina del sector económico de los servicios. Toda el área de estudio Sabadell se caracteriza por ser de tipología urbana. La cohorte dio inicio en 2004 con el reclutamiento de 657 mujeres embarazadas en el Centro de Atención Primaria de Sant Félix, y que tenían intención de dar a luz en el Hospital de Sabadell (Figura 17).

Cohorte de Asturias

El área de estudio comprende el área sanitaria III del Principado de Asturias (Hospital San Agustín de Avilés) y que abarca una población de 155.00 habitantes y 9 municipios: la ciudad de Avilés (de tipología urbana, donde residen el 59% de las mujeres), municipios semiurbanos (Gozón, Castrillón, Corvera de Asturias, Muros de Nalón y Soto del Barco) y municipios rurales (Cudillero, Pravia e Illas). La actividad económica más importante de la zona es la industrial (sobretudo metalurgia y fundición, y en menor medida industria química, alimentaria y de productos plásticos). Esta cohorte, al igual que la de Sabadell, se constituye en 2004, llegando a disponer de 494 mujeres embarazadas al final del reclutamiento realizado en el servicio de obstetricia del Hospital San Agustín o del centro de salud de las Vegas en Avilés (Figura 17).

Cohorte de Gipuzkoa

El área de estudio se encuentra incluida en las regiones de Goierri y el Alto-Medio Urola de la provincia de Gipuzkoa. Tiene una superficie de 519 km² y una población de 88000 habitantes, distribuida en 25 municipios. Más del 90% de la población participante en INMA reside núcleos urbanos y el resto en pequeños caseríos o pequeños núcleos de población diseminados en las montañas. La actividad industrial más importante es la metalurgia (industrias del acero y hierro). La cohorte se inició en el año 2006 y se reclutaron 638 mujeres embarazadas en el Hospital de Zumárraga (Figura 17).

El estudio fue aprobado por los comités éticos de los hospitales de referencia a los que pertenecen las diferentes cohortes. Las mujeres participantes recibieron información del estudio por escrito y de forma oral. Una vez informadas, dieron su consentimiento por escrito para el seguimiento de los niños. Dicho consentimiento se ha solicitado a lo largo del estudio, incluyendo el de ambos padres en el nacimiento. En el ANEXO IV se presenta el consentimiento informado que firmaron las madres al nacimiento de los niños/as en la cohorte de Valencia.

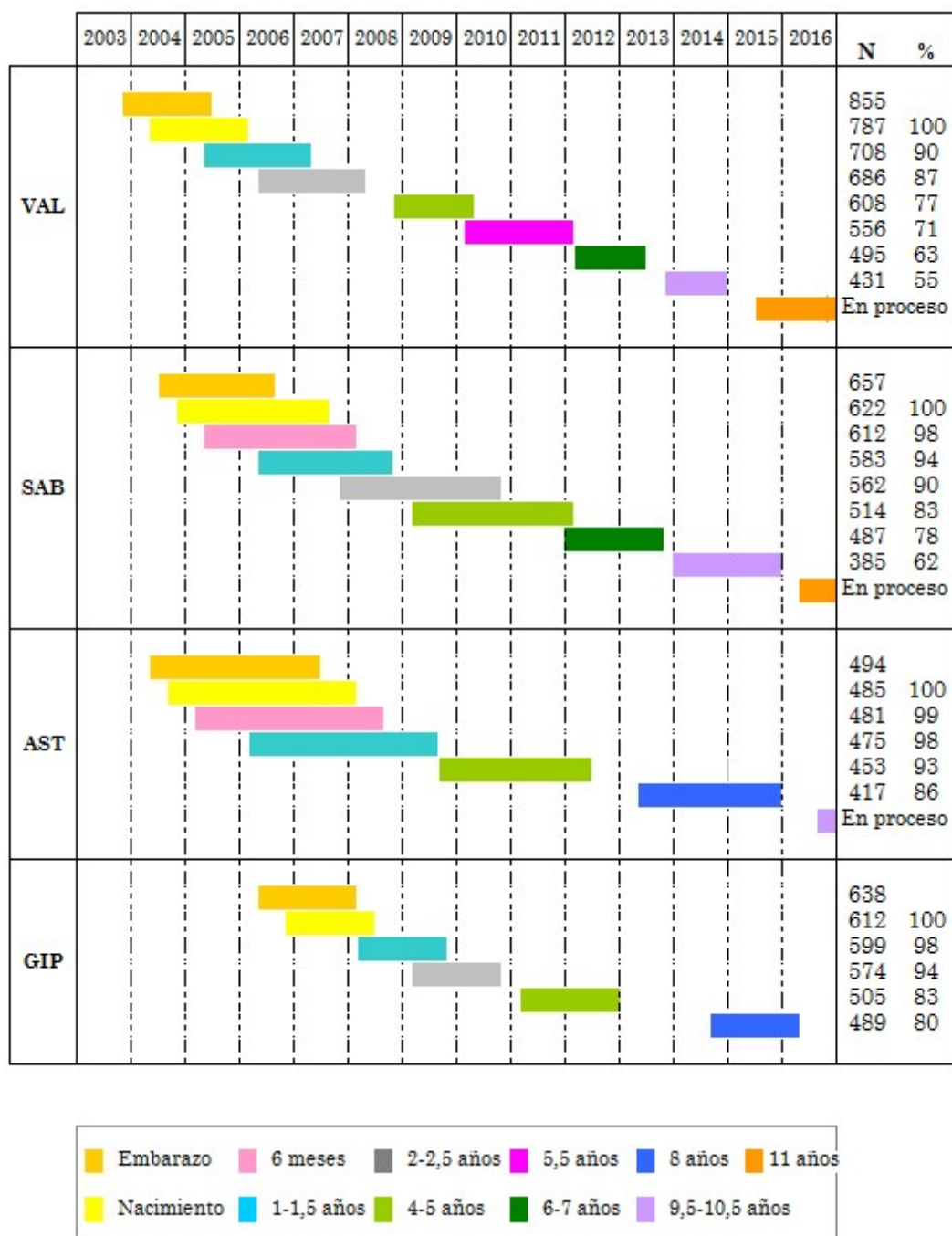


Figura 17. Períodos de seguimiento en las cohortes *de novo* INMA.

Abreviaturas: VAL, Valencia; SAB, Sabadell; AST, Asturias; GIP, Gipuzkoa

Fuente: Elaboración propia a partir de www.proyectoinma.org

1.4.2. Estudios sobre la exposición a contaminación atmosférica y salud respiratoria en INMA

Entre las exposiciones ambientales a estudio del Proyecto INMA se encuentra la **exposición a contaminación atmosférica**. En concreto se ha evaluado la exposición a NO₂, benceno y otros contaminantes relacionados con el tráfico en diferentes períodos de desarrollo (incluyendo el período prenatal) (Figura 18). La metodología utilizada para su evaluación incluye principalmente dos aproximaciones: (i) la estimación de los niveles de exposición (a través modelos LUR) y (ii) la medida de la exposición personal.

Básicamente la primera aproximación consistió en la medición de los niveles de contaminantes (NO₂ y BTEX en el período de embarazo y NO₂ en el período postnatal) a través de captadores pasivos colocados en una red de puntos de muestreo dentro de las áreas de estudio. Posteriormente se realizó el mapeado de los niveles de contaminantes mediante SIG y técnicas geoestadísticas (modelos LUR). Los modelos LUR se construyeron en el período de embarazo para NO₂ y benceno en las 4 cohortes *de novo*, y a los 4 años de edad para NO₂ en dos cohortes, Valencia y Gipuzkoa. Los modelos a los 7 años de edad están siendo desarrollados para Valencia y Gipuzkoa. Los niveles de exposición en cada período se asignan a las mujeres o los niños en función de las estimaciones obtenidas en el LUR para las coordenadas de sus viviendas (Esplugues et al., 2011; Iñiguez et al., 2009).

La segunda aproximación consistió en la medida de la exposición personal al año de edad de los participantes de la cohorte INMA de Valencia. En el año 2006-2007 se midieron los niveles de NO₂ y BTEX en el interior y exterior de 352 viviendas (Esplugues et al., 2010a, 2010b). Si bien, éste no fue el primer estudio en INMA en evaluar la exposición personal a NO₂ y BTEX. Durante el embarazo se realizó un estudio a menor escala (50 mujeres embarazadas en las cohortes de Valencia y Sabadell) en el que se evaluaba la exposición en el interior y el exterior de las casas, así como la exposición personal a través de captadores colocados en la ropa de las mujeres (Llop et al., 2010; Valero et al., 2009). Fue un estudio exploratorio cuyo objetivo era conocer los niveles de exposición

personal a los que estaba expuesta la población de mujeres embarazadas en Valencia y Sabadell, así como sus fuentes de emisión.

Más recientemente se ha evaluado la exposición personal a otros contaminantes atmosféricos relacionados con el tráfico (ultrafinas y humos negros) a los 9 años en la cohorte de Sabadell y a los 10 años en la cohorte de Valencia (Pañella et al., 2017). La evaluación consiste en la instalación de medidores en continuo en una mochila, que los niños y niñas llevan consigo durante 24 horas consecutivas en dos días laborales.

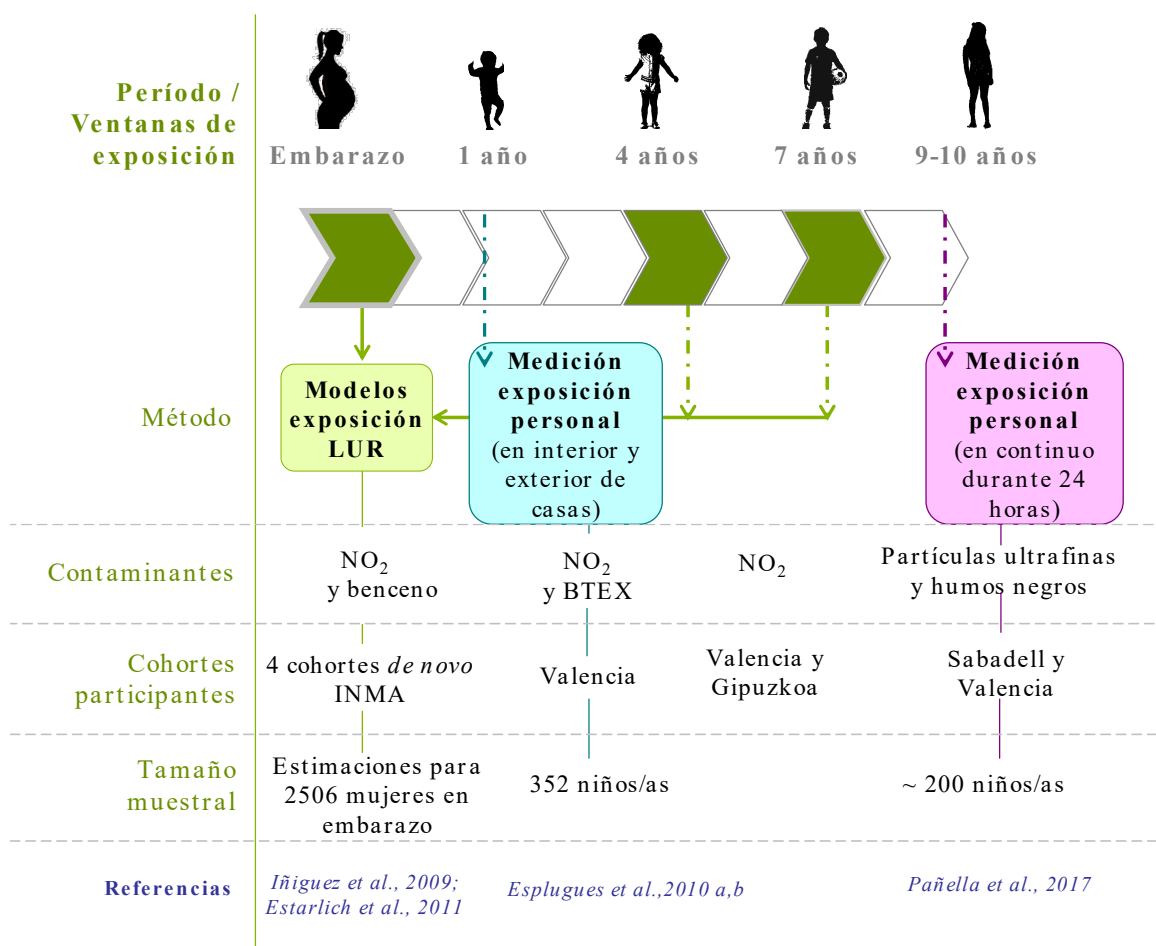


Figura 18. Evaluación de la exposición a contaminación atmosférica en el Proyecto INMA: periodos o ventanas de exposición estudiadas, métodos, contaminantes, cohortes participantes y tamaño muestral

La salud respiratoria se ha estudiado en diferentes períodos de desarrollo infantil en el Proyecto INMA. El primer año, los 4 y los 7 años de edad fueron los principales periodos, puesto que todas las cohortes *de novo* realizaron esta evaluación (Figura 19). Al año de edad se recogió información principalmente sobre infecciones y síntomas respiratorios característicos en este grupo de edad, así como eczema atópico, a través de cuestionario a los padres. El cuestionario fue una adaptación del usado en el estudio internacional AMICS (*Asthma Multicenter Infants Cohorts Study*) (Sunyer et al., 2001; Polk et al., 2004). A los 4 años de edad se añadieron preguntas sobre asma y rinitis alérgica. A los 7 años de edad, las cohortes INMA de Valencia, Sabadell y Gipuzkoa (en el caso de Gipuzkoa también a los 4 años de edad) participaron en el proyecto internacional MeDALL (*Mechanisms of the Development of ALLergy*) (Antó et al., 2017), junto con otras 13 cohortes europeas de nacimiento. Su objetivo consistía en estudiar las complejas relaciones entre enfermedades alérgicas relacionadas con la IgE en la infancia desde diversas perspectivas (epidemiología, clínica y mecanística en estudios *in vitro* e *in vivo*). Como consecuencia, a los 7 años de edad (y en el caso de Gipuzkoa y Sabadell también a los 4 años) se incluyeron nuevos indicadores de salud respiratoria: sensibilización a ciertos aeroalérgenos en sangre través de la medición de IgE específicas en sangre y la evaluación de la función pulmonar a través de espirometría. En estos períodos de desarrollo (7 años para Valencia, Sabadell y Asturias y 4 años para Gipuzkoa) se empezó a utilizar el cuestionario MeDALL, desarrollado por expertos en problemas respiratorios, asma y alergias (Bousquet et al., 2016).

De forma adicional, algunas cohortes han incluido la evaluación de la salud respiratoria en otros períodos de desarrollo. A los 2 años de edad, las cohortes de Valencia y Sabadell realizaron un cuestionario a las madres de los participantes de la cohorte (en el caso de Valencia este cuestionario se realizó telefónicamente). A los 9-10 años de edad en las cohortes de Valencia y Sabadell se ha evaluado la salud respiratoria en una submuestras de 200 niños/as aproximadamente. En este estudio se incluyó la evaluación de problemas respiratorios y alérgicos a través de cuestionario, la medida de la función pulmonar a través de espirometrías y la inflamación bronquial a través de la técnica FeNO (medición on-line de la fracción de óxido nítrico en el aire exhalado).

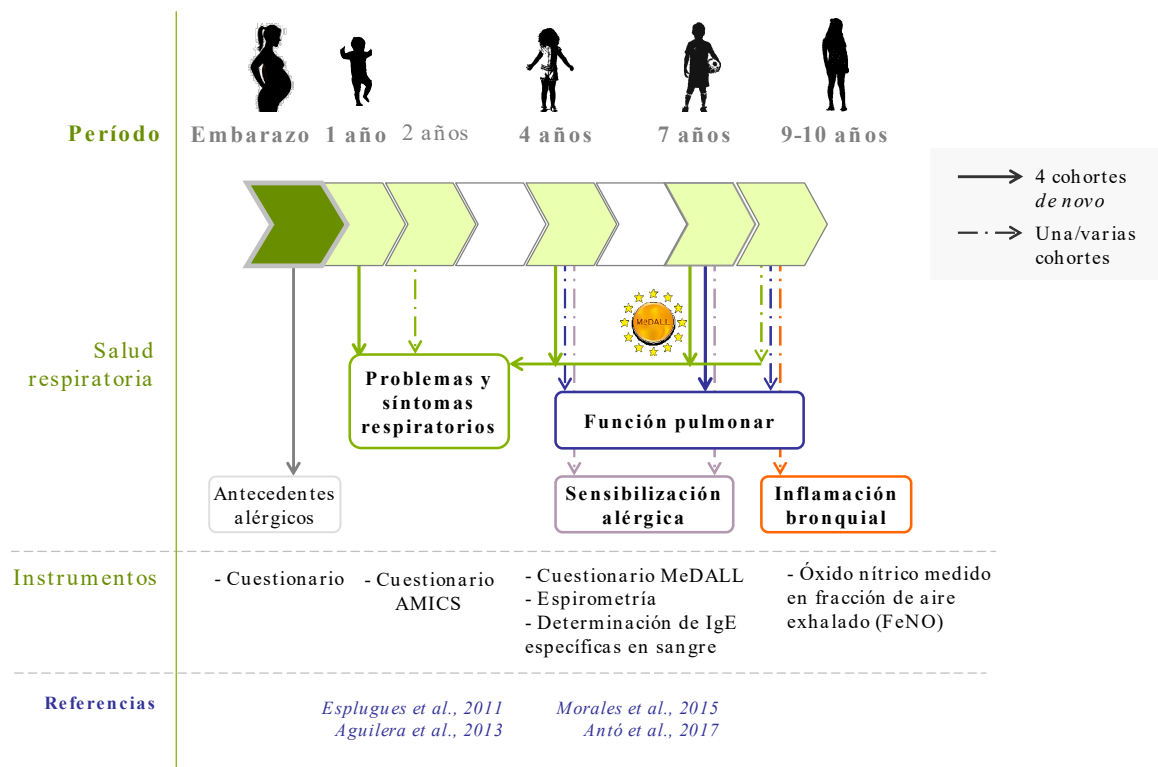


Figura 19. Evaluación de la salud respiratoria, alergias y asma en el Proyecto INMA: períodos de evaluación, problemas estudiados y instrumentos utilizados.

Con todo, el Proyecto INMA dispone de una amplia variedad de información sobre exposición a contaminación atmosférica e indicadores de salud respiratoria en diferentes momentos del desarrollo infantil, así como la evaluación de alergias y asma, a partir de los 4 años de edad y hasta la edad prepuberal. Si bien, los estudios realizados sobre los efectos en salud se reducen a la primera infancia.

En la cohorte de Valencia, se realizó un análisis de la asociación entre la exposición a NO₂ estimada para el embarazo y medida al año de edad en el interior y exterior de las viviendas y la salud respiratoria al año de edad (N=352) (Esplugues et al., 2011). Solo se encontró asociación entre padecer tos persistente al año de edad y estar expuestos a NO₂ en el exterior de la vivienda. En las 4 cohortes *de novo*, se ha estudiado la relación entre la exposición a NO₂ y benceno estimada para el embarazo y el año de edad y la salud respiratoria al año de edad (N=2199) (Aguilera et al., 2013). Se encontró una asociación entre la exposición a niveles

ambientales de NO₂ y benceno estimados para el embarazo (sobre todo para el primer y segundo trimestre) y padecer IRVB y otitis al año de edad. En las cohortes de Gipuzkoa y Sabadell, se analizó la asociación entre la exposición a NO₂ y benceno estimada para el embarazo y el primer año de edad y la función pulmonar en niños de 4 años de edad (N=620) (Morales et al., 2015). Los parámetros de función respiratoria FEV1 y FVC disminuyeron en orden de mililitros con el incremento de la exposición a NO₂ y benceno en el período prenatal, concretamente en el segundo trimestre. La exposición postnatal no se relacionó con la función pulmonar.

1.5 Justificación

El período perinatal es la etapa crucial para el desarrollo adecuado del sistema respiratorio y asegurar una adecuada funcionalidad en la edad adulta. Existen evidencias científicas, tanto estudios experimentales en animales como observacionales en humanos, de que la exposición a contaminación atmosférica a niveles actuales de contaminación, incluso por debajo de los niveles establecidos por la legislación europea, pueden agravar problemas respiratorios así como el asma o las alergias. Sin embargo, estas evidencias son aún limitadas, especialmente las que evalúan el desarrollo del asma (Bowatte et al., 2015; Guarnieri y Balmes, 2014; Vieira, 2015).

Con el fin de seguir evaluando estas relaciones, se han identificado las siguientes necesidades o recomendaciones metodológicas:

- Mejora de la caracterización de la exposición, bien a través de mediciones directas y personales, o bien a través de metodologías precisas de estimación de la exposición.
- Estudio de diferentes ventanas temporales de exposición con el fin de conocer los períodos de susceptibilidad para desarrollar problemas respiratorios, asma y alergias.
- Utilización de diseños de estudios observacionales como los de cohortes, ya que recogen información de forma longitudinal sobre problemas de salud así como información individual relevante.

El Proyecto INMA dispone de una amplia variedad de información sobre exposiciones ambientales y salud en la infancia. Concretamente para la contaminación atmosférica, se ha analizado la exposición a NO₂ y benceno, tanto con metodologías de estimación o medición de los niveles de exposición. Por su parte, también se ha recogido información variada a través de cuestionario y en momentos repetidos del tiempo, tanto para salud respiratoria infantil como características individuales y otras

exposiciones ambientales. De ahí se deriva la potencialidad de cohortes multicéntricas como INMA para testar este tipo de hipótesis.

Tal y como se ha mencionado en el apartado anterior, existen estudios previos en INMA que han evaluado la relación entre estimaciones de la exposición prenatal y postnatal a NO₂ y benceno con la salud respiratoria en la primera infancia (Aguilera et al., 2013; Esplugues et al., 2011), así como con la función pulmonar en edad preescolar (Morales et al., 2015). Si bien, queda por explorar la relación con las medidas directas de exposición a benceno (en el interior y exterior de las viviendas) que se tienen en la cohorte INMA de Valencia (Esplugues et al., 2010a). Por otra parte, la relación entre la contaminación atmosférica relacionada con el tráfico, como el NO₂, y problemas como el asma y las alergias aún no han sido explorados en INMA. Ante la creciente necesidad de estudios que evalúen el papel de la contaminación atmosférica en la aparición de nuevos casos de asma y alergias, se hace necesario empezar con esta línea de investigación en nuestra cohorte.

Por todo ello, el presente trabajo de tesis doctoral contribuirá, a través de una metodología cuidada, a aportar evidencia sobre el efecto de la exposición a contaminación atmosférica y salud respiratoria, asma y alergias en la infancia.

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2.1 Hipótesis

General

La exposición a contaminación atmosférica en diferentes etapas del desarrollo pulmonar, tanto prenatal como en los primeros años de vida, se relaciona con un deterioro de la salud respiratoria, asma y alergias en la etapa preescolar.

Específicas

1. La exposición atmosférica a benceno, a niveles habituales en la población valenciana y durante ciertos períodos de desarrollo, se relaciona con problemas respiratorios en la etapa preescolar como la tos, las infecciones de vías bajas y los pitos.
2. La exposición atmosférica a NO₂, a niveles habituales en la población española y durante ciertos períodos de desarrollo, se relaciona un deterioro de la salud respiratoria, asma y alergias en la etapa preescolar.
 - a. Algunas características individuales, constitucionales, así como otras exposiciones (tabaco), modifican la relación entre la contaminación atmosférica por NO₂ en la salud respiratoria en la etapa preescolar.
 - b. La carga antioxidante corporal (vitamina D y E) en la etapa prenatal y postnatal, así como la ingesta de alimentos con alto contenido en antioxidantes (como la fruta y la verdura), puede contrarrestar el efecto negativo de la contaminación atmosférica por NO₂ en la salud respiratoria en la etapa preescolar.

2.2 Objetivos

Objetivo general

Estudiar la exposición a contaminación atmosférica a benceno y NO₂ en niños y niñas de la cohorte de nacimiento española INMA, en ciertos períodos críticos de desarrollo pulmonar tanto prenatal como en los primeros años de vida, y su relación con la salud respiratoria, asma y alergias en los primeros años de vida.

Objetivos específicos

1. En relación a la exposición a benceno:
 - 1.1 Revisar la literatura científica sobre la relación entre la exposición a benceno y la salud respiratoria en la infancia (niños/as menores de 18 años de edad).
 - 1.2 Describir los niveles de exposición a benceno medidos en el interior y exterior de las casas al año de edad de niños y niñas de la cohorte INMA en Valencia.
 - 1.3 Estudiar los factores asociados a la exposición a benceno en el interior y exterior de las casas al año de edad de niños y niñas de la cohorte INMA en Valencia.
 - 1.4 Analizar la relación entre la exposición a benceno en el interior y exterior de las casas con problemas respiratorios al año de edad en niños y niñas de la cohorte INMA de Valencia.

2. En relación a la exposición a NO₂:

2.1 Describir la exposición a NO₂ ambiental estimada para los 4 años de edad en las 4 cohortes *de novo* INMA.

2.2 Evaluar la relación entre la exposición a NO₂ ambiental estimada para el período prenatal y la infancia con la salud respiratoria a los 4 años de edad en niños y niñas de las 4 cohortes *de novo* INMA.

2.3 Evaluar si ciertas características individuales (sexo, clase social, antecedentes familiares), constitucionales (ser pretérmino), características dietéticas o nutricionales (ingesta de frutas y/o verduras, niveles internos de Vitamina D y E) o exposiciones ambientales (tabaco materno durante el embarazo o tabaco pasivo postnatal) modifican la relación principal entre NO₂ y salud respiratoria.

3. METODOLOGÍA

3.1. Revisión sistemática sobre los efectos de benceno en la salud respiratoria infantil

Pregunta de búsqueda

Tal y como sugiere el título del presente capítulo, se realizó una revisión bibliográfica sistemática para conocer los estudios epidemiológicos existentes que evaluaban el estado del arte sobre la relación entre la exposición a benceno, medida en el aire de forma directa, y los problemas respiratorios en la infancia.

Fuentes y proceso de búsqueda

La búsqueda bibliográfica se llevó a cabo entre el 20 y el 30 de Abril de 2014. Se exploraron las referencias citadas en dos bases de datos bibliográficas on-line (Web of Science y PubMed, ésta a su vez incluye las bases de datos EMBASE y MedLine). El período de estudio abarcó desde el año 1999 al 2014. Se usaron dos combinaciones de términos en la estrategia de búsqueda:

- Primera combinación: *“benzene AND children AND respiratory”*
- Segunda combinación (términos MeSH): *“volatile organic compounds”, “child”, “respiratory tract infections”, “respiratory sounds”, “signs and symptoms, respiratory”*.

Los criterios de elegibilidad fueron:

- Según diseño del estudio: estudios analíticos observacionales basados en datos individuales (i.e., estudios transversales, casos y controles, panel y cohortes).
- Según la edad de los participantes: niños hasta 18 años de edad.
- Según la evaluación de la exposición: aquellos que evaluaban niveles de benceno en ambientes interiores, exteriores, y/o la exposición personal.
- Según el idioma: artículos en inglés o español.

Fueron excluidos los estudios de revisión y experimentales, así como los estudios que no evaluaban los efectos en la salud respiratoria de niños (como por ejemplo, efectos carcinogénicos).

En una primera fase, la información fue evaluada tras la revisión de los títulos y resúmenes de los manuscritos. Posteriormente, los artículos que parecían seguir los criterios de inclusión fueron evaluados basándose en la lectura del texto completo. Tras el análisis y selección de los artículos obtenidos en la búsqueda en PubMed y Web of Science, se evaluaron otros estudios relevantes encontrados en la lista de referencias de los artículos seleccionados anteriormente.

Resumen de la información

La información fue resumida en tablas y los epígrafes considerados fueron:

1. Referencia: especificando el autor y el año de publicación
2. Año de realización del estudio y localización
3. Diseño del estudio
4. Población de acuerdo a la edad y tamaño muestral
5. Variable respuesta considerada e instrumento utilizado para la recogida de la información de salud

6. Evaluación de la exposición a benceno:
 - Fuente de los datos
 - Niveles encontrados
 - Método de interpolación (cuando fue aplicable)
7. Otros contaminantes medidos y considerados en el estudio
8. Variables de ajuste en los análisis de asociación
9. Resultados sobre las asociaciones entre niveles de benceno y eventos respiratorios

Los niveles de benceno fueron convertidos a unidades del sistema internacional ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) y presentados gráficamente con el fin de facilitar la comparación entre los niveles obtenidos en los distintos estudios. Debido a la escasez de estudios encontrados se consideró no filtrar los resultados de acuerdo a la calidad de los estudios. Por otra parte, debido a esta escasez y a la heterogeneidad de las metodologías utilizadas en los diferentes estudios, no fue posible combinar las medidas de asociación a través de meta-análisis para dar una medida resumen.

Se clasificaron los artículos en tres categorías, según la evaluación de la exposición:

- Aquellos que midieron los niveles en ambientes interiores
- Los que evaluaron la exposición en ambientes exteriores
- Los que estudiaron la exposición personal

Además de la exposición a benceno, algunos estudios evaluaron la exposición a otros COV. Si bien, como no es el objetivo de esta revisión, los resultados para estos compuestos se evaluaron de forma más superficial.

3.2. Exposición a benceno en las viviendas y salud respiratoria al año de edad

Población y área de estudio

La población de estudio consistió en niños y niñas de un año de edad de la cohorte de Valencia del estudio INMA - Infancia y Medio Ambiente (Ribas-Fitó et al., 2006). Tal y como se comentó en la sección de Introducción, las madres fueron reclutadas entre noviembre de 2003 y junio de 2005 durante su primera visita al hospital de referencia, el Hospital “La Fe” de Valencia (Ramón et al., 2005). Al inicio del estudio, 855 mujeres embarazadas aceptaron participar en el estudio. De las 787 madres que dieron a luz, 754 de las cuales aceptaron participar en el estudio. La visita del primer año de edad se llevó a cabo entre julio de 2005 y febrero de 2007, y el número final de niños participantes fue de 708 (90% del total). La población del presente estudio fue una submuestra de éstos y a cuyas madres se les propuso participar en el estudio de evaluación de la contaminación atmosférica en los domicilios. Por motivos logísticos, el estudio dio inicio en marzo de 2006. Fueron 398 madres a las que se les propuso participar y, de éstas, aceptaron 391. Seguidamente se visitaron en sus casas donde se les realizó un cuestionario sobre exposiciones ambientales y se instalaron captadores (360 casas) (Figura 20). Un total de 352 madres enviaron los captadores al laboratorio de análisis tras el período de monitorización en su casa (15 días), de acuerdo a las indicaciones recibidas por el técnico del estudio. Con todo, la población participante en este estudio consistió en 352 niños (el 98% de las casas visitadas y el 49,7% de todos los niños de un año de edad en la cohorte) (Esplugues et al., 2010a). La localización de las casas dentro del área INMA-Valencia se muestra en la Figura 21.

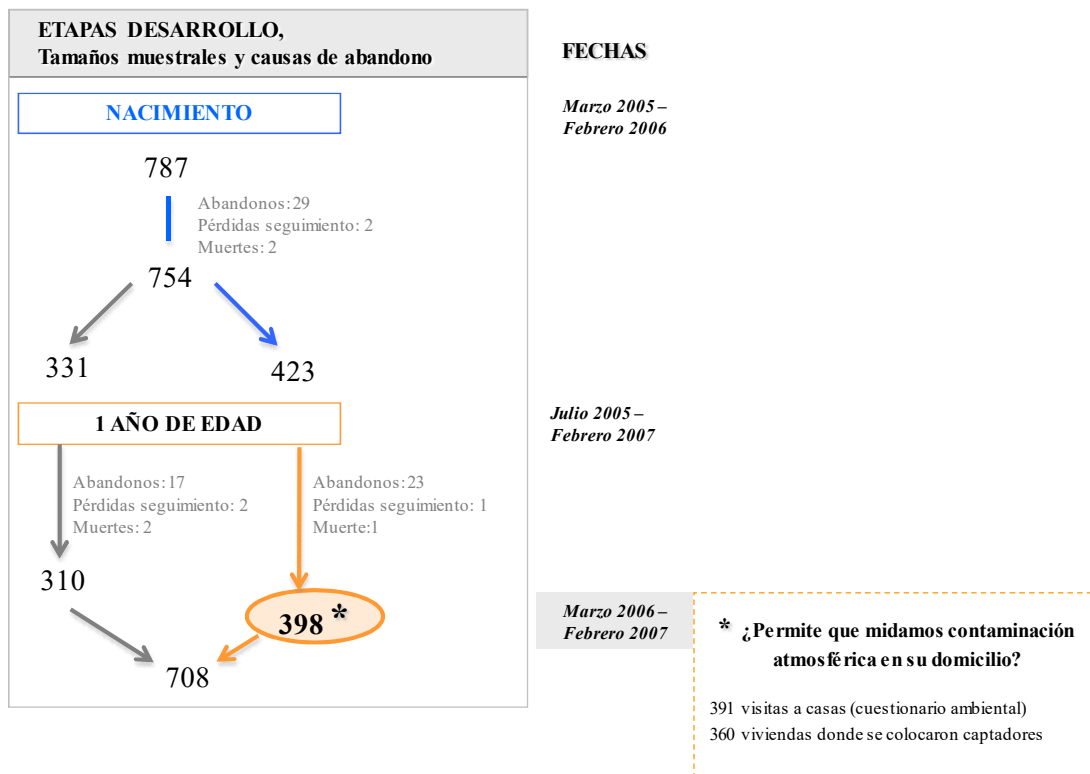


Figura 20. Seguimiento de la cohorte INMA-Valencia desde el nacimiento hasta la visita de los 12 meses de edad de los niños y niñas, así como la submuestra seleccionada para la medida de la exposición a contaminantes atmosféricos en las viviendas.

Evaluación de la exposición a benceno

Se midieron los niveles de NO₂ y BTEX en el interior y el exterior de los domicilios de niños y niñas participantes en la visita de 1 año de edad de la cohorte de Valencia (Esplugues et al., 2010a, 2010b). Los captadores se colocaron en el interior (salón) y en el exterior (balcón o ventana) de las casas se muestran en la Figura 21.A y 21.B. Los captadores utilizados tuvieron dos tipos de geometrías: de tubo para los BTEX y de caja para NO₂ (Figura 21.C y 21.D). La localización de los domicilios de los participantes se muestra en la Figura 22.



Figura 21. Captadores pasivos utilizados para el muestreo de la exposición a contaminación atmosférica al año de edad en la cohorte de Valencia: Captador tipo tubo (Palmes, 1981) para la captación de COV **(A)** y Captador tipo caja para NO₂ **(B)**. Soporte para instalar los captadores en el interior de la vivienda **(C)** y en el exterior **(D)**. Los captadores fueron instalados por duplicado en todos los casos.

Una vez las familias habían realizado la visita del año de edad en el hospital de referencia y habían aceptado participar en el estudio de exposición a contaminación atmosférica, tres trabajadoras de campo, previamente entrenadas para la instalación de captadores, se desplazaban a la vivienda y procedían a su colocación. El muestreo y la determinación analítica de los compuestos se realizó en colaboración con el Centro de Estudios Ambientales del Mediterráneo (CEAM). Los detalles de la metodología de evaluación de la exposición se presentan en la Tabla

7. Los captadores contenían carbón grafitizado para la fijación de BTEX, y para su posterior extracción y determinación en laboratorio (Esplugues et al., 2010a). Se realizó una campaña de muestreo de 14 días de duración. Tras este período de tiempo los padres desinstalaron los captadores según las indicaciones recibidas por los trabajadores de campo y los enviaron al laboratorio de análisis en un sobre hermético para evitar la contaminación de los filtros.

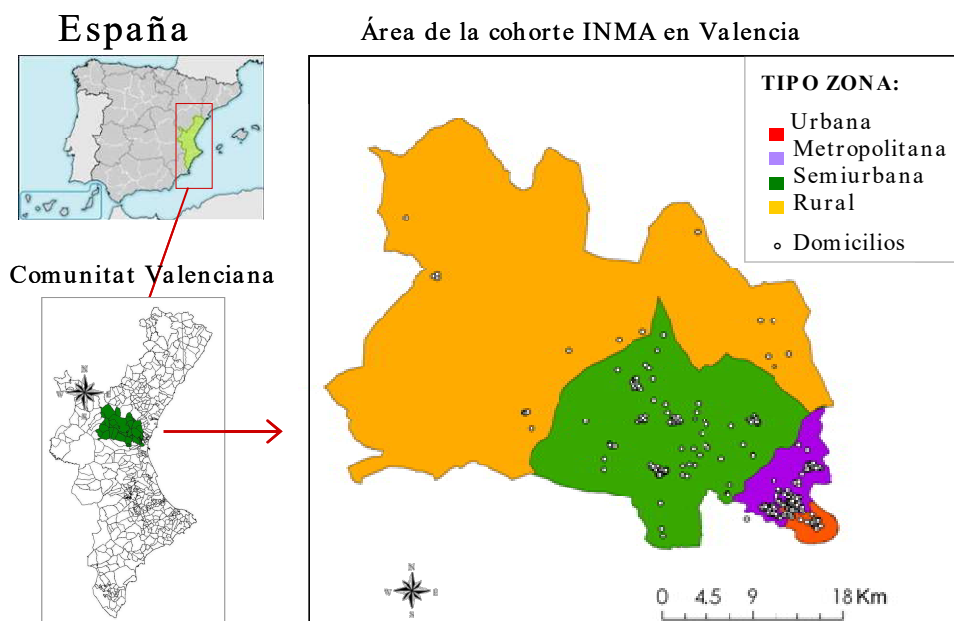


Figura 22. Ubicación de los domicilios de la submuestra de niños y niñas de 1 año de edad de la cohorte INMA de Valencia para los que se midió la contaminación atmosférica en las viviendas en el año 2006-2007 (N=360).

Ya en el laboratorio, la concentración de BTEX en las muestras fue analizada a través de desorción térmica asociada a cromatografía de gases con detector por ionización de llama (DT/GC/FIT), en comparación a patrones estándar de benceno, tolueno, etilbenceno y m-xileno, o-xileno y p-xileno. El límite de detección para el benceno fue de $1,04 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Para asegurar la calidad de las mediciones se colocaron 34 blancos. Además, con el fin de minimizar el posible error en la determinación de las concentraciones, se colocaron muestras dobles en el 92,5% de las casas en el interior y en el 93,8% de las casas en el exterior. Los coeficientes de

correlación intracase fueron superiores al 90%. Se obtuvieron datos válidos para el 81% de las viviendas en el exterior (N=292) y para el 95% de las viviendas en el interior (N=341). La exposición individual fue asignada en función de los niveles de contaminantes medidos en el interior y en el exterior de las casas (Tabla 8).

Tabla 7. Características de la evaluación de la exposición al año de edad la cohorte INMA de Valencia.

Período estudio (año)	Campañas (duración)	Nodos	Tipo de Captadores	LD ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	Asignación (modelos)
1 año* 2006-2007	1 campaña (14 días)	352 casas (int/ ext)	NO ₂ : <i>Palmes</i> BTEX: tubo	NO ₂ : 0,14 Benceno: 1,04	Mediciones personales (en domicilios)

Abreviaciones: LD: Límite de detección; int/ext: en interior y exterior; BTEX: Benceno, Tolueno, Etilbenceno, Xileno.

* Muestreo realizado en colaboración con Centro de Estudios Ambientales del Mediterráneo (CEAM)

Tabla 8. Indicadores de exposición a benceno al año de edad la cohorte INMA de Valencia utilizados en el presente estudio.

Variable	Descripción
Benceno interior ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	Nivel de benceno medido en el interior de la casa al año de edad en 341 niños y niñas de la cohorte de Valencia
Benceno exterior ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	Nivel de benceno medido en el exterior de la casa al año de edad en 292 niños y niñas de la cohorte de Valencia

Información de salud

La información de salud respiratoria fue recogida a través de cuestionario en la visita que se realizó a los niños y niñas de la cohorte en el primer año de vida y que tuvo lugar en el Hospital “La Fe” de Valencia.

Cuestionario de salud

Durante la visita de primer año de edad de los niños, los padres contestaron a un cuestionario sobre problemas y síntomas respiratorios sufridos por el niño desde el nacimiento hasta los 12 meses de vida. Entre otros problemas y síntomas respiratorios se les preguntó si sus hijos habían sido diagnosticados por un médico de infecciones respiratorias de vías bajas (IRVB) durante el primer año de vida (incluyen bronquitis, bronquiolitis o neumonía). También se les preguntó si habían padecido alguno de estos dos síntomas: sibilancias (definidas como sonidos provenientes del pecho, pero no respiración ruidosa debida a nariz tapada) y tos persistente (durante más de 3 semanas) (Cuadro 1). El cuestionario fue una adaptación del cuestionario de salud respiratoria usado en el estudio internacional AMICS (Sunyer et al., 2001; Polk et al., 2004). Para acceder al cuestionario completo, consultar ANEXO V.

Variables respuesta

La información recogida en el cuestionario de salud respiratoria permitió obtener la incidencia acumulada de cada problema y síntoma respiratorio (IRVB, sibilancias/pitos y tos persistente) desde el nacimiento hasta los 12 meses de vida de los niños y niñas. De forma que las variables respuesta de salud respiratoria se definieron como variables dicotómicas (haber padecido o no problemas y síntomas respiratorios durante el primer año de edad).

CUADRO 1. Extracto del cuestionario de salud respiratoria realizado a los padres en la visita 1 año de edad

1.- ¿Cuál de las siguientes frases describe mejor a su hijo/a en los últimos 12 meses?

- Nunca tiene pitos, aunque esté resfriado y mucoso, o tenga otra infección (nº episodios=0) 1
- Ocasionalmente o a veces tiene pitos (nº episodios=1-6) 2
- Tiene pitos la mayor parte del tiempo o siempre, (nº episodios=7 o más) 3

Por sibilantes o pitos queremos decir silbidos procedentes del pecho, pero no la respiración ruidosa debida a la nariz tapada. Por otra infección queremos decir dolor de garganta, infección del oído o fiebre.

3a – En los últimos 12 meses, ¿Ha tenido su hijo/a una tos que haya durado más de 3 semanas?

- Ninguna.....1
- 1 o 2 episodios de tos > 3 semanas..... 2
- Entre 3 y 5 episodios de tos > 3 semanas..... 3
- Entre 6 y 9 episodios de tos > 3 semanas..... 4
- Tiene tos la mayor parte del tiempo..... 5
- NS/NC..... 9

8 - ¿Algún médico le ha dicho alguna vez que su hijo tenía una infección en el pecho?

- SI.....1
- NO.....2
- NS/NC.....9

8 a Especifique ¿qué infección le fue diagnosticada a su hijo?

- Bronquiolitis.....1
- Neumonía2
- Bronquitis3

Variables de ajuste

En este apartado se presentan las variables de ajuste que inicialmente se consideraron en los análisis. La mayoría de ellas fueron obtenidas a través de cuestionario. Como excepción estuvo la exposición a NO₂ medida en el interior y en el exterior de las casas al año de edad. Estas variables se consideraron como posibles confusoras de la relación entre la exposición a benceno y la salud respiratoria.

Los cuestionarios

Las madres contestaron a 2 cuestionarios durante el embarazo. En el primero, cumplimentado en la visita de inclusión al estudio realizada en la semana 10-12 de gestación, se les preguntaba información sociodemográfica (edad, nivel de estudios, situación laboral, país de procedencia, lugar de residencia) (Cuadro A en ANEXO V). En el segundo cuestionario del embarazo, realizado durante su semana 28-32 de gestación, se les preguntó sobre sus exposiciones laborales y sobre las características ambientales de su residencia (como por ejemplo si habían realizado obras en casa durante los 6 meses anteriores) (Cuadro B en ANEXO V).

En la visita realizada al año de edad de los niños/as, los padres contestaron a un cuestionario sobre exposiciones ambientales. Se recogía información sobre estilos de vida, como por ejemplo el hábito tabáquico, y la presencia de potenciales fuentes de exposición en la casa, como la frecuencia de vehículos por la calle de su casa, productos de limpieza, tipo de cocina y frecuencia de ventilación de la casa, entre otros (Cuadro C en ANEXO V). Algunas de estas preguntas se realizaron previamente en los cuestionarios del embarazo y se actualizaron en la visita del año de edad de los niños/as.

Datos sociodemográficos

Las variables sociodemográficas utilizadas en este estudio, obtenidas en el cuestionario realizado en la semana 12 de gestación, fueron las siguientes:

- *Edad de la madre* en 4 categorías (menores de 25 años, entre 25 y 29 años, entre 30 y 34 años, y mayores de 35 años).
- *Nivel de estudios*: madres sin estudios o con estudios primarios, madres con estudios secundarios y madres con estudios universitarios.
- *Clase social*: se clasificó en 5 categorías ocupacionales de acuerdo con la ocupación actual de la madre, o al menos la más reciente. Para las mujeres que nunca habían trabajado fuera de casa, se realizó de acuerdo a la ocupación del marido. Se utilizó una adaptación al español del sistema de clasificación británico (Domingo-Salvany et al., 2000). La clase I incluye a personal directivo y técnicos superiores; la clase II a las ocupaciones intermedias y comerciales; la clase III, a los trabajadores no manuales cualificados; la clase IV, a los trabajadores manuales cualificados y parcialmente cualificados; y la clase V, a los trabajadores manuales no cualificados.
- *Situación de empleo*: Trabajadora, parada, estudiante, baja laboral, ama de casa, excedencia. Esta información fue actualizada en el cuestionario general realizado en la visita de 1 año edad.
- País de origen de la madre: España o fuera de España.
- *Tipo de zona*: En el cuestionario realizado en la semana 32 de embarazo se preguntó por el municipio de residencia y cada uno de ellos fue clasificado en los 4 tipos de zona explicados anteriormente. Además, se preguntó por la zona de residencia dentro del municipio (casco urbano, campo o urbanización). Para este estudio se realizó una combinación de ambas variables, introduciendo una nueva categoría que consideraba las viviendas incluidas en urbanizaciones que no se encontraran en la zona rural. De esta forma, la variable definitiva contiene 5 categorías: urbana, metropolitana, semiurbana, urbanización en zona no rural, y zona rural.

Características de las viviendas

Las variables estudiadas, obtenidas en el cuestionario de exposiciones ambientales realizado en la semana 28-32 del embarazo y actualizadas mediante el cuestionario realizado al año de edad de los niños/as, fueron:

- *Descripción de la casa*: unifamiliar separada, unifamiliar junta y piso.
- *Edad de la casa en años*: menos de 5 años, de 5 a 14, de 15 a 29, más de 29 años.
- *Número de habitaciones de la casa*: De 1-4 habitaciones y más de 5.
- *Presencia de aire acondicionado* en alguna habitación (dicotómica).
- *Altura de la casa*, en 7 categorías: desde planta baja a sexto piso.
- *Número de personas que viven en casa*, en 2 categorías: 3 o menos y 4 o más.

Información sobre estilos de vida y otras exposiciones ambientales

Al igual que la información sobre las características de la casa, la información sobre exposiciones ambientales y estilos de vida fue recogida en el segundo cuestionario del embarazo y actualizada en la visita del año de edad del niño/a:

- *Frecuencia de coches por la calle de su casa* en 2 categorías: nunca-poco, bastante-continuamente.
- *Frecuencia de vehículos pesados*: nunca-poco, bastante-continuamente.
- *Molestia percibida por contaminación atmosférica*: alta, intermedia, baja.
- *Nivel de ruido en la casa*: mucho, bastante, poco, nada.
- *Orientación de la ventana del salón comedor*: Exterior, interior, sin ventana.
- *Distancia de la casa a calle con tráfico continuo*: < 50 metros, ≥50 metros.
- *Distancia a la zona industrial más cercana*: < 50 metros, ≥50 metros.

- *Tipo de cocina*: Eléctrica, gas natural, gas butano, gas propano.
- Uso del extractor al cocinar: siempre, a veces, nunca.
- *Ventilación de la casa*: menos de 30 minutos diarios, entre 30 minutos y 2 horas, y más de 2 horas diarias.
- *Tipo de calefacción*: calefacción central, eléctrica, gas, madera o carbón.
- *Tipo de calentador del agua*: eléctrica, gas natural, gas butano, gas propano, fuel o gasoil.
- *Hábito tabáquico de los padres al año de edad del niño*: No fuman, fuma la madre, fuma el padre, o fuman ambos.
- *Fuman en el interior de la casa*: No; sí, uno de los dos; o sí, los dos.
- *Tener mascotas en casa al año de edad*: Considerados los animales domésticos de pelo o plumas que convivían con la familia dentro de casa.
- *Realizan obras o pintura en la casa durante el año de edad del niño*: Obras; pintura; obras y pintura; no realizan.
- Realizan obras en los 6 meses anteriores al embarazo: Sí o no.
- *Número de habitaciones en obras*: en 6 categorías, de 1 a 6 habitaciones.
- *Frecuencia de limpieza*: más de 1 vez /semana, 1 vez/semana, menos de 1 vez/semana.
- Utilización de productos de limpieza:
 - *Lejía*
 - *Amoniaco*
 - *Sulfumán*
 - *Desengrasante*
 - *Limpiacristales*
 - *Limpiamuebles*
 - *Ambientadores*
 - *Spray para mopa*
 - *Spray para horno*
 - *Spray para plancha*
 - *Productos perfumados*
 - *Naftalina antipolillas*
- Presencia de alfombras, mantas y cortinas
- Utilización de productos insecticidas
- Utilización insecticida en spray
- Utilización de insecticida en dispositivo químico de enchufe
- Realización de pintura o rotulación como actividad de ocio

- Uso de pegamento o colas en actividad de ocio
- Realización de bricolaje

Antecedentes familiares y otros datos relacionados con la salud respiratoria

Se testaron las siguientes variables como factores que pueden estar relacionados con problemas respiratorios en la infancia: sexo del niño, ir a la guardería (obtenida en cuestionario de exposiciones ambientales de la visita de 1 año), historia familiar de alergias (que la madre o el padre haya sufrido asma, eczema atópico o rinitis alérgica), madre fumadora en la semana 28-32 de embarazo y lactancia materna. Otros posibles predictores que se tuvieron en consideración fueron: tipo de zona, estación del parto y estación de muestreo.

Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó usando el paquete estadístico Stata 11.0 (StataCorp, 2009).

Análisis exploratorio de los datos

Los problemas de salud respiratorios fueron considerados como dicotómicos (haber padecido al menos un episodio durante los 12 meses anteriores). Para la descripción de estos problemas, se calcularon incidencias acumuladas (IA) en la población de estudio. Adicionalmente, se comprobó la **representatividad de la población estudiada** respecto a toda la población participante en la cohorte INMA de Valencia al año de edad comparando las características de ambas poblaciones (test Chi²). Los posibles **factores determinantes de los problemas respiratorios** se testaron a través de regresión logística.

Se realizaron **descriptivos gráficos de los niveles de benceno** medidos en el interior y en el exterior de las casas durante el primer año de edad del niño. Se calculó la razón entre los niveles de benceno interiores y exteriores (Razón I/E). Los niveles de benceno en el interior, en el

exterior, así como la razón I/E se tabularon de acuerdo a la estación de monitorización y zona de residencia de los niños. Las distribuciones se compararon con el test de Kruskal-Wallis. Además, se calcularon **coeficientes de correlación** por rangos de Spearman para evaluar la relación entre los niveles de benceno interior, benceno exterior, NO₂ interior y NO₂ exterior en el período postnatal. Debido al elevado porcentaje de valores por debajo del límite de detección (1,04 µg/m³), los niveles de benceno no siguieron una distribución normal. Por ello, las variables de benceno interior y exterior fueron transformadas logarítmicamente.

Con el fin de conocer los **factores asociados a la exposición a benceno** en el interior y en el exterior se realizaron modelos de asociación con potenciales variables asociadas mediante regresión Tobit. Este tipo de regresión es útil cuando la distribución de los datos se encuentra censurada en un punto, como por ejemplo en las variables concentración o niveles de contaminantes medidos mediante instrumentos que presentan un límite de detección. Se da en la muestra un exceso de probabilidad en el punto del límite de detección que no se da en la realidad. La distribución de los datos en estas variables obtenidas es teóricamente una distribución continua, pero en la práctica presenta una frecuencia excesiva para la distribución del valor correspondiente al punto de censura, es decir, del valor asignado a los datos por debajo del límite de detección. De forma que la distribución será similar a distribución discreta. Para trabajar con este tipo de variables existen varias opciones: (1) considerar la variable con la distribución obtenida de los datos muestreados, con censura, (2) eliminar todas las observaciones censuradas y trabajar únicamente con observaciones detectadas, (3) trabajar con la variable categorizada y (4) asignar valores aleatorios desde el punto de censura hasta el valor mínimo posible en la naturaleza. Con las dos primeras opciones se incurrirá en una pérdida de potencia estadística y un error de representatividad de la distribución de los datos, puesto que la variable objeto de estudio tendrá una distribución diferente de la variable resultante al obtener la muestra. En particular, si se ignoran las observaciones censuradas, el valor medio calculado resulta mayor que el valor medio poblacional, por lo que las asociaciones obtenidas en el estudio aplicarían sólo a la subpoblación expuesta por el límite de

detección. La tercera opción supone cierta pérdida de información respecto al uso de la variable en continuo. La cuarta opción es la que utiliza la regresión Tobit con el fin de conseguir una distribución de los datos aproximada a la de la muestra medida y obtener estimaciones no sesgadas (Bleda Hernández y Tobías Garcés, 2002). Este tipo de regresión se ha usado previamente en estudios epidemiológicos ambientales, cuando la variable continua de exposición presenta una distribución censurada (Aurrekoetxea et al., 2014; Lubin et al., 2004). Los modelos de regresión Tobit multivariantes se construyeron en base a las variables que resultaron relacionadas con los niveles de benceno en los modelos Tobit univariantes ($p < 0,2$) y que mostraron significación ($p < 0,1$) en el test de máxima verosimilitud cuando se mantenían en el modelo multivariante. Se consideró la estación de muestreo (invierno, verano, otoño y primavera) como covariable fija en los modelos con el fin de corregir la estacionalidad del benceno.

Análisis de la asociación entre la exposición a benceno y la salud respiratoria

La asociación entre la exposición a benceno al año de edad (en el interior y exterior de las casas) con los eventos respiratorios fue analizada mediante **regresión logística multivariante**. En un primer paso, los modelos se construyeron incluyendo las covariables relacionadas con la variable respuesta (test de verosimilitud a un nivel $p < 0,1$). En un segundo paso, se incluyeron además aquellas covariables relacionadas con los niveles que modificaron la estimación para la exposición en más de un 20%. Todos los modelos la variable 'estación de muestreo'. Las estimaciones de las asociaciones fueron expresadas como odds ratio (OR) con sus correspondientes intervalos de confianza al 95% (IC95%) para un incremento en 1 unidad del logaritmo neperiano de benceno interior y exterior postnatal.

Análisis de sensibilidad

Las mediciones de benceno en las viviendas no fueron realizadas simultáneamente en la población a estudio y a consecuencia de la

estacionalidad de este contaminante, los niveles de benceno en la muestra incorporaban el efecto de la estación en el periodo de muestreo que habría dificultado la precisión de un contraste espacial. Con tal de ajustar por la variabilidad estacional en nuestra exposición, los modelos fueron ajustados por la variable “estación de muestreo”, categorizada en 4 categorías, tal y como se ha mencionado anteriormente. En un análisis de sensibilidad posterior se trató de corregir de forma más precisa la estacionalidad estandarizando las variables de exposición. Para ello se consideró una variable de tendencia ordinal según el día concreto de inicio del muestreo. En adelante se hará referencia a esta estandarización como “desestacionalización de los niveles de benceno” y a las variables resultantes como “benceno (interior o exterior) desestacionalizado”. Posteriormente, se replicaron los análisis de asociación, esta vez considerando los niveles de benceno desestacionalizados y se comprobó si la estacionalidad estaba sesgando los resultados de la asociación entre la exposición y la salud respiratoria.

En concreto, el método para la desestacionalización de los niveles de benceno fue el siguiente:

1. Se construyó la variable “tendencia” (orden del día del año en que se realizó la medida, siendo 1 el día en que se inició el muestreo en la casa del primer participante del estudio).
2. Se ajustó un modelo gam a los niveles originales de benceno y usando como predictor un *spline* de la variable “tendencia”, que capturaba las oscilaciones estacionales en las mediciones.
3. Se crearon las variables de “benceno desestacionalizado” escalando los residuos del modelo a la media y desviación típica de las variables originales de benceno (Ecuación 1).

Ecuación 1:
$$\mathbf{b}_i^d = \mathbf{r}_i \cdot \frac{\mathbf{s}_b}{\mathbf{s}_r} + \bar{\mathbf{b}}$$

Siendo:

\mathbf{b}^d la variable resultante desestacionalizada.

\mathbf{r}_i = la diferencia entre el valor del benceno inicial medida en la casa del participante i (\mathbf{b}_i) y la predicción del modelo gam para el participante i ($\hat{\mathbf{b}}_i$).

$\hat{\mathbf{b}}$ la predicción del modelo gam,

\mathbf{b} la variable de benceno inicial,

$\bar{\mathbf{b}}, \mathbf{s}_b^2$ la media y varianza muestral de \mathbf{b} y

\mathbf{s}_r^2 , la varianza de r

3.3. Exposición a NO₂ ambiental y salud respiratoria hasta los 4 años de edad

Población y áreas de estudio

La población de estudio consistió en niños y niñas de 4 años de edad de las 4 cohortes *de novo* del estudio INMA, por orden alfabético: Asturias, Gipuzkoa, Sabadell y Valencia. Concretamente pasaron a formar parte de este estudio aquellos participantes en la visita de 4 años de edad que, además de tener información de salud, tuvieron estimaciones de NO₂ para alguna de las ventanas temporales de exposición que se deseaba estudiar. Finalmente el tamaño muestral fue de 1862 (Tabla 9). Supone el 89,5 % de los participantes en la visita de los 4 años y el 74,3% del total de las cohortes en el nacimiento.

Tabla 9. Tamaños poblacionales al nacimiento, en la visita de los 4 años de edad y según disponibilidad de información sobre indicadores de exposición a NO₂ en las 4 cohortes *de novo* INMA

	Ast	Gip	Sab	Val	TOTAL
Nacimiento	485	612	622	787	2506
Participantes en 4 años	398	404	468	592	1862
Con estimaciones NO ₂ prenatal	396	404	467	592	1859
Con estimaciones NO ₂ postnatal	398	404	468	563	1833

Cohortes por orden alfabético: Asturias (Ast), Gipuzkoa (Gip), Sabadell (Sab) y Valencia (Val).

Evaluación de la exposición a NO₂ ambiental

Las variables o indicadores de exposición a NO₂ en diferentes períodos de desarrollo considerados en este subestudio se muestran en la Tabla 10. Primeramente, se midieron los niveles de contaminantes atmosféricos a través de captadores pasivos en el período prenatal (4 cohortes de novo INMA) y a los 4 años de edad (cohortes de Gipuzkoa y Valencia) (Tabla 11). Los contaminantes muestreados fueron: en el embarazo, NO₂ y BTEX y a los 4 años de edad, NO₂. Los captadores se instalaron en una serie de puntos de muestreo (nodos) distribuidos en cada área de estudio según un enrejado diseñado específicamente para la cohorte correspondiente (Figura 23, Tabla 11). La distribución espacial de los nodos en las áreas de estudio se eligió según criterios geométricos, gradientes de contaminación esperados y densidad de población (Esplugues et al., 2007) (Figura 23). Los captadores utilizados se muestran en las Figura 24.A, 24.C y 24.D, y su localización en mobiliario urbano en la Figura 24.B y 24.E. Se realizaron campañas de medición en diferentes épocas del año con el fin de capturar la variación estacional de la contaminación. En el período prenatal, se realizaron mediciones en las 4 cohortes *de novo* usando el enrejado diseñado. En el período postnatal, solo Valencia y Gipuzkoa realizaron mediciones ambientales en el enrejado.

Tabla 10. Indicadores de exposición a NO₂ en el periodo prenatal y hasta los 4 años de edad en las 4 cohortes *de novo* INMA.

Variables	Descripción
	Niveles de exposición estimados ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) para las coordenadas geográficas de las viviendas, a través de modelos LUR y ajuste temporal, para los siguientes períodos:
NO ₂ prenatal	Todo el embarazo
NO ₂ primer trimestre	Primer trimestre de embarazo
NO ₂ segundo trimestre	Segundo trimestre de embarazo
NO ₂ tercer trimestre	Tercer trimestre de embarazo
NO ₂ postnatal	Entre el nacimiento y los 4 años de edad
NO ₂ 0-1 años	En el primer año de edad
NO ₂ 3-4 años	En el cuarto año de edad

El NO₂ presente en el aire quedaba retenido en los captadores gracias a un filtro impregnado en una sustancia fijadora del gas (trietanolamina en solución etanólica). Tras el período de monitorización, el nitrito formado se extrajo en el laboratorio y se determinó analíticamente mediante espectrofotometría a 540 nm (Esplugues et al., 2010b). Para la determinación de BTEX, el captador fue rellenado con carbón grafitizado para su fijación (Esplugues et al., 2010a). Posteriormente se realizó la determinación analítica de los contaminantes en los laboratorios de los centros colaboradores (CNSA o CEAM). Ya en el laboratorio las muestras se sometieron a un proceso de desorción térmica y se analizaron por cromatografía de gases-espectrometría de masas.

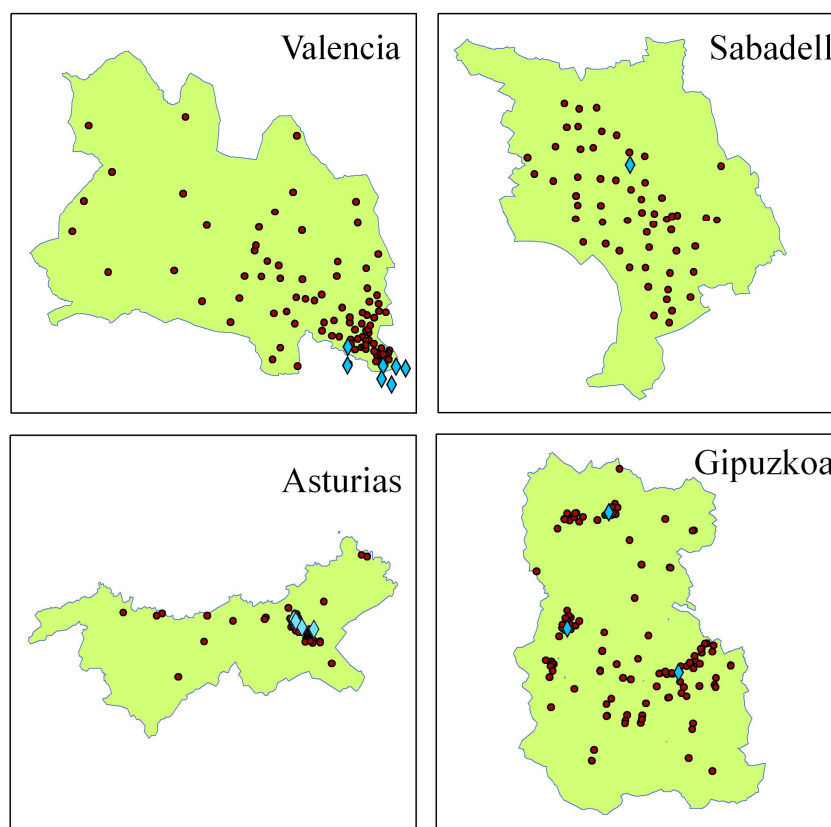


Figura 23. Diseño del enrejado de puntos de muestreo (nodos) para la para la medida de los niveles ambientales de NO₂ y BTEX en cada una de las 4 cohortes de novo INMA: **Valencia, Sabadell, Asturias, Gipuzkoa**. Localización de los nodos (en círculos) y localización de las estaciones de la red de vigilancia de la calidad del aire (en rombos) en las diferentes áreas de estudio.

Tabla 11. Características de la evaluación de la exposición en el Proyecto INMA: Medida de los niveles ambientales y asignación de la exposición.

Período estudio (Cohorte, año)	Campañas (duración)	Nodos	Tipo de Captadores	LD ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	Asignación (modelos)
Embarazo*					
Val, 2004-2005	4 campañas	93	NO₂: Radiello	NO ₂ : 1 [#]	Estimaciones ambientales (LUR)
Sab, 2005-2006	4 campañas	57	BTEX: Radiello	Benceno: 0,01	
Ast, 2005	2 campañas	67			
Gip, 2007	2 campañas (7 días)	85			
4 años					
Val, 2009 **	3 campañas	98	NO₂: Palmes	NO ₂ : 1	Estimaciones ambientales (LUR)
Gip, 2011 *	2 campañas (7 y 14 días, respectiv.)	95	NO₂: Radiello	NO ₂ : 7	

Abreviaciones: Val, Valencia; Sab, Sabadell; Ast, Asturias; Gip, Gipuzkoa. LD: Límite de detección; LUR: Modelos de regresión Land Use Regression; int/ext: en interior y exterior; BTEX: Benceno, Tolueno, Etilbenceno, Xileno.

[#] LD para Gipuzkoa en embarazo 4 o 5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, según la campaña.

* Muestreo realizado en colaboración con Centro Nacional de Sanidad Ambiental (CNSA)

** Muestreo realizado en colaboración con Centro de Estudios Ambientales del Mediterráneo (CEAM)

Fuente: Elaboración propia

Por último, para cada período se estimaron los niveles de exposición en el domicilio de las madres incluidas en el estudio. Las estimaciones se realizaron a partir de los niveles de contaminantes medidos en cada nodo. Se realizó una predicción de los niveles de NO₂ (y benceno en el período de embarazo) para toda el área de estudio mediante el método de regresión múltiple por usos de suelo LUR (aplicado sobre el promedio de las medidas en las distintas campañas del mismo seguimiento (embarazo/4 años). Los predictores utilizados fueron datos relacionados con su ubicación geográfica y obtenidas a partir de SIG (usos del suelo, intensidad del tráfico, industrias y altitud), y en el caso de Valencia, también las predicciones de un modelo de interpolación espacial, *kriging* (Tabla 12). La exposición individual se asignó en función de la media de las estimaciones de los niveles ambientales en casa y teniendo en cuenta los cambios de domicilio (Estarlich et al., 2011; Iñiguez et al., 2009).

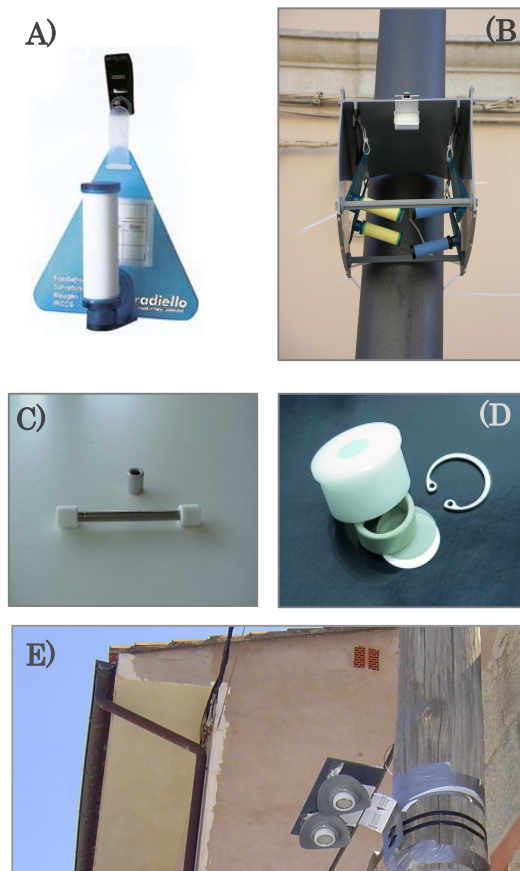


Figura 24. Captadores pasivos utilizados para el muestreo de la exposición a contaminación atmosférica. En período prenatal (embarazo) en todas las cohortes y postnatal (4 años de edad) en Gipuzkoa: Captadores tipo Radiello®, donde se colocaron los filtros de NO₂ ó de BTEX (A) y su colocación en farolas (B). En el período postnatal en Valencia: Captador tipo tubo (Palmes, 1981) para la captación de BTEX (C) y Captador tipo caja para NO₂ (D). Localización en postes de la luz y farolas de los captadores en Valencia (E). Los captadores fueron instalados por duplicado en todos los casos.

Tabla 12. Características básicas de los modelos *Land Use Regression* (LUR) utilizados para la modelización espacial de los niveles de NO₂ en el Proyecto INMA.

Cohorte	VARIABLES TESTADAS	R ²
AST	- Usos de suelo - Distancia a carreteras e industrias - Altitud	Embarazo: 0,521
GIP	- Usos de suelo - Distancia a carreteras e industrias - Distancia a gasolineras - Valle de estudio - Altitud	Embarazo: 0,550 4 años: 0,577
SAB	- Usos de suelo - Distancia a carreteras e industrias - Altitud - Densidad de población - Densidad de edificios	Embarazo: 0,750
VAL	- Predicciones del <i>Kriging</i> - Usos de suelo - Distancia carreteras, longitud y densidad tráfico - Altitud - Densidad de población - Densidad de edificios *	Embarazo: 0,810 4 años: 0,799

Abreviaturas: Val, Valencia; Sab, Sabadell; Ast, Asturias; Gip, Gipuzkoa.
* Solo para el embarazo

Las variables o indicadores de exposición a NO₂ en diferentes períodos de desarrollo considerados en este subestudio (Tabla 10) fueron derivados de las estimaciones residenciales de los niveles de exposición a NO₂ a partir de modelos LUR del embarazo en las 4 cohortes *de novo* INMA y, en el caso de las cohortes de Gipuzkoa y Valencia, considerando también los modelos LUR a los 4 años de edad. Sin embargo, los modelos LUR describen la variabilidad espacial en un momento concreto, pero no la variabilidad temporal o estacional. Para intentar ajustar temporalmente los niveles de exposición a NO₂ y obtener así los indicadores de exposición para cada período, se utilizaron los datos de la red de vigilancia de la contaminación atmosférica (Ecuación 2 para Asturias y Sabadell, y Ecuación 3 para Gipuzkoa y Valencia). Se tuvieron en cuenta los cambios de domicilio de los participantes durante todo el período y se obtuvo una base de datos con las estimaciones diarias de exposición a NO₂ diaria para cada participante. Por último, para cada participante y ventana temporal de exposición a estudio se promediaron las estimaciones diarias de exposición a NO₂ de los días relativos a cada ventana temporal (al menos el 75% de los días con datos

disponibles). La metodología detallada de la evaluación de la exposición a contaminantes atmosféricos en las 4 cohortes *de novo* INMA hasta los 4 años de edad se presenta en ANEXO VI.

Ecuación 2
$$Y_{ij} = \left[\frac{LUR_{emb_i}}{NO_{2_{redemb}}} \right] * NO_{2_{reddiaj}}$$

Ecuación 3
$$Y_{ij} = \left[\frac{\frac{(n-j)LUR_{emb} + jLUR_{4a}}{NO_{2_{redemb}} + NO_{2_{red4a}}}}{n} \right] * NO_{2_{reddiaj}}$$

Donde:

*Y_{ij}: nivel de exposición a NO₂ estimado en el domicilio del participante i en el día j, n el número de días totales del período de estudio, e.g., desde el nacimiento hasta los 4 años de edad serían 1461 días (4*365.25).*

LUR_{emb_i} es el nivel de exposición a NO₂ en la residencia del participante i, estimada a través del modelo LUR del embarazo.

NO_{2_{reddiaj}} es la media de los niveles de inmisión de NO₂ medidos en las estaciones de la red de vigilancia en el día j.

NO_{2_{redemb}} es la media de los niveles de inmisión de NO₂ medidos en las estaciones de la red de vigilancia durante los períodos de las campañas realizadas en INMA durante el embarazo.

NO_{2_{red4a}} es la media de los niveles de inmisión de NO₂, medidos en las estaciones de la red de vigilancia durante los períodos de las campañas realizadas en INMA a los 4 años de edad de los participantes

Información de salud

Al igual que en la visita del año de edad de la cohorte de Valencia, la información de salud respiratoria, asma y alergias fue recogida a través de cuestionario en la visita de los 4 años de edad de las 4 cohorte *de novo* INMA.

Cuestionario de salud

En la visita de los 4 años de edad de los niños, los padres contestaron a un cuestionario sobre problemas y síntomas respiratorios sufridos por el niño/a durante los 12 meses anteriores a la visita (Cuadro 2). Entre otros problemas y síntomas respiratorios se les preguntó si sus hijos habían sido diagnosticados por un médico de asma, rinitis alérgica, eczema atópico, otitis o IRVB (en este caso, incluía bronquitis o neumonía) durante el cuarto año. También se les preguntó si habían padecido alguno de estos síntomas: sibilancias (definidas como pitos o sonidos provenientes del pecho, pero no respiración ruidosa debida a nariz tapada), severidad de sibilancias (tres preguntas: si los pitos habían sido tan severos que producían que parase de respirar, que no le dejaran dormir o que interfirieran sus actividades diarias), pecho cargado y tos persistente (durante más de 3 semanas). El cuestionario fue una adaptación del cuestionario de salud respiratoria usado en el estudio internacional AMICS (Sunyer et al., 2001; Polk et al., 2004). Para acceder al cuestionario completo, consultar ANEXO V.

Variables respuesta

La información recogida en el cuestionario de salud respiratoria permitió obtener la prevalencia de los siguientes problemas respiratorios, asma y alergia en el cuarto año de edad (Tabla 13). Las variables respuesta de salud respiratoria se definieron como variables dicotómicas (haber padecido o no estos problemas).

CUADRO 2. Extracto del cuestionario de salud respiratoria realizado a los padres en la visita de los 4 años de edad

1.- ¿Cuál de las siguientes frases describe mejor a su hijo/a en los últimos 12 meses?

- Nunca tiene pitos, aunque esté resfriado y mucoso, o tenga otra infección (nº episodios=0) 1
Tiene pitos ocasionalmente (nº episodios=1-2) 2
Tiene pitos a menudo (nº episodios=3-6) 3
Tiene pitos muy a menudo (nº episodios=7-12) 4
Tiene pitos la mayor parte del tiempo (nº episodios>12) 5

Por sibilantes o pitos queremos decir silbidos procedentes del pecho, pero no la respiración ruidosa debida a la nariz tapada. Por otra infección queremos decir dolor de garganta, infección del oído o fiebre.

3 - En los últimos 12 meses, ¿alguna vez sus pitos han sido tan severos que han producido que parase de respirar?

- SI1
NO.....2

4 - En los últimos 12 meses, ¿alguna vez sus pitos han sido tan severos que no le dejan dormir?

- SI1
NO.....2

5 - En los últimos 12 meses, ¿alguna vez sus pitos han sido tan severos que interfieren sus actividades?

- SI1
NO.....2

6 - ¿Cuál de las siguientes frases describe mejor a su hijo en los últimos 12 meses?

- Nunca tiene el pecho cargado, aunque esté resfriado y mucoso, o tenga otra infección 1
Tiene el pecho cargado ocasionalmente o a veces 2
Tiene el pecho cargado pitos a menudo la mayor parte del tiempo o siempre lo está (4 o más días por semana, al menos 3 meses al año) 3

Por pecho cargado queremos decir la sensación de ruidos o flemas en el pecho

**CUADRO 2 (continuación). Extracto del cuestionario de salud respiratoria
realizado a los padres en la visita de los 4 años de edad**

8 – En los últimos 12 meses, ¿ha tenido su hijo/a una tos que haya durado más de 3 semanas?

- Ninguna.....1
- 1 o 2 episodios de tos > 3 semanas..... 2
- Entre 3 y 5 episodios de tos > 3 semanas..... 3
- Entre 6 y 9 episodios de tos > 3 semanas..... 4
- Tiene tos la mayor parte del tiempo..... 5
- NS/NC..... 9

17 – En los últimos 12 meses, ¿el médico le ha diagnosticado que el niño ha sufrido alguna de estas enfermedades?

- | | |
|-------------------------|--------------------------|
| 17.1 Gripe | 17.6 Otitis |
| 17.2 Infección de pecho | 17.7 Rinitis alérgica |
| 17.3 Neumonía | 17.8 Eczema atópico |
| 17.4 Bronquitis | 17.9 Diarrea y/o vómitos |
| 17.5 Asma | |

Para cada una de ellas:

- NO1
- SI2 ➤ completar tabla sobre asistencia sanitaria
- NS/NC9

23 – En los últimos 12 meses, ¿ha tomado su hijo algún medicamento (incluyendo cremas, inhaladores, gotas, etc...) para alguna de las siguientes patologías?

- | | |
|---|-----------------------|
| 23.1 Pitos/Sibilancias | 23.6 Fiebre |
| 23.2 Alergias | 23.7 Diarrea |
| 23.3 Tos | 23.8 Estreñimiento |
| 23.4 Pecho cargado /infecciones respiratorias | 23.9 Dolor |
| 23.5 Otras infecciones | 23.10 Eczema atópico |
| | 23.11 Por otro motivo |

Para cada una de ellas:

- NO1
- SI2 ➤ completar tabla sobre medicamentos
- NS/NC9

Tabla 13. Descripción de las variables respuesta relativas a salud respiratoria, asma y alergia a los 4 años de edad utilizadas en este estudio.

Variable	Descripción
SOBRE ASMA	
Asma actual	Fueron categorizados por tener asma en la actualidad, a los niños y niñas con respuesta afirmativa a diagnóstico médico de asma (pregunta 17.5) y/o medicación para pitos/sibilancias en los últimos 12 meses (p. 23.1)
Diagnóstico de asma	Incluye a los niños y niñas con respuesta afirmativa a diagnóstico médico de asma en los últimos 12 meses (p. 17.5)
Sibilancias/pitos	Fueron categorizados por tener sibilancias o pitos, los que tuvieron respuesta afirmativa a haber tenido algún episodio de pitos o silbidos provenientes del pecho en los últimos 12 meses (p. 1).
Severidad de pitos	Fueron categorizados por tener pitos severos, los que tuvieron respuesta afirmativa a alguna de estas tres preguntas: pitos que provocan que pare de respirar (p. 3), no dejan dormir al niño (p. 4), que interfieren sus actividades (p. 5)
Pecho cargado	Fueron categorizados por tener pecho cargado, los que tuvieron respuesta afirmativa a haber sufrido al menos un episodio de pecho cargado en los últimos 12 meses (p. 6).
Tos persistente	Fueron categorizados por tener tos persistente, los que tuvieron respuesta afirmativa a haber padecido algún episodio de tos que durara más de 3 semanas (p. 8).
SOBRE ALERGIAS	
Rinitis alérgica	Incluye a los niños y niñas con respuesta afirmativa a diagnóstico médico de rinitis alérgica en los últimos 12 meses (p. 17.7)
Eczema atópico	Incluye a los niños y niñas con respuesta afirmativa a diagnóstico médico de eczema atópico en los últimos 12 meses (p. 17.8)
SOBRE INFECCIONES	
Otitis	Incluye a los niños y niñas con respuesta afirmativa a diagnóstico médico de otitis en los últimos 12 meses (p. 17.6)
Infecciones respiratorias de vías bajas (IRVB)	Fueron categorizados por tener IRVB, a los niños y niñas con respuesta afirmativa a diagnóstico médico de neumonía (pregunta 17.3) y/o a diagnóstico médico de bronquitis (pregunta 17.4)
Neumonía	Incluye a los niños y niñas con respuesta afirmativa a diagnóstico médico de neumonía en los últimos 12 meses (p. 17.3)
Bronquitis	Incluye a los niños y niñas con respuesta afirmativa a diagnóstico médico de bronquitis en los últimos 12 meses (p. 17.4)

VARIABLES DE AJUSTE

Al igual que el estudio del año de edad, las covariables utilizadas en los análisis de este estudio fueron obtenidas principalmente a través de cuestionarios cumplimentados por los padres en diferentes visitas de salud (semana 10-12 de gestación, en la semana 28-32 de gestación, al 1, los 2 y los 4 años de edad). La Tabla 14 muestra las diferentes covariables utilizadas, su descripción y el origen de las variables (recogidas cuestionario o medición).

Tabla 14. Variables de ajuste consideradas en el estudio de la asociación entre exposición a contaminación atmosférica hasta los 4 años de edad y la salud respiratoria y alérgica a los 4 años de edad en niños/as de la cohorte INMA de Valencia.

Variables	Definición	Origen
Características de los niños/as		
Sexo	Sexo del participante INMA	-
Edad	Edad del niño/a en el momento de participar en la visita INMA de los 4 años de edad	-
Estación de la visita	Estación del año en que se realizó la visita INMA de los 4 años de edad: 1.Primavera 2.Verano 3.Otoño 4.Invierno	-
Nacer prematuro	Nacer con menos de 37 semanas de gestación	Edad gestacional estimada según la fecha de la última regla. Preguntada en visita de reclutamiento y confirmada mediante ecografía temprana (antes semana 13 de gestación).
Tiempo gestación	Semanas de gestación.	
Pequeño para edad gestacional	Peso al nacer por debajo del percentil 10 de las curvas de crecimiento prenatal estandarizadas según sexo y edad gestacional. Datos referidos a la población INMA.	Peso medido por la matrona al nacimiento.
Talla	Talla del niño/a a los 4 años, z-score según OMS	Talla y peso medidos en exploración física de la visita de 4 años de edad
IMC	Índice de masa corporal del niño/a a los 4 años, z-score según OMS	
Hermanos al nacer	Tener hermanos en el momento del nacimiento	Cuestionario s12
Acudir a guardería	Haber asistido a guardería antes de los 2 años de edad	Cuestionarios visitas 1 año y 2 años de edad
Lactancia materna	Lactancia materna durante al menos 6 meses (exclusiva o mixta)	Cuestionario lactancia 1 año
Historia familiar de alergias	Que la madre, el padre o hermanos hayan sufrido asma, eczema atópico o rinitis alérgica	Cuestionario s12

Abreviaturas: s12, semana 12 de gestación; s28-32, semana 28-32 de gestación

Tabla 14 (continuación). Variables de ajuste consideradas en el estudio de la asociación entre exposición a contaminación atmosférica hasta los 4 años de edad y la salud respiratoria y alérgica a los 4 años de edad en niños/as de la cohorte INMA de Valencia.

Variables	Definición	Origen
Características de los padres		
Edad madre	Edad de la madre a la concepción, en años	Cuestionario s12
IMC madre	Índice de masa corporal de la madre preconcepcional	Cuestionario s12
Estudios universitarios madre	Nivel de estudios superiores de la madre	Cuestionario s12
País origen materno	País de nacimiento de la madre: 0. España, 1. Extranjero	Cuestionario s12
Clase social	Clase social de los padres (el más privilegiado) partir de la ocupación. Clasificación basada en la clasificación española de la clase social (Domingo-Salvany, 2000): Clases IV+V comprende a trabajadores manuales cualificados y semicualificados, así como trabajadores manuales no cualificados; Clase III, trabajadores no manuales cualificados; Clases I+II, gerentes, directivos comerciales, técnicos superiores o medios.	Cuestionario s28-32
Trabaja madre, embarazo	Situación de empleo de la madre en el embarazo: 0. Empleo o contrato, 1. Parada o ama de casa	Cuestionario s12
Trabajan padres, 4 años (alguno)	Situación de empleo de los padres a los 4 años de edad del niño/a: 0. Empleo/contrato (alguno de los 2), 1. Parados	Cuestionario s12
Consumo dietético		
Frutas y verduras (g/día) en prenatal	Promedio de consumo de frutas y verduras de la madre durante el embarazo (en gramos diarios) ajustado por calorías	Cuestionario dieta s12 y s28-32
Vitamina D (µg/día) en prenatal	Promedio de Vitamina D de la madre durante el embarazo (µg/día), estimada a partir de datos de cuestionario sobre frecuencia alimentaria y ajustada por calorías	Cuestionario dieta s12 y s28-32
Vitamina E (mg/día) en prenatal	Promedio de Vitamina E de la madre durante el embarazo (mg/día) estimada a partir de datos de cuestionario sobre frecuencia alimentaria y ajustada por calorías	Cuestionario dieta s12 y s28-32
Frutas y Verduras (g/día) en postnatal	Consumo de frutas y verduras del niño/a a los 4 años de edad (en gramos diarios), no ajustado por calorías	Cuestionario dieta visita 4 años
Vitamina D (µg/día) en postnatal	Vitamina D del niño/a durante los 4 años de edad (µg/día), estimada a partir de datos de cuestionario sobre frecuencia alimentaria y ajustada por calorías	Cuestionario dieta visita 4 años
Vitamina E (mg/día) en postnatal	Vitamina E del niño/a durante los 4 años de edad (mg/día), estimada a partir de datos de cuestionario sobre frecuencia alimentaria y ajustada por calorías	Cuestionario dieta visita 4 años

Abreviaturas: s12, semana 12 de gestación; s28-32, semana 28-32 de gestación

Tabla 14 (continuación). Variables de ajuste consideradas en el estudio de la asociación entre exposición a contaminación atmosférica hasta los 4 años de edad y la salud respiratoria y alérgica a los 4 años de edad en niños/as de la cohorte INMA de Valencia.

Variables	Definición	Origen
Otras exposiciones		
Vivir en zona rural	Al inicio del Proyecto INMA se categorizaron las áreas de las cohortes en diferentes tipos de zona según su ruralidad. En esta variable se identifican los niños/as que vivían en zona rural a los 4 años de edad	Cuestionarios 12 (actualizados domicilios en visitas posteriores, hasta los 4 años de edad)
Madre fumadora durante embarazo	La madre fumaba al menos 1 cigarrillo/día hasta el tercer trimestre del embarazo	Cuestionarios 28-32
Exposición prenatal a humo ambiental de tabaco (HAT)	Exposición a humo de tabaco ambiental durante el embarazo en casa (alguien fuma en casa bastante o mucho), en el trabajo (> 1 vez a la semana), o en otros lugares que la madre haya acudido a lugares donde se fuma (≥ 2 veces a la semana) (Aurrekoetxea, 2014).	Cuestionarios 28-32
Exposición postnatal a humo ambiental de tabaco (HAT)	Exposición a humo de tabaco ambiental durante los 12 meses anteriores a la visita de 4 años de edad. Supone que el niño haya acudido a lugares donde se fuma (al menos 1 vez por semana) o bien que el padre o la madre sean fumadores. En niños/as con respuesta afirmativa a alguna de las dos condiciones, los niveles de cotinina en orina a los 4 años resultaron elevados (Aurrekoetxea, 2016).	Cuestionario ambiental visita 4 años
Tener humedades en casa (postnatal)	Haber tenido manchas de humedades en casa en los últimos 12 meses a los 4 años de edad	Cuestionario ambiental visita 4 años
Tener perros o gatos (postnatal)	Haber tenido perros o gatos en los últimos 12 meses a los 4 años de edad	Cuestionario ambiental visita 4 años
Tener cocina de gas (postnatal)	Haber tenido cocina de gas (natural, butano o propano) en los últimos 12 meses a los 4 años de edad (frente a cocinas eléctricas u otros tipos)	Cuestionario ambiental visita 4 años
Activ. decoración o pintura en casa (postnatal)	Haber realizado obras o pintado en su domicilio en los últimos 12 meses a los 4 años de edad	Cuestionario ambiental visita 4 años
Habitaciones en casa (postnatal)	Vivir en una casa/piso con 4 o más habitaciones a los 4 años de edad	Cuestionario ambiental visita 4 años

Abreviaturas: s12, semana 12 de gestación; s28-32, semana 28-32 de gestación

Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó mediante el software estadístico R (3.0.0) (R Core Team, 2013).

Análisis exploratorio de los datos

Se comprobó la **representatividad de la población** estudiada (4 años de edad, N=1862) respecto a la inicial (al nacimiento, N=2506) comparando las características de ambas poblaciones. Para las variables categóricas, las diferencias de distribuciones se midieron con los test de Fisher o Chi2 (en función si eran dicotómicas o de varias categorías, respectivamente). Para las numéricas, las diferencias en las medianas en las dos poblaciones se evaluaron a través del test de Kruskal-Wallis. Se realizó la **descripción de la población de estudio** según las distintas características estudiadas y por cohorte. Al igual que en el análisis de la representatividad, se usaron los test de Fisher o Chi2 para variables categóricas y el test de Kruskal-Wallis para las numéricas. Para la **descripción de los niveles de exposición a NO₂** se realizaron descriptivos gráficos (diagramas de caja de los niveles exposición estimados para cada cohorte en cada período de estudio). Se testaron las correlaciones entre los diferentes indicadores de exposición estudiados (7 períodos, test Spearman). Para identificar las potenciales variables confusoras, se compararon los niveles medios de exposición a NO₂ durante todo el embarazo y durante todo el periodo postnatal (0-4 años) en función de las diferentes covariables (test F de ANOVA).

Análisis de la asociación entre la exposición a NO₂ y la salud respiratoria

Se construyeron **modelos basales multivariantes de regresión logística** para cada variable respuesta y para cada cohorte. Las variables candidatas a entrar en los modelos fueron aquellas significativas en los modelos bivariantes ($p < 0,2$). Las covariables inicialmente testadas en los bivariantes fueron las que según la literatura estaban relacionadas con los problemas respiratorios estudiados y/o con la exposición a NO₂. Todos los modelos fueron ajustados por: sexo, edad del niño/a y zona rural. Los modelos basales finales incluyeron las variables con test de máxima verosimilitud (LR test) inferior a 0,1. Los **modelos finales de asociación** se construyeron a partir de los modelos basales, e incluyeron los indicadores de la exposición y las

variables confusoras (modificaban el OR del contaminante en más de un 10%). Se realizaron tantos modelos de asociación como problemas respiratorios (N=12) e indicadores de exposición (N=7) estudiados. Posteriormente, los resultados obtenidos para cada cohorte fueron combinados mediante **meta-análisis de efectos fijos o aleatorios** (DerSimonian and Laird, 1986) en función de la existencia de heterogeneidad entre cohortes. Dicha heterogeneidad se evaluó mediante I^2 (Higgins et al., 2003), asumiéndose necesario un modelo de efectos aleatorios cuando $I^2 > 50\%$. Las estimaciones de las asociaciones fueron expresadas como odds ratio (OR) con sus correspondientes intervalos de confianza al 95% (IC95%) para un incremento en $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ en los niveles estimados de exposición a NO_2 .

Con el fin de testar la forma de la relación entre la exposición a NO_2 y los efectos respiratorios, se aplicaron modelos aditivos generalizados (gam, del inglés, *generalized additive models*) (Hastie y Tibshirani, 1990). Se evaluó la linealidad de la relación entre los niveles de contaminación del aire y la salud respiratoria, comparando modelos lineales y no lineales (un *spline* suavizado cúbico con 1 y 2 nodos internos) con la ayuda de la exploración gráfica y criterio de información akaike (AIC, mejor modelo aquel con mínimo AIC). Se testaron las asociaciones entre NO_2 dicotómico (punto de corte, la mediana) y todas las variables respuesta.

Análisis de sensibilidad

Se realizaron análisis de sensibilidad aplicando los modelos de asociación a varias subpoblaciones: (i) los niños a término, (ii) niños nacidos no pequeños para edad gestacional, (iii) excluyendo valores extremos de contaminación (población diferente para cada indicador de exposición) y (iv) madres que pasaron más de 15 horas diarias en casa (solo para el período prenatal).

Se estudió la modificación del efecto según sexo, antecedentes alérgicos familiares, clase social, tabaco, dieta (ingesta de frutas y verduras) y estatus antioxidante (vitamina d, e). Estos tres últimos factores se consideraron tanto para la madre durante el embarazo, como para el niño/a a los 4 años de edad. Se mostraron gráficamente los resultados cuando la significación del término de interacción fue menor de 0,05.

4. RESULTADOS

4.1. Revisión sistemática sobre los efectos de benceno en la salud respiratoria infantil

El resumen del proceso de búsqueda y los resultados de la revisión sistemática se muestran en la Tabla 15 y Figura 25. Los artículos identificados en la primera búsqueda incluían todos los artículos resultantes en la segunda (Tabla 15), por lo solo se consideraron los de la primera. Se repitió la búsqueda en Web of Science y se obtuvo un mayor número de artículos, concretamente 67, de los cuales 27 resultaron duplicados respecto a la búsqueda en PubMed. Tras esta búsqueda sistemática en bases de datos bibliográficas on-line, se identificaron un total de 74 artículos científicos y 14 de ellos cumplieron los criterios de inclusión (Figura 25).

Según la metodología de análisis de la exposición, 5 artículos midieron los niveles de benceno en el interior de las casas (Diez et al., 2000; Gordian et al., 2010; Hulin et al., 2010; Rive et al., 2013; Rumchev et al., 2004), las principales características de estos estudios y los resultados se muestran en la Tabla 16. Seis estudios evaluaron la exposición en el aire exterior a través de estimaciones (Aguilera et al., 2013; Delfino et al., 2003; Hirsch et al., 1999; Nicolai et al., 2003; Penard-Morand et al., 2010; Zora et al., 2013) (Tabla 17) y otros 3 evaluaron la exposición personal (Hwang et al., 2011; Martins et al., 2012; Smargiassi et al., 2014) (Tabla 18). En cuanto al diseño de los estudios, los más abundantes fueron los estudios de cohorte o panel (n=6), seguidos por los

estudios de casos y controles (n=4) y de los estudios transversales (n=4) (Figura 25, Tablas 16, 17 y 18).

Tabla 15. Resumen del proceso de búsqueda bibliográfica y resultados (número de artículos resultantes de la búsqueda)

Orden búsqueda	Fecha	Base de datos bibliográfica	Términos de búsqueda	Artículos resultantes
1	22/04/2014	PUBMED	<i>benzene AND children AND respiratory</i>	33
2	22/04/2014	PUBMED	<i>"volatile organic compounds"[MeSH] AND "child"[MeSH] AND ("respiratory tract infections"[MeSH] OR "respiratory sounds"[MeSH] OR "Signs and Symptoms, Respiratory"[MeSH])</i>	7 (incluidos en búsqueda anterior)
3	30/04/2014	Web of Science	<i>benzene AND children AND respiratory</i>	67 (27 duplicados respecto a la búsqueda en Pubmed)
				TOTAL: 73

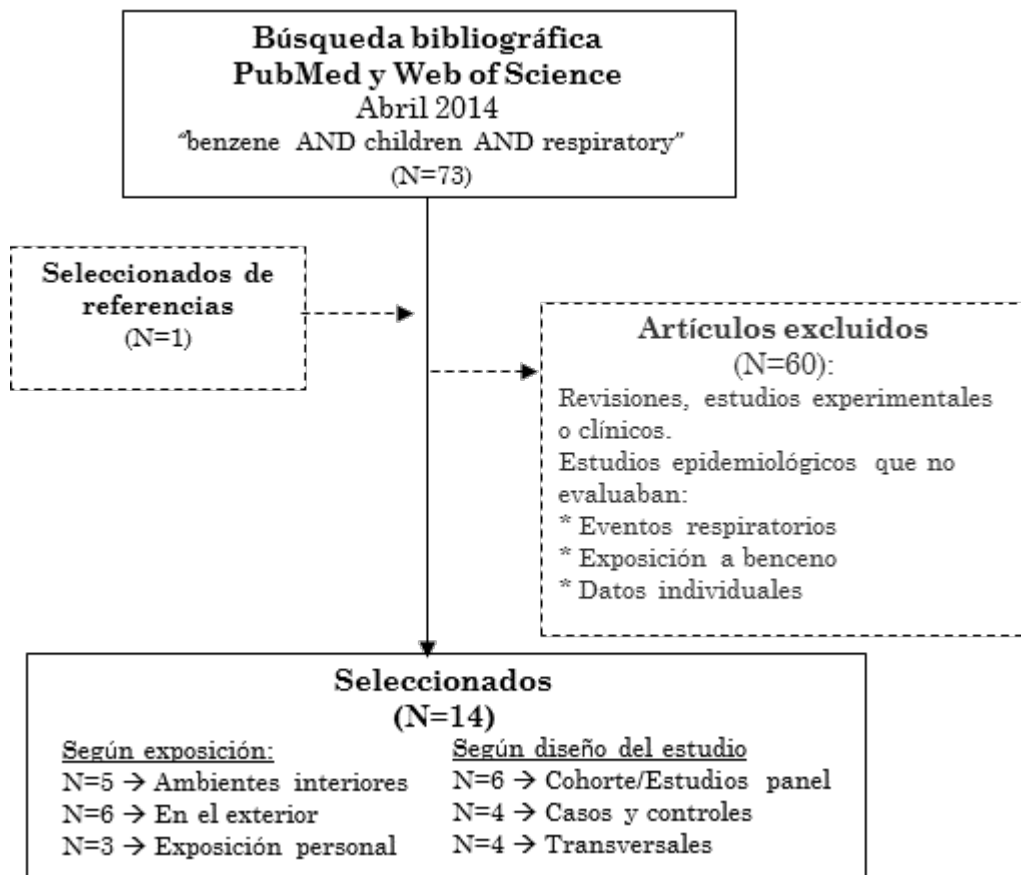


Figura 25. Diagrama Prisma sobre la estrategia de búsqueda bibliográfica.

Población de estudio

Según edad, de los 14 artículos encontrados 9 estudiaron la salud respiratoria en niños de edad escolar (entre 6 y 12 años), 3 en niños preescolares hasta 2-3 años, uno en adolescentes (13-14 años) y otro estudió la población infantil de entre 0 y 19 años. Los tamaños poblacionales variaron considerablemente entre los estudios. Si se clasifica el tamaño muestral en tres categorías: bajo (hasta 100 niños), medio (entre 100 y 500 niños) y alto (más de 500 niños), en cada categoría entrarían aproximadamente un tercio de los estudios. Por lo general, los artículos sobre exposición en ambientes exteriores fueron los que estudiaron tamaños poblacionales más altos (poblaciones de entre 2000-7000 niños en 4 de los artículos (Aguilera et al., 2013; Hirsch et al., 1999; Nicolai et al., 2003; Penard-Morand et al., 2010). En cuanto a las regiones donde se realizaron los estudios, la mayoría fue en Europa (3 en Alemania, 3 en Francia, 1 en España y 1 en Portugal), el resto en Norte América (3 en Estados Unidos y 1 en Canadá), en Asia (Corea del Sur) y Oceanía (Australia).

Salud respiratoria

El problema de salud respiratoria más estudiado fue el asma (N=13), evaluado a través de diferentes variables sobre síntomas y eventos. En 8 de estos artículos se estudiaron síntomas de asma como sibilancias, tos – particularmente tos seca por la noche-, disnea o pecho cargado. En otros dos estudios se evaluó un indicador de control de asma (cuestionario ACQ) y el uso de medicamentos de rescate, respectivamente. Los otros tres artículos restantes fueron estudios de casos y controles en los que la definición de caso fue: haber sido diagnosticado de asma por un médico, haber tenido sibilancias o haber tomado medicación para el asma en los 12 últimos meses. El cuestionario fue uno de los instrumentos más usados para recoger esta información (N=10), especialmente el cuestionario ISAAC (n=7). En un caso se administraron diarios de síntomas a los niños, los cuales anotaban los signos y síntomas sufridos durante el período de estudio. Además del asma, algunos estudios evaluaron también la función pulmonar (N=3), y bronquitis (N=1).

Dos estudios evaluaron los diagnósticos médicos de infecciones respiratorias en los últimos 12 meses obtenidos a través de cuestionario

cumplimentado por los padres. Un estudio evaluó la función pulmonar. Éste, junto a los artículos que evaluaban función pulmonar además de asma, sería el cuarto que evalúa esta condición en los artículos revisados.

Evaluación de la exposición

En general, la metodología utilizada para evaluar la exposición a benceno fue similar entre los que evaluaban la exposición en el interior. Las concentraciones de benceno fueron medidas de forma pasiva durante 1, 2 o 4 semanas, aunque usando diferente tipo de captadores pasivos. Generalmente, éstos fueron instalados en el salón de la vivienda. Si bien, en uno de los estudios (Diez et al., 2000) no se especifica la ubicación exacta de los captadores dentro de las casas. El período de exposición evaluado fue el actual, es decir, un período muy cercano a la evaluación de la salud respiratoria en la infancia. De hecho, algunos autores no especifican el año en que se evalúa la exposición (Gordian et al., 2010; Rive et al., 2013; Rumchev et al., 2004) y se puede entender que se ha llevado a cabo en un período cercano a la visita de salud, puesto que se trata de un estudio transversal y de dos estudios de casos y controles.

La exposición en ambientes exteriores se evaluó a través de varias metodologías en los distintos estudios. En 3 de ellos se midieron los niveles a través de captadores pasivos en diferentes puntos distribuidos en las áreas de estudio (Zora et al., 2013 en 2 puntos de muestreo (colegios); Aguilera et al., 2013 en 57-93 puntos distribuidos en las diferentes áreas de estudio y Nicolai et al., 2003 en 34 puntos de muestreo). En los 3 estudios restantes se evaluó a través de captadores activos en 29 y 1 estación de la red de vigilancia, respectivamente; y el último en 182 puntos de muestreo (Delfino et al., 2003; Hirsch et al., 1999; Penard-Morand et al., 2010). Todos los estudios establecieron estimaciones de exposición individual a partir de estos niveles, aunque solo la mitad de ellos usaron modelos regresión teniendo en cuenta variables de uso de suelo o relacionadas con el tráfico (Aguilera et al., 2013; Nicolai et al., 2003) o modelos de dispersión (Penard-Morand et al., 2010) para predecir los niveles de exposición residencial.

Los estudios que evaluaron la exposición personal a benceno lo hicieron a través de captadores pasivos. Cada uno de los 3 estudios usó diferentes

métodos para asignar la exposición personal. Smargiassi et al. (2014) instalaron los captadores en una mochila que tenían que llevar los niños durante 24 horas. A cada niño se le asignó la media de los niveles de benceno registrados durante el período de monitorización como medida de exposición personal. Martins et al. (2012) distribuyeron los captadores pasivos en diferentes puntos en ambientes exteriores e interiores. Concretamente, en el exterior, se instalaron 3 laboratorios móviles en el centro de la ciudad y en el patio de los colegios. Para los niveles en el interior se instalaron captadores en las casas (habitaciones) de los niños y en las aulas de los 4 colegios. Los niveles fueron modelizados a través de un modelo de dispersión. Posteriormente, la exposición personal fue asignada en base a los patrones de tiempo-actividad de los niños (obtenidos a través de cuestionario). Finalmente, en Hwang et al. (2011), los niños llevaron captadores pasivos cerca de la zona de respiración, en el pecho, durante 3 días. Durante este período también se instalaron captadores en el interior (salón) y en el exterior (balcón) de las casas de los niños. Además, se registraron los patrones tiempo-actividad a través de cuestionario. Sin embargo, la metodología para la asignación de la exposición personal no se aclara en el texto.

De los 14 estudios seleccionados, 10 estudios evaluaron también la exposición a otros COVs (principalmente BTEX, 7 estudios) (Delfino et al., 2003; Diez et al., 2000; Gordian et al., 2010; Hulin et al., 2010; Hwang et al., 2011; Martins et al., 2012; Penard-Morand et al., 2010; Rumchev et al., 2004; Smargiassi et al., 2014; Zora et al., 2013).

Niveles de exposición a benceno

En los estudios revisados los niveles de exposición a benceno fueron expresados mediante diferentes medidas de tendencia central. En el aire interior la mediana varió entre 1,8 y 24,8 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (Tabla 16; Figura 27). En el aire exterior y la exposición personal, el rango de los niveles medios de benceno estuvo entre 1,5 y 8,7 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ y entre 2,8 y 4,0 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, respectivamente (Tabla 17 y 18; Figura 26).

Asociaciones

Las asociaciones entre la exposición a benceno y los eventos respiratorios fueron cuantificadas y expresadas principalmente como *odds ratio* (OR) o como el cambio en una condición (función pulmonar, por ejemplo) por cierto incremento en los niveles de exposición. Todos, excepto uno de los estudios (Gordian et al., 2010), ajustaron las asociaciones por alguna de las variables consideradas comúnmente como confusoras de la relación (variables socio-demográficas, historia familiar de alergias, estatus atópico u otras exposiciones ambientales como tabaco pasivo).

De los 5 estudios sobre exposición en ambientes interiores, dos encontraron asociaciones significativas entre la exposición a benceno y asma (Gordian et al., 2010; Rumchev et al., 2004) y algunos de sus síntomas (Rive et al., 2013) e infecciones respiratorias (Diez et al., 2000). En relación a la exposición en el exterior, la mayoría de los artículos reportaron asociaciones significativas entre exposición a benceno y salud respiratoria. Concretamente con asma (Delfino et al., 2003; Hirsch et al., 1999; Nicolai et al., 2003; Penard-Morand et al., 2010; Zora et al., 2013) función pulmonar reducida (Delfino et al., 2000 y Hirsch et al. 1999) y bronquitis (Hirsch et al., 1999). En un estudio, se encontraron asociaciones marginalmente significativas entre la exposición a benceno durante el período prenatal y postnatal e infecciones respiratorias y sibilancias durante el primer año de edad (Aguilera et al., 2013). Cuando se consideraba la exposición durante el segundo trimestre de embarazo, la asociación con infecciones respiratorias resultaba significativa. Cabe resaltar que esta asociación resultó significativa también para la exposición a NO₂. Solo uno de los tres estudios sobre exposición personal mostró una asociación significativa entre la exposición a benceno y salud respiratoria (función pulmonar, asociaciones significativas en todos los parámetros estudiados) (Martins et al., 2012).

Como se ha comentado anteriormente, además de la exposición a benceno, algunos estudios evaluaron la exposición a otros COV. Aunque como no es el objetivo de esta revisión, se comentarán los resultados con menor detalle. A parte del estudio de Delfino et al. (2000), en el que se llevan a cabo modelos de asociación considerando dos contaminantes (BTEX y NO₂ o SO₂), el resto de artículos no ajusta las asociaciones con otros contaminantes atmosféricos.

Exposición a benceno en ambientes interiores

Los tres estudios de casos y controles que evaluaban la relación entre la exposición a benceno en interiores y el asma, obtuvieron resultados contradictorios. Uno de ellos (Rive et al., 2013), llevado a cabo en adolescentes de Clermont-Ferrand (Francia) durante los años 2003-2004 se encontró un riesgo alto de padecer síntomas de asma, especialmente para despertar por disnea (OR [IC95%]: 10,1 [2,1-49,8]), relacionado con una exposición mayor de 2,4 $\mu\text{g}/\text{m}^3$. En este estudio, el ácido S-fenilmercapúrico, metabolito del benceno y buen marcador de exposición interna para este contaminante, fue mayor en niños asmáticos y se correlacionó positivamente con la exposición a benceno. Sin embargo, otros síntomas de asma (sibilancias, sibilancias severas o tos seca por la noche) no se relacionaron con la exposición a benceno. Por el contrario, otro estudio (Hulin et al., 2010) en la misma región de Francia (2003-2007) no encontró relaciones estadísticamente significativas entre la exposición a benceno (niveles mayores de 1,8 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) y asma en niños entre 10 y 14 años. Aunque sí encontró asociaciones significativas con otros COV en el interior de las casas (OR [IC95%] para acetaldehído de 2,15 [1,01-4,52] y para tolueno de 2,73 [1,28-5,83]). La principal limitación de ambos estudios, y que cuyos autores reconocen, es el limitado tamaño muestral (32 casos y 31 controles en el primero, y 113 en el segundo (63 residiendo en zona urbana y 51 en zona rural)).

El tercer estudio de casos y controles (Rumchev et al., 2004) evaluó la relación en niños australianos en edad preescolar (N=192). Los autores encontraron un aumento significativo en el riesgo de padecer asma con el incremento en 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ de la exposición a benceno en las habitaciones de los niños (OR[IC95%]: 2,9 [2,3-3,8]). Aunque, al igual que el estudio de Hulin et al. (2010), se asoció significativamente con la exposición a COV totales (datos no mostrados).

El estudio de cohortes LARS en Leipzig (Alemania) evaluó la exposición a benceno domiciliaria durante el embarazo (Diez et al., 2000). Encontraron un incremento estadísticamente significativo de las infecciones respiratorias a las 6 semanas de vida (N=475) asociado con el incremento de 5,6 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ en los niveles de benceno (OR [IC95%]: 2,4 [1,3-4,5]). La exposición a otros COV se relacionó con el asma y las infecciones respiratorias. A pesar del ajuste

por otras exposiciones, no se ajustó por variables socioeconómicas o historia familiar de alergias. En un estudio transversal (Gordian et al., 2010), el asma se asoció con niveles altos de exposición a benceno medidos en los salones de los niños entre 0-19 años (N=458; OR [IC95%]: 2,5 [1,2-5,1]; exposición mayor de 28,7 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ en referencia a niveles inferiores a 9,6 $\mu\text{g}/\text{m}^3$). Este estudio tiene limitaciones importantes en cuanto al diseño del estudio y la falta de ajuste por covariables o confusores relevantes.

Exposición a benceno en ambientes exteriores

En el estudio panel realizado por Zora et al. (2013) se instalaron captadores pasivos en el exterior de dos colegios y se asignó la exposición individual de acuerdo con los niveles registrados por el captador más cercano. Se encontraron niveles bajos de exposición a benceno, incluso en el colegio más cercano a las principales carreteras (media (DE) de 1,5 (0,5) $\mu\text{g}/\text{m}^3$). No se encontraron asociaciones significativas entre la exposición a contaminación atmosférica, incluido el benceno, con el indicador de grado control de asma ACQ. Sin embargo, un incremento de 0,8 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ en los niveles de benceno se relacionó con un incremento de 0,17 en este índice (IC95%: 0,04-0,31) entre los niños que usaban corticosteroides inhalados diariamente. En este estudio no se ajustó por variables socioeconómicas u otras posibles exposiciones.

En la cohorte INMA, Aguilera et al. (2013) encontraron una asociación entre un incremento de 1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ en la exposición a benceno estimada para el segundo trimestre de embarazo y las infecciones respiratorias de vías bajas al año de edad (OR [IC95%]: 1,1 [1,0-1,2]). En este estudio los niveles de exposición a NO_2 se asociaron también con la salud respiratoria (OR [IC95%] para la relación entre NO_2 durante el segundo trimestre de embarazo e infecciones respiratorias de vías bajas (IRVB) al año de edad de 1,08 [1,02-1,15]). Y, aunque ambas exposiciones resultaron altamente correlacionadas, en los análisis de asociación no se ajustó por las dos exposiciones de forma simultánea para conocer la contribución independiente de cada contaminante sobre la salud respiratoria.

Delfino et al. (2003) llevaron a cabo un estudio en panel 21 niños asmáticos de entre 10 y 16 años. La asignación de la exposición individual se realizó en base a los niveles registrados durante el mismo día de los

síntomas respiratorios en el captador activo más cercano. Se encontraron asociaciones significativas entre un incremento de la concentración de benceno $5,7 \mu\text{g}/\text{m}^3$ y el asma o la función pulmonar. Sin embargo, cuando otros contaminantes se introdujeron en los modelos, la significación desaparecía. Además, no se ajustó por variables socioeconómicas y otras exposiciones o historia familiar de alergias.

En los estudios transversales sobre exposición en ambientes exteriores se estudió su relación con el asma. Hirsch et al. (1999) estudiaron además la bronquitis y la función pulmonar. En este estudio transversal se instalaron captadores activos en 182 puntos de muestreo en el área de estudio para monitorizar los niveles anuales de benceno. La exposición individual en casa y en el colegio se asignó de acuerdo a los niveles de benceno registrados en el captador más cercano. Un incremento de $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ en ambas exposiciones a benceno, en casa y en el colegio, fue asociado con padecer tos por la mañana (más significativo para niños no atópicos), bronquitis, asma y con la función pulmonar reducida (FEF₂₅₋₇₅). Los otros dos estudios transversales formaron parte de la fase II del proyecto ISAAC en Francia (Pénard-Morand et al., 2010) y Alemania (Nicolai et al., 2003). Ambos estudiaron la exposición a benceno en ambientes exteriores en una gran muestra poblacional. Evaluaron sus resultados con síntomas de asma y obtuvieron similares resultados. El primero de ellos se llevó a cabo entre 1999 y 2000 en niños en edad escolar (entre 9 y 11 años, N=6683). Un incremento de $2 \mu\text{g}/\text{m}^3$ en la exposición a benceno fue asociado con el asma inducido por el ejercicio físico, el asma actual y el asma durante la vida. El segundo estudio se realizó entre 1995 y 1996 en dos grupos de niños en edad escolar (5-7 años y 9-11 años respectivamente, N=7509). Un incremento en $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ en la exposición a benceno fue asociado con la tos, el asma y las sibilancias actuales, y especialmente con el asma actual cuando se consideraba también la exposición pasiva a tabaco. A pesar de algunas semejanzas entre los estudios, la metodología utilizada para la evaluación de la exposición a benceno fue diferente. Mientras que Pénard-Morand et al. (2010) obtuvieron las concentraciones medias anuales de benceno a partir de estaciones centrales de la red de vigilancia de calidad del aire, Nicolai et al. (2003) monitorizaron los niveles a través de captadores pasivos durante 4 semanas localizados en 18 puntos de estudio caracterizados por la alta densidad de tráfico y 16 puntos caracterizados por la media-baja densidad de tráfico.

Pénard-Morand et al. (2010) modelizaron espacialmente los niveles medios anuales de benceno a través de modelos LUR y realizaron predicciones de la exposición en las direcciones de los colegios. Nicolai et al. (2003) modelizaron los niveles de benceno a partir de modelos de regresión no lineal teniendo en cuenta variables de tráfico. En este caso la asignación de la exposición individual fue la estimación en las residencias.

Exposición personal a benceno

Existen algunas evidencias en la literatura que encuentran niveles mayores de exposición personal a benceno respecto a los niveles en ambientes interiores o exteriores (Llop et al., 2010; Topp et al., 2004; Weisel, 2002). No obstante, los niveles de exposición personal en los artículos seleccionados en esta revisión fueron inferiores a los encontrados en los artículos que evaluaban la exposición en ambientes interiores y, a su vez, similares a los niveles de exposición en ambientes exteriores (Figura 26). Algunas explicaciones para esto podrían ser la heterogeneidad en los métodos de evaluación de los diferentes tipos de exposición y la variabilidad espacial y temporal entre los estudios incluidos en esta revisión.

En un estudio panel realizado en niños asmáticos en edad escolar (N=72) de Montreal (Canadá) no se encontraron asociaciones significativas entre la exposición personal a niveles moderados de benceno (media (DE) de 2,8 (2,3) $\mu\text{g}/\text{m}^3$) y los parámetros de función pulmonar (Smargiassi et al., 2014). La asociación con el asma para 73 niños en edad escolar de Seúl (Corea del Sur) tampoco fue significativa (Martins et al., 2012). Es importante destacar aquí que los métodos de interpolación, así como el incremento de los niveles de benceno evaluado, no fueron mencionados en este estudio. Solo Martins et al. (2012) encontró una relación significativa entre la exposición personal a benceno y la función pulmonar en niños sibilantes de Viseu (Portugal) de entre 6 y 8 años de edad. En este estudio se monitorizaron los niveles de benceno en ambientes interiores y exteriores de las casas durante 4 semanas, estimaron los niveles de benceno espacialmente usando un modelo de dispersión y se asignó la exposición de acuerdo con patrones de tiempo-actividad. Encontraron asociaciones significativas entre el incremento de 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ en la exposición personal a benceno y todos los parámetros de la función pulmonar estudiados, incluso

tras el ajuste por el grado de infestación de ácaros del polvo en casa. Aunque no se encontraron asociaciones significativas con las sibilancias en los niños o la necesidad de usar medicamentos de rescate para el asma. Respecto a la exposición por otros COV, se encontraron asociaciones significativas con tolueno, etilbenceno y formaldehído. Posiblemente el bajo tamaño muestral de estos estudios impidió la detección de otros posibles efectos de la exposición a benceno en la salud respiratoria.

Tabla 16. Resumen de resultados de los estudios que evalúan la relación entre exposición en el ambiente interior de las casas y salud respiratoria en la infancia. Continúa en la siguiente página, leer de forma apaisada.

REFS.	AÑO ESTUDIO LOCALIZACIÓN	DISEÑO ESTUDIO	POBLACIÓN		EVENTOS ESTUDIO (INSTRUMENTO ^a)
			EDAD	TAMAÑO MUESTRA	
EXPOSICIÓN EN EL AMBIENTE INTERIOR DE LAS CASAS					
Rive, 2013	2003-2004 Clermont-Ferrand (Francia)	Casos y controles	13-14 años	Asmáticos 32 No asmát. 31	7 síntomas de asma (Cuest. ISAAC)
Gordian, 2010	2008-2009 Anchorage (Alaska)	Transversal	Adultos Niños (0-19 años)	1484 458	7 síntomas de asma + asma severo (Cuest. ISAAC)
Hulin, 2010	2003-2004 – Zona urbana 2006-2007 – Zona rural Clermont-Ferrand (Francia)	Casos y controles	Urbana: 13-14 años Rural: 10-11 años	<u>Zona urbana</u> Asmáticos 32 No asmát. 31 <u>Zona rural</u> Asmáticos 24 No asmát.. 27	Asma (Cuest. ISAAC)
Rumchev, 2004	1997-1999 Perth (Australia)	Casos y controles	6 meses a 3 años	Asmáticos 88 No asmát..104	Primer diagnóstico de asma (Visitas a Urgencias)
Diez, 2000	1995-1996 Leipzig (Alemania)	Cohortes	6 sem. Niños con riesgo atopia ⁹	475	Infecciones respiratorias Sibilancias (Cuest.)

^a *Síntomas de asma considerados: sibilancias, tos (especialmente, tos seca nocturna), disnea o pecho cargado. Cuest: a partir de cuestionario; ISAAC: a partir de cuestionario diseñado por The International Study of Asthma and Allergies in Childhood.*

Tabla 16. (continuación)

EVALUACIÓN EXPOSICIÓN		OTROS ^d CONTAM.	VARIABLES AJUSTE ^e	RESULTADOS	
FUENTE ^b	NIVELES ^c Mediana (rango) en µg/m ³			Incremento benceno	OR (IC 95%) ^f
Exposición actual Captadores pasivos Salón 1 semana Current exposure	Total 2,4 (0,5 ; 53,5) Casos 3,9 (0,8 ; 53,5) Controles: 1,9 (0,4 ; 14,5) (<i>p</i> <0,05)	S-PMA urinario	Edad Sexo HAT Atopia Hist. fam. alergia	Exposición >2,4 µg/m ³	<i>Despertar por disnea:</i> 10,1 (2,1 ; 49, 8) <i>Niveles S-PMA</i> mayores en asmáticos y correlacionados con benceno.
Exposición actual Captadores pasivos Salón 1 semana	Mediana (min, max): 9,3 (<1,28 ; 186,0)	Otros COV (BTEX)	-	Exposición > 28,7 µg/m ³ en referencia a exposición < 9,6	<i>Asma severo:</i> 2,5 (1,2 ; 5,1)
Exposición actual Captadores pasivos Salón 1 semana	1,8 (0,3 ; 53,5)	NO ₂ PM Otros COV (BTEX y aldehídos)	Edad, Sexo Hist. fam. alergia, HAT, Rinitis alérgica Localización Estación	Exposición >1,8 µg/m ³	<i>Asma:</i> 1,3 (0,4 ; 3,8)
Captadores pasivos Salón 2 sem/estación (invierno/verano)	Casos 24,8 (0,01 ; 81,9) Control 11,8 (0,01 ; 58,9) (<i>p</i> <0,01)	Otros COV (BTEX, estireno y clorobencenos)	Edad, sexo, atopia, caract. socioeconómicas Padres fuman en casa, aire acondicionado y ácaros del polvo	10 µg/m ³	<i>Asma:</i> 2,9 (2,3 ; 3,8)
Captadores pasivos Residencias 4 semanas Período: Embarazo	Residencias fumadores 6,1 (DE: 5,3) Residencias no fumadores 4,7 (DE: 4,8)	Estireno Otras variables cuant.: Obras en casa, tabaco	Cocina de gas, Calefacción Tamaño de la casa Mobiliario nuevo Animales domésticos	>5,6 µg/m ³	<i>Infecciones respiratorias:</i> 2,4 (1,3 ; 4,5)

^b Fuentes: Instrumento para monitorizar benceno, localización, tiempo.

^c DE: Desviación estándar.

^d PM: Material particulado (particulate matter, en inglés). S-PMA: Ácido S-fenilmercaptúrico. COV: Compuestos orgánicos volátiles. BTEX: Benceno, tolueno, etilbenceno y xileno.

^e HAT: Humo ambiental de tabaco. Hist. fam. alergia: Historia familiar de alergias.

^f OR: Odds ratio.

^g Tres grupos de riesgo: Grupo 1, niños con elevados niveles IgE en sangre de cordón (>0.9 kU/L); Grupo 2, niños con dos familiares que padecen alguna enfermedad atópica; Grupo 3, niños con peso al nacer entre 1500 y 2500

Tabla 17. Resumen de resultados de los estudios que evalúan la relación entre exposición en ambientes exteriores y salud respiratoria en la infancia. Continúa en la siguiente página, leer de forma apaisada.

REFS.	AÑO DE ESTUDIO Y LOCALIZACIÓN	DISEÑO ESTUDIO	POBLACIÓN		EVENTOS ESTUDIO (INSTRUMENTO ^a)
			EDAD	TAMAÑO MUESTRAL	
EXPOSICIÓN AMBIENTES EXTERIORES					
Zora, 2013	2010 El Paso, Texas (EEUU)	Estudio panel	6-12 años	36 Asmáticos	Asma (<i>asthma control questionnaire score</i> -ACQ-)
Aguilera, 2013	2003-2008 Asturias Gipuzkoa Sabadell Valencia (España)	Cohortes	12-18 meses	2199	Diagnóstico medico IRVB Sibilancias (Cuest)
Penard-Morand, 2010	1999-2000 Bordeaux, Clermont-Ferrand, Créteil, Marseille, Strasbourg y Reims (Francia)	Transversal	9-11 años	6683	Asma inducido por ejercicio -EIA (Espirometría) Diagnóstico medico y síntomas de asma (Cuest ISAAC)
Delfino, 2003	1999 Los Angeles (EEUU)	Estudio panel	10-16 años	21 Asmáticos	Función Pulmonar (Espirometría) Severidad asma (Diario de síntomas)

^a Cuest: Cuestionario. Cuest ISAAC: Cuestionario diseñado por *The International Study of Asthma and Allergies in Childhood*; Espirometría, parámetros considerados en la mayoría de los artículos: FEV1, FEF25-75%, FEV1% sobre el predicho (FEV1/FVC), ΔFEV1% (incremento de FEV1 como porcentaje del valor inicial, tras uso del broncodilatador); solo se muestran resultados significativos para estos parámetros.

Tabla 17. (continuación)

EVALUACIÓN EXPOSICIÓN ^b			OTROS ^c CONTAM	VARIABLES AJUSTE ^d	RESULTADOS ^e	
FUENTE	ESTIMACIÓN, ASIGNACIÓN INDIVIDUAL	NIVELES Media (DE) en µg/m ³			Incremento benceno	OR (IC95%)
Captadores pasivos 2 colegios (cerca/lejos de carreteras) 5 días Período: Actual	- Niveles del captador más cercano	Colegio 1: 1,5 (0,5) Colegio 2: 0,5 (0,2)	PM BC NO ₂ Tolueno O ₃	Humedad relativa Temperatura Colegio	IQR (0,8 µg/m ³)	Cambio en ACQ score 0,03 (-0,07;0,13) Aumento uso diario de ICS inhalados: 0,17 (0,04;0,31)
Captadores pasivos 57-93 puntos según área de estudio 4 semanas Período: Embarazo	Modelos LUR embarazo Predicciones residencias, ajustadas temporalmente	Estimaciones: Prenatal: 1,6 (0,9) 1° trim.: 1,6 (1,2) 2° trim: 1,5 (1,1) 3° trim: 1,5 (1,1) 1 año: 1,6 (0,9)	NO ₂	Lactancia, Guardería, Hermanos al nacimiento, Hist. fam. alergia, Edad madre, IMC, Cotínina urinaria embarazo	1 µg/m ³	RR (IC95%) 2° Trimestre IRVB: 1,10 (1,01;1,20)
Captadores activos 29 estaciones de la red de vigilancia Concentraciones medias anuales Período: 1998-2000	Modelo de dispersión Predicciones para las direcciones de 108 colegios	Ciudades contaminadas [media(min,max)] Marseille: 3,3 (2,2 ; 5,1) Reims: 1,5 (1,3 ; 2,0)	COV totales CO NO ₂ NO _x PM ₁₀ SO ₂	Sexo, Edad, Hermanos mayores, Hist. fam. alergia, Educación padres, Origen de la madre, fuman los padres en casa, Mohos y Humedades, calefacción gas y animales domésticos	IQR (2 µg/m ³)	EIA: 1,32 (1,03;1,82) Asma actual: 1,36 (1,00;1,96) desde nacin: 1,25 (1,08;1,43)
Captadores activos 1 estación de la red de vigilancia 24 horas Período: actual	- Niveles medios del mismo día en que tuvieron síntomas	Ambiente: 5,7 (2,7) Exhalado (ng/L): 2,2 (2,7) Correlaciones exhalado-aire ambiente 0,3 (p<0,01)	Otros COV (BTEX y estireno) CO O ₃ NO ₂ SO ₂ COV en EBC	Infecciones respir, Temperatura	(media)	<u>Exhalado</u> Severidad asma: N.S. <u>Ambiente</u> Severidad asma: 5,93 (1,64 ; 21,4) Déficit PEF (L/min): -26,3 (-51,4 ; -1,3) En modelos multi-contaminante, el benceno perdió la significación.

^b Sobre la evaluación de la exposición, se resumen: 1) Fuente: Instrumento utilizado para la medición, localización, tiempo monitorización; 2) Estimación y asignación individual: método de modelización y asignación individual, Se representa con (-) cuando no se usó un método para modelizar, DE: Desviación estándar.

^c PM: Material particulado, BC: Humos negros, COV: Compuestos orgánicos volátiles, EBC: Exhalado bronquial condensado.

^d IMC: Índice de masa corporal,

^e IQR: Rango intercuartílico, OR: Odds ratio, RR: Riesgo relativo, ICS: Corticoides inhalados, ACQ: Asthma Control Questionnaire, EIA: Asma inducido por ejercicio.

Tabla 17. (Continuación) Resumen de resultados de los estudios que evalúan la relación entre exposición en ambientes exteriores y salud respiratoria en la infancia. Continúa en la siguiente página, leer de forma apaisada.

REFS.	AÑO DE ESTUDIO Y LOCALIZACIÓN	DISEÑO ESTUDIO	POBLACIÓN		EVENTOS ESTUDIO (INSTRUMENTO ^a)
			EDAD	TAMAÑO MUESTRAL	
EXPOSICIÓN AMBIENTES EXTERIORES					
<i>Nicolai, 2003</i>	1995-1996 Munich (Alemania)	Transversal	5-7 años 9-11 años	7509	Síntomas asma (Cuest ISAAC)
<i>Hirsch, 1999</i>	1995-1996 Dresden (Alemania)	Transversal	5-11 años	2796	Síntomas asma (Cuest ISAAC) Bronquitis (Cuest ISAAC) Función pulmonar (Espirometría)

^a Cuest: Cuestionario. Cuest ISAAC: Cuestionario diseñado por The International Study of Asthma and Allergies in Childhood; Espirometría, parámetros considerados en la mayoría de los artículos: FEV1, FEF25-75%, FEV1% sobre el predicho (FEV1/FVC), ΔFEV1% (incremento de FEV1 como porcentaje del valor inicial, tras uso del broncodilatador); solo se muestran resultados significativos para estos parámetros.

Tabla 17. (continuación)

EVALUACIÓN EXPOSICIÓN ^b			OTROS: CONTAM	VARIABLES AJUSTE ^d	RESULTADOS ^e	
FUENTE	ESTIMACIÓN, ASIGNACIÓN INDIVIDUAL	NIVELES Media (DE) en µg/m ³			Incremento benceno	OR (IC95%)
Captadores pasivos 18 en tráfico denso 16 en menos denso 4 semanas	Modelo regresión no-lineal, considerando variables de tráfico Predicciones residencias	Terciles: T1: 4,74;5,31 T2: 5,32;7,27 T3: >7,27	Conteo tráfico diario BC NO ₂	Sexo, Edad, HAT, Caract, socio-económicas, Hist, fam, asma, rinitis o eczema.	1 µg/m ³	Tos: 1,42 (1,01 ; 2,01) Asma actual: 2,05 (1,23 ; 3,41) Sibil, actuales: 1,65 (1,06 ; 2,55) Benceno+HAT Asma actual: 2,41 (1,24 ; 4,69)
Captadores activos 182 puntos en red de 1km*1km Inmisión anual	- Exposición residencial y en la escuela de acuerdo con captador más cercano	4,0 (min:1,9, max:8,7)	SO ₂ NO ₂ CO O ₃	Sexo, Edad, Peso al nacer, Educación padres, Fuma madre, Estación estudio, Calefacción central, Animales domésticos, Humedades, Alfombras, Altura casa	1 µg/m ³	Tos al despertar: En casa: 1,15 (1,04 ; 1,27) En no atópicos: 1,26 (1,08 ; 1,46) En escuela: 1,21 (1,04 ; 1,40) Asma: En no atópicos: 1,26 (1,08 ; 1,46) En escuela: 1,32 (1,07 ; 1,62) FEF25-75: En casa: 1,27 (1,03 ; 1,58) Bronquitis: En casa 1,11 (1,03 ; 1,19) En no atópicos: 1,13 (1,03 ; 1,25) En escuela: 1,16 (1,04 ; 1,29)

^b Sobre la evaluación de la exposición, se resumen: 1) Fuente: Instrumento utilizado para la medición, localización, tiempo monitorización; 2) Estimación y asignación individual: método de modelización y asignación individual, Se representa con (-) cuando no se usó un método para modelizar, DE: Desviación estándar.

^c PM: Material particulado, BC: Humos negros, COV: Compuestos orgánicos volátiles, EBC: Exhalado bronquial condensado.

^d IMC: Índice de masa corporal,

^e IQR: Rango intercuartílico, OR: Odds ratio, RR: Riesgo relativo, ICS: Corticoides inhalados, ACQ: Asthma Control Questionnaire score, EIA: Asma inducido por ejercicio.

Tabla 18. Resumen de resultados de los estudios que evalúan la relación entre exposición personal a benceno y salud respiratoria en la infancia. Continúa en la siguiente página, leer de forma apaisada.

REFS.	AÑO ESTUDIO LOCALIZACIÓN	DISEÑO ESTUDIO	POBLACIÓN		EVENTOS ESTUDIO (INSTRUMENTO ^a)
			EDAD	TAMAÑO MUESTRA	
EXPOSICIÓN PERSONAL					
Smargiassi, 2014	2009-2010 Montreal (Canada)	Estudio panel	7-12 años	72 Asmáticos	Función Pulmonar (Espirometría)
Martins, 2012	2006-2007 Viseu (Portugal)	Estudio panel	6-8 años	51 Sibilantes	Sibilancias (Cuest ISAAC) Medicación asma (Cuest) Función Pulmonar (Espirometría)
Hwang, 2011	2008 Seúl (Corea del Sur)	Casos y controles	8-9 años 10-13 años	33 Asma 40 No asma	Asma (Cuest ISAAC)

^a *Cuest: Cuestionario. Cuest ISAAC: Cuestionario diseñado por The International Study of Asthma and Allergies in Childhood; Espirometría, parámetros considerados en la mayoría de los artículos: FEV1 (volumen expiratorio forzado en 1 segundo, litros), FVC (capacidad vital forzada, litros), FEF25-75% (flujo expiratorio forzado 25-75%, litros/segundo), FEV1% sobre el predicho (FEV1/FVC), ΔFEV1% (incremento de FEV1 como porcentaje del valor inicial, tras uso del broncodilatador); solo se muestran resultados significativos para estos parámetros.*

Tabla 18. (continuación)

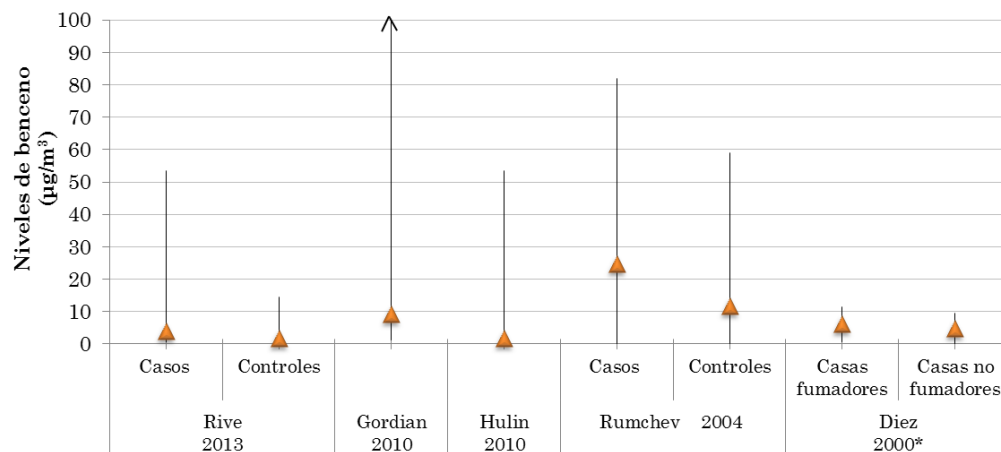
EVALUACIÓN EXPOSICIÓN ^b			OTROS ^c CONTAM.	VARIABLES AJUSTE ^d	RESULTADOS	
FUENTE	ASIGNACIÓN PERSONAL	NIVELES en µg/m ³			Incremento benceno	OR (IC 95%)
Captadores pasivos Monitorización personal (mochila) 24 horas	- Niveles captadores	Media (DE) 2,8 (2,3)	SO ₂ PM _{2.5} NO ₂ HPA	Edad, sexo, altura, etnia, nivel educativo del cuidador. T ^a , Hr, Uso ICS, Rinitis, Eczema, Alergia, Asma, Madre fumadora	IQR (2.4 µg/m ³)	Cambios en FVC, FEV1, FEF25-75 no significativos.
Captadores pasivos AIRE AMBIENTE 3 Labs móviles: -Centro ciudad -Patio de colegios INTERIORES -Casas (habitación) -4 Colegios (aulas) 4 semanas	Modelo dispersión Niveles personales obtenidos a partir de patrones tiempo-actividad	Media (min, max) <i>Visita 1:</i> 2,9 (1,2;25,7) <i>Visita 2:</i> 1,0 (0,5;3,5) <i>Visita 3:</i> 10,7(3,6;39,2) <i>Visita 4:</i> 1,6 (0,7;13,9)	Otros COV (BTEX y formaldehído) O ₃ NO ₂ PM ₁₀	Edad, sexo, altura, peso, atopia, hermanos, educación padres, tabaco padres, T ^a , Hr, animales domésticos, chimenea, humedades o mohos en casa	10 µg/m ³	<u>Coefficientes</u> <u>Medicación</u> 0,8 (-0,1 ; 1,6) <u>Change in FEV1%</u> -4,3 (-7,1 ; -1,5) <u>Cambios FEV1/FVC</u> -1,7 (-3,2 ; -0,2) <u>Cambios FEF25-75</u> -5,9 (-10,2 ; -1,6) <u>Cambios ΔFEV1%</u> 2,8 (0,9 ; 4,7)
Captadores pasivos Personal (cerca del pecho) Interior (en salón) Exterior (en balcón) 3 días	NE Patrones tiempo actividad	MG (DEG) <u>Personal:</u> Casos: 2,5 (2,6) Controles: 2,3 (3,2) <u>Interior:</u> Casos: 2,8 (2,6) Controles: 1,7 (2,7) <u>Exterior:</u> Casos: 2,7 (2,1) Controles: 1,6 (2,9)	Otros COV (BTEX y formaldehído)	Edad, sexo, Nivel económico, educativo padres, HAT	NE	<u>Asma</u> 1,0 (0,9 ; 1,2)

^b Sobre la evaluación de la exposición, se resumen: 1) Fuente: Instrumento utilizado para la medición, localización, tiempo monitorización; 2) Asignación personal: Método de modelización y asignación personal. NE: No especificado. DE: Desviación estándar. MG: Media geométrica. DEG: Desviación estándar de la media geométrica.

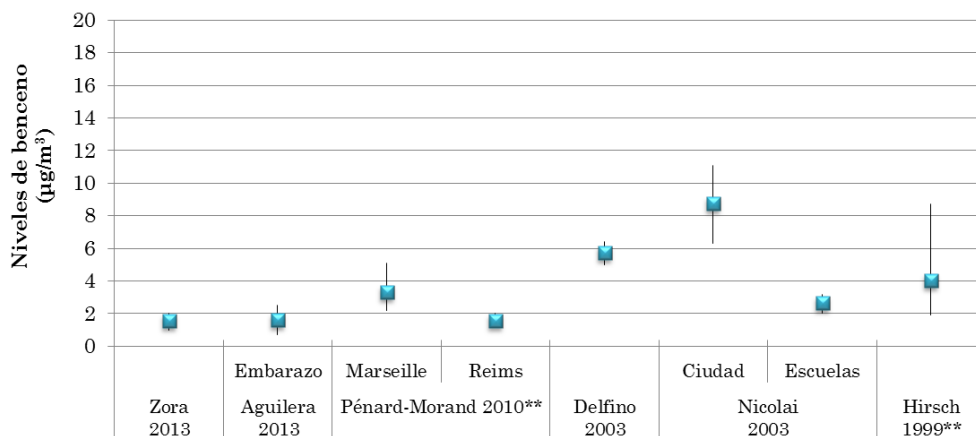
^c PM: Material particulado (particulate matter, en inglés). COV: Compuestos orgánicos volátiles. HPA: Hidrocarburos policíclicos aromáticos. BTEX: Benceno, tolueno, etilbenceno y xileno.

^d T^a y Hr: Temperatura y humedad relativas en el ambiente. HAT: Humo de tabaco ambiental.

A) Aire interior



B) Aire exterior



C) Exposición personal

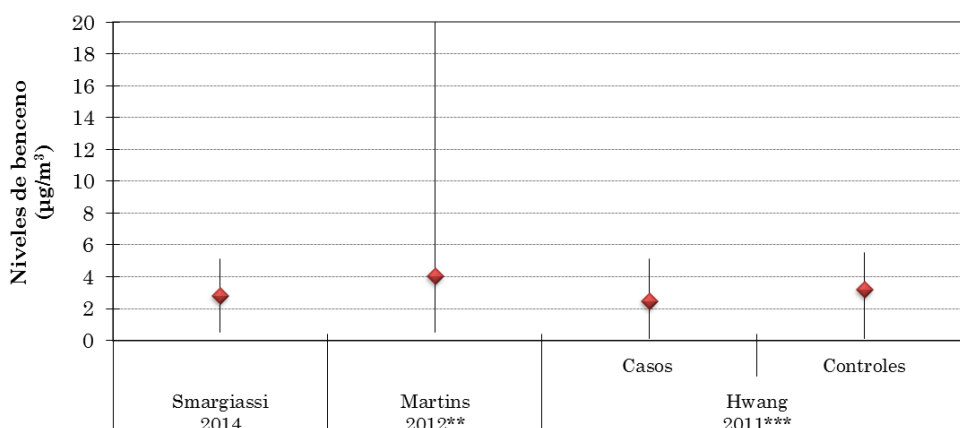


Figura 26. Niveles de benceno ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) en los estudios revisados. A) Niveles en aire interior, expresados como mediana (rango). B) Niveles de benceno exterior. C) Niveles de exposición personal a benceno. Se expresan como media (DE).

4.2. Exposición a benceno en las viviendas y salud respiratoria al año de edad

Características de la población de estudio y salud respiratoria

La exposición a benceno residencial se midió en el interior y en el exterior de las casas de 352 niños/as de la cohorte INMA de Valencia al año de edad. Esta población representa la mitad de la población total de la cohorte de Valencia a esa edad (49,7%). Esta submuestra es representativa de la población total de la cohorte INMA de Valencia, ya que no hubo diferencias significativas en los factores individuales, excepto para estación de nacimiento e historia familiar de alergias (Tabla 19).

Niveles de exposición a benceno

De las 352 casas muestreadas, se obtuvieron datos de niveles de benceno para 341 y 292 casas en el interior y el exterior, respectivamente (Figura 27, Tabla 20). La mediana de los niveles (intervalo de confianza al 95% (IC95%)) registrados en el interior y exterior de las casas fue de 1,46 (0,52; 8,63) $\mu\text{g}/\text{m}^3$ y 0,77 (0,52; 2,58) $\mu\text{g}/\text{m}^3$, respectivamente. Un 36% y 42%, en el interior y en el exterior respectivamente, fueron inferiores al límite de detección (1,04 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) (Tabla 20). En cuanto al porcentaje de superación del valor límite establecido por la legislación (VL UE: 5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ de media anual) el 8,8% y 1,4% de los domicilios superaron este nivel, en el interior y el exterior, respectivamente. Si consideramos la guía de derivación asociada a un incremento de 1/100 000 en el riesgo de padecer cáncer a lo largo de la vida (VG OMS: 1,7 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) recomendada por la OMS, el porcentaje de domicilios que lo superaron en el interior y el exterior fue del 42% y 21%, respectivamente (Figura 27).

Tabla 19. Estadísticos descriptivos de la población de la cohorte INMA en Valencia (n=708) y los participantes en el presente estudio (n=352).

		Toda la cohorte (n=708)	Población estudio (n= 352)	Sig.*
		IA%	IA%	
Características de los niños/as				
Sexo	Niña	47,4	45,7	0,532
	Niño	52,6	54,3	
Estación de nacimiento	Invierno	25,7	17,3	0,930
	Primavera	18,9	31,5	
	Verano	21,3	28,4	
	Otoño	34,0	22,7	
Zona de residencia	Urbana	9,4	9,1	0,001
	Metropolitana	48,2	49,6	
	Semiurbana	36,2	35,9	
	Rural	6,1	5,4	
Acudir a guardería	No	79,1	81,5	0,261
	Si	20,9	18,5	
Lactancia materna (semanas)	<2	21,3	24,0	0,653
	2-16	20,7	19,4	
	16-24	14,4	13,7	
	>24	43,6	42,9	
Historia familiar de alergias	Si	39,7	45,2	0,036
	No	60,3	54,8	
Características de los padres				
Edad de la madre a la concepción (años)	<25	10,4	8,8	0,356
	25-29	34,4	35,8	
	30-34	39,7	37,2	
	≥35	15,5	18,2	
Estudios de la madre	Universitarios	24,9	26,1	0,630
	Secundarios	43,5	44,6	
	Primarios	31,6	29,3	
País de origen materno	España	88,3	89,2	0,611
	Fuera España	11,7	10,8	
Clase social	CS I+II (altas)	16,5	19,1	0,356
	CS III	24,5	25,1	
	CS IV+V (bajas)	59,0	55,8	
Otras exposiciones y características de la casa				
Madre fumadora en embarazo	No	76,1	77,3	0,606
	Si	23,9	22,7	
Tener mascotas con pelo/plumas	No	59,5	61,9	0,353
	Si	40,5	38,1	
Tener humedades en casa	No	89,4	86,9	0,133
	Si	10,6	13,1	
Habitantes en casa	≤ 3	50,7	52,3	0,555
	≥ 4	49,3	47,7	

* Test Chi2. IA%: incidencia acumulada en porcentaje.

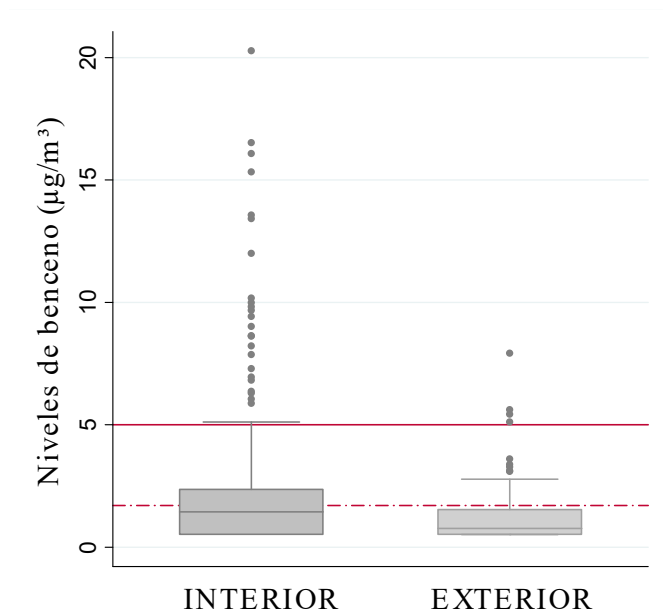


Figura 27. Niveles de exposición a benceno medidos en el interior y en el exterior de las viviendas al año de edad de los participantes.

En esta representación se han omitido 3 valores extremos del benceno en el interior (35, 58 y 88,7 $\mu\text{g}/\text{m}^3$). Línea roja continua: valor límite para la protección de la salud humana establecido en la legislación (5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$). Línea roja discontinua: guía de derivación recomendada por la OMS que corresponde a un incremento de 1/100.000 en el riesgo de padecer cáncer a lo largo de la vida (1,7 $\mu\text{g}/\text{m}^3$).

Tabla 20. Niveles de exposición a benceno e medidos al año de edad de los niños/niñas en el interior y el exterior de las viviendas ($\mu\text{g}/\text{m}^3$).

Indicador exposición	N	%<LD	Media	DE	Mín	Percentiles			Máx
						25	50	75	
Benceno interior	341	36,1	2,65	6,43	0,52	0,52	1,46	2,38	88,70
Benceno exterior	292	42,0	1,15	0,90	0,52	0,52	0,77	1,54	7,92

%<LD: Porcentaje de puntos por debajo del límite de detección.

En general, las correlaciones entre los niveles de exposición en el interior y en el exterior para benceno y NO₂ fueron bajos, excepto la correlación entre la exposición a NO₂ en el interior y en el exterior de las casas, que fue moderada ($r=0,65$) (Tabla 21).

En relación a la estación de monitorización, los niveles más altos de benceno se registraron en invierno y los más bajos en verano, tanto para el interior como para el exterior de las casas (Tabla 22). Los participantes que vivían en áreas rurales estuvieron expuestos a niveles mayores en el interior, que los que vivían en áreas urbanas y metropolitanas. Por el contrario, los niños de áreas metropolitanas y urbanas estuvieron expuestos a niveles superiores de benceno en el exterior. La mediana de la razón I/E fue cercana a la unidad. Sin embargo, fue mayor durante invierno, y en zonas semiurbanas, residenciales y rurales.

Tabla 21. Correlaciones bivariadas entre los niveles de exposición a benceno y NO₂.

		Benceno		NO ₂		
		Interior	Exterior	Estimación ambiental prenatal	Interior	Exterior
Benceno	Interior	1.000				
	Exterior	0.330*	1.000			
NO ₂	Estimación ambiental prenatal	0.002	0.219*	1.000		
	Interior	0.070	0.063	0.393*	1.000	
	Exterior	0.072	0.159*	0.419*	0.648*	1.000

N=286; Coeficientes de correlación de Spearman.

** Significación: $p<0,01$*

Tabla 22. Niveles de exposición a benceno en el interior y en el exterior de las casas durante el primer año de vida en la cohorte INMA de Valencia (año 2006-2007), según la estación de muestreo y el tipo de zona (expresado en $\mu\text{g}/\text{m}^3$). Se presentan también la razón interior/exterior (Razón I/E)

	<i>N</i>	<i>Media</i>	<i>DE</i>	<i>Mín</i>	<i>P50</i>	<i>Máx</i>	<i>Sig.^a</i>
BENCENO INTERIOR							
Estación	341						
Verano	107	1,37	1,25	0,52	0,52	9,02	
Otoño	85	2,61	6,67	0,52	1,28	58,49	
Invierno	49	4,85	12,58	0,52	1,92	88,70	
Primavera	100	2,99	4,65	0,52	1,55	35,11	0,001
	341						
Tipo Zona							
Urbana	27	1,77	1,60	0,52	1,28	6,05	
Metropolitana	150	1,94	2,39	0,52	1,44	16,53	
Semiurbana	86	3,46	10,32	0,52	1,54	88,70	
Residencial ^b	58	3,57	8,09	0,52	1,23	58,49	
Rural	20	3,07	2,80	0,52	2,38	12,00	0,212
BENCENO EXTERIOR							
Estación	292						
Verano	81	0,99	0,67	0,52	0,52	3,38	
Otoño	73	1,10	0,67	0,52	1,11	3,28	
Invierno	39	1,47	1,00	0,52	1,36	5,43	
Primavera	99	1,21	1,12	0,52	0,52	7,92	0,027
	292						
Tipo Zona							
Urbana	23	1,20	0,77	0,52	1,18	2,64	
Metropolitana	126	1,30	1,00	0,52	1,21	7,92	
Semiurbana	73	1,12	0,74	0,52	0,52	3,61	
Residencial ^b	51	0,87	0,75	0,52	0,52	5,12	
Rural	19	1,00	1,14	0,52	0,52	5,43	0,003
RAZÓN I/E							
Estación	290						
Verano	81	1,54	2,00	0,23	1,00	17,35	
Otoño	72	2,66	6,16	0,24	1,00	49,81	
Invierno	39	4,75	8,98	0,20	1,31	49,47	
Primavera	98	3,66	7,73	0,22	1,23	67,51	0,002
	290						
Tipo Zona							
Urbana	23	1,82	2,51	0,24	1,00	11,29	
Metropolitana	126	1,75	2,13	0,22	1,00	18,13	
Semiurbana	73	3,64	9,71	0,22	1,05	67,51	
Residencial ^b	50	5,00	8,94	0,28	1,63	49,81	
Rural	18	4,54	4,32	0,20	2,52	13,11	0,002
TOTAL	290	2,97	6,50	0,20	1,01	67,51	

^a Test de Kruskal-Wallis.

^b Áreas residenciales o urbanizaciones en zona no rural

Factores asociados a la exposición a benceno en el interior y el exterior de las casas

En los modelos de regresión Tobit ajustados (Tabla 23), los niveles de exposición a benceno en el interior y el exterior se relacionaron significativamente con la estación de muestreo (en el interior, los niveles fueron mayores en todas las estaciones comparadas con verano, y en el exterior, solo fueron significativamente mayores en invierno) y con la exposición a tabaco durante el año de edad. Para este último factor, los niveles más altos para niños cuyos padres fumaron. En el caso de los niveles en el interior fueron mayores si ambos padres o solo la madre fumaba. Pero en cambio, en el exterior, solo fueron mayores si solo la madre fumaba al año de edad.

Además, los niveles de exposición en el interior se relacionaron con el origen de la madre (niveles mayores para niños de madres extranjeras), con la edad de la madre al nacimiento (los niveles fueron mayores en las más jóvenes (<25 años)) y con el tipo de calefacción usada (niveles mayores en viviendas que tenían calefacción de leña o carbón, comparado con los que tenían calefacción central).

En relación a la exposición en el exterior de las viviendas, los niveles se asociaron adicionalmente con la distancia a una zona industrial (niveles mayores en viviendas más alejadas en comparación con las más cercanas (<50 metros de distancia)) y con el tipo de zona (niveles más altos en zonas residenciales y rurales que en zona urbana).

Tabla 23. Factores asociados a la exposición a benceno en el interior y el exterior de las viviendas al año de edad de los niños.

		INTERIOR				EXTERIOR					
		N (%)	Coef.	[IC 95%]	Sig.*	N (%)	Coef.	[IC 95%]	Sig.*		
Estación	verano	107 (31.4)	ref			39 (13.4)	ref				
	otoño	85 (24.9)	0.29	-0.01	0.60	0.061	73 (25.0)	0.13	-0.07	0.33	0.203
	invierno	49 (14.4)	0.96	0.60	1.31	0.000	81 (27.7)	0.38	0.15	0.61	0.001
	primavera	100 (29.3)	0.52	0.23	0.81	0.001	99 (33.9)	0.16	-0.03	0.35	0.098
País de origen de la madre											
	España	304 (89.1)	ref			264 (90.4)	ref				
	No España	37 (10.9)	0.50	0.13	0.88	0.008	28 (9.6)	0.24	0.00	0.48	0.050
¿Fuman padres al año?											
	no fuman	165 (48.4)	ref			138 (47.3)	ref				
	si, la madre	34 (10.0)	0.37	-0.01	0.76	0.06	31 (10.6)	0.31	0.07	0.55	0.010
	si, el padre	78 (22.9)	0.02	-0.27	0.31	0.90	68 (23.3)	0.10	-0.08	0.28	0.284
	si, los dos	64 (18.8)	0.43	0.13	0.74	0.01	55 (18.8)	0.14	-0.05	0.34	0.152
Edad de la madre											
	<25	28 (8.2)	ref				N.S.				
	25-29	116 (34.0)	-0.41	-0.85	0.03	0.07					
	30-34	129 (37.8)	-0.33	-0.77	0.10	0.13					
	>=35	68 (19.9)	-0.66	-1.14	-0.18	0.01					
Tipo de calefacción en salón comedor											
	calefacción central	121 (37.1)	ref				N.S.				
	eléctrica	183 (56.3)	-0.11	-0.35	0.13	0.37					
	gas	12 (3.7)	-0.15	-0.75	0.45	0.63					
	madera o carbón	10 (3.1)	0.73	0.09	1.37	0.03					
Distancia a zona industrial											
	<50 metros	N.S.					16 (5.5)	ref			
	>=50 metros						275 (94.5)	0.36	-0.01	0.73	0.054
Tipo de zona											
	Urbana	N.S.					23 (7.9)	ref			
	Metropolitana						126 (43.2)	-0.04	-0.31	0.23	0.772
	Semiurbana						73 (25.0)	-0.16	-0.45	0.13	0.266
	Residencial ^a						51 (17.5)	-0.48	-0.80	-0.16	0.003
	Rural						19 (6.5)	-0.44	-0.84	-0.04	0.033

Benceno interior: N=325; Benceno exterior N=290.

** Regresión Tobit, transformación logarítmica de los niveles de benceno [ln($\mu\text{g}/\text{m}^3$)].*

Salud respiratoria

Las incidencias acumuladas (IA) de los problemas respiratorios estudiados durante el primer año de edad en la cohorte INMA de Valencia (N=352) fueron mayores IRVB y sibilancias (30,4% y 26,1%, respectivamente) que para tos persistente (6,3%). Los factores determinantes de cada uno de ellos se muestran en la Tabla 24. Para IRVB y sibilancias: sexo masculino, más de 3 personas viviendo en casa, acudir a guardería y que la madre fumara durante el embarazo. La IA de IRVB se asoció también con duración de la lactancia materna (IA menor en niños que lactaron entre 2-16 semanas frente a aquellos que lactaron durante menos de 2 semanas) y estación del parto. En cambio la IA de tos persistente no se relacionó con ninguno de los factores de riesgo estudiados.

Asociaciones entre exposición a benceno y salud respiratoria

Las asociaciones entre la exposición a benceno, medida en el interior y el exterior de las casas, y la salud respiratoria en niños de 1 año de edad no fueron estadísticamente significativa en ninguno de los modelos testados: modelos crudos, modelo 1 ajustado por factores de riesgo para padecer problemas respiratorios y modelo 2 ajustado adicionalmente por variables confusoras para la relación entre benceno y salud respiratoria (Tabla 25). Las covariables que finalmente entraron en cada uno de los modelos se muestran en la Tabla 26.

En el posterior análisis de sensibilidad con los niveles de benceno desestacionalizados (Figura 28), Considerando las asociaciones con la variable de benceno desestacionalizada (Figura 28) y la salud respiratoria, los resultados no cambiaron de forma relevante con respecto a los análisis principales (Tabla 27).

Tabla 24. Factores de riesgo de padecer problemas respiratorios estudiados (IRVB, pitos y tos persistente) en la población de estudio (n=352).

		IRVB (IA=30,4%)			Sibilancias (IA=26,1%)			Tos persistente (IA=6,3%)		
		OR	(95% CI)		OR	(95% CI)		OR	(95% CI)	
Características de los niños/as										
Sexo	Niña	Ref.								
	Niño	2,31	1,43	3,73	1,97	1,20	3,23	1,51	0,62	3,70
Zona de residencia	Urbana	Ref.								
	Metropolitana	0,68	0,31	1,50	0,95	0,41	2,19	0,47	0,14	1,59
	Semiurbana	0,77	0,34	1,72	0,79	0,33	1,89	0,35	0,09	1,31
	Rural	0,60	0,17	2,07	1,18	0,34	4,06	0,39	0,04	3,76
Estación de nacimiento	Invierno	Ref.								
	Primavera	1,30	0,63	2,69	1,37	0,65	2,87	1,10	0,27	4,58
	Verano	1,51	0,73	3,14	1,30	0,61	2,77	1,68	0,43	6,60
	Otoño	2,21	1,05	4,69	1,49	0,68	3,25	1,29	0,30	5,62
Acudir a guardería	No	Ref.								
	Si	1,88	1,07	3,29	2,23	1,27	3,94	1,72	0,65	4,59
Lactancia (semanas)	<2	Ref.								
	2-16	0,44	0,21	0,93	0,53	0,25	1,13	1,25	0,30	5,19
	16-24	0,70	0,33	1,51	1,01	0,47	2,18	1,82	0,43	7,63
	>24	0,80	0,46	1,41	0,76	0,42	1,37	1,43	0,43	4,70
Historia familiar de alergias	No	Ref.								
	Si	1,20	0,76	1,90	1,15	0,71	1,85	0,54	0,22	1,37
Características de los padres										
Edad de la madre a la concepción (años)	<25	Ref.								
	25-29	1,75	0,66	4,62	1,36	0,51	3,62	0,85	0,17	4,32
	30-34	1,82	0,69	4,80	1,83	0,70	4,81	0,94	0,19	4,68
	≥35	2,10	0,75	5,88	1,28	0,44	3,69	1,23	0,22	6,72
Estudios de la madre	Universitarios	Ref.								
	Secundarios	0,80	0,47	1,35	0,96	0,55	1,68	0,71	0,28	1,81
	Primarios	0,60	0,32	1,12	0,71	0,37	1,37	0,35	0,09	1,34
País de origen materno	España	Ref.								
	Fuera España	0,68	0,31	1,49	0,61	0,26	1,43	0,82	0,18	3,64
Clase social	CS I+II (alta)	Ref.								
	CS III	1,65	0,79	3,41	1,55	0,70	3,42	1,98	0,37	10,55
	CS IV+V (baja)	1,68	0,88	3,21	1,90	0,95	3,81	2,66	0,59	11,97
Otras exposiciones y características de la casa										
Madre fumadora en embarazo	No	Ref.								
	Si	1,83	1,08	3,08	2,19	1,28	3,73	1,30	0,49	3,43
Hábito tabáquico padres (1 año)	No	Ref.								
	Si	1,10	0,70	1,74	1,61	0,99	2,60	0,82	0,35	1,96
Tener mascotas con pelo/plumas	No	Ref.								
	Si	0,80	0,50	1,28	1,00	0,61	1,63	1,38	0,58	3,30
Tener humedades	No	Ref.								
	Si	1,80	0,95	3,42	1,44	0,74	2,81	2,07	0,73	5,92
Nº de habitantes en casa	≤ 2	Ref.								
	≥ 3	1,62	1,03	2,57	1,71	1,06	2,77	1,34	0,56	3,18

IRVB, infecciones respiratorias de vías bajas. IA%: incidencia acumulada en porcentaje, OR, odds ratio resultante de la regresión logística.

Tabla 25. Asociaciones crudas y ajustadas entre los niveles de exposición a benceno (medidos en el interior y en el exterior de las casas) y los problemas respiratorios durante el primer año de vida en niños de la cohorte INMA-Valencia (2006-2007) para un aumento en una unidad del logaritmo neperiano de benceno postnatal.

	Modelo crudo			Modelo 1*			Modelo 2**		
	OR	IC (95%)		OR	IC (95%)		OR	IC (95%)	
Tos persistente									
Benceno interior	0,91	0,57	1,45	0,97	0,57	1,65	0,79	0,34	1,80
Benceno exterior	0,84	0,35	2,01	0,86	0,34	2,13	0,74	0,29	1,88
IRVB									
Benceno interior	0,88	0,68	1,17	0,82	0,62	1,09	0,87	0,65	1,16
Benceno exterior	0,74	0,49	1,13	0,66	0,42	1,05	-	-	-
Sibilancias									
Benceno interior	0,97	0,75	1,26	0,90	0,68	1,20	0,78	0,56	1,10
Benceno exterior	0,95	0,62	1,43	0,90	0,58	1,42	0,85	0,51	1,41

OR, odds ratio para un aumento en una unidad del logaritmo neperiano de los niveles de benceno; **IC**, intervalo de confianza; **IRVB**, infecciones respiratorias de vías bajas.

* En el **Modelo 1** se consideraron los factores de riesgo de padecer problemas respiratorios (Tabla 24),

** En el **Modelo 2** se consideraron adicionalmente las variables confusoras de la relación exposición a benceno y salud respiratoria. Las variables confusoras se definieron como aquellas que al ser introducidas en los modelos, modificaban los OR estimados en más del 20%.

Finalmente, todas las variables incluidas en cada modelo se presentan en la Tabla 26.

Tabla 26. Covariables que entraron en los modelos de acuerdo con los criterios estadísticos establecidos. El modelo 1 incluye factores de riesgo asociados con los problemas respiratorios. El modelo 2 incluye los factores de riesgo finalmente incluidos (modelo 1) más las variables confusoras de la relación exposición a benceno y problemas respiratorios.

MODELO 1			
	Tos persistente	IRVB	Pitos
Estación nacimiento	✓	✓	✓
Sexo		✓	✓
Número de personas en casa		✓	✓
Madre fumadora en el embarazo		✓	✓
Asistir a guardería		✓	✓

MODELO 2						
	Tos persistente		IRVB		Pitos	
	I	E	I	E	I	E
Exposición a NO ₂ en exterior	✓	✓	✓			✓
Exposición a benceno en interior	✓					✓
Hábito tabáquico de los padres al año de edad	✓	✓				✓
Tipo de calefacción	✓				✓	
País de origen de la madre	✓					
Edad de la madre a la concepción					✓	

I:

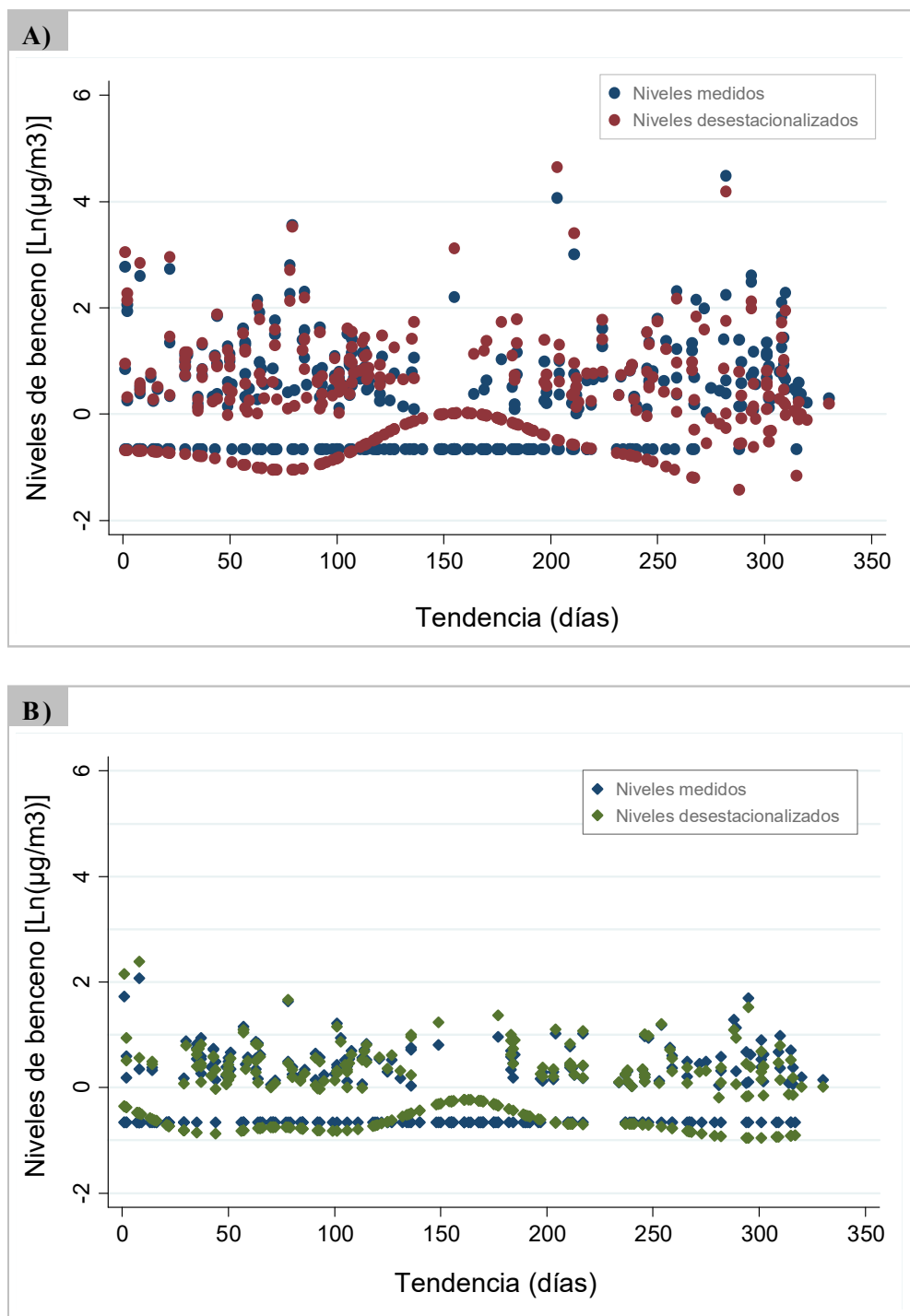
Benceno interior, E: Benceno exterior.

Tabla 27. Asociaciones entre los niveles de benceno y salud respiratoria: análisis principales considerando los niveles de benceno en el interior y en el exterior y análisis con benceno desestacionalizado ln($\mu\text{g}/\text{m}^3$).

	Análisis principales			Análisis con benceno desestacionalizado		
	OR	IC (95%)		OR	IC (95%)	
Tos persistente						
Benceno interior	0,79	0,34	1,80	0,90	0,43	1,88
Benceno exterior	0,74	0,29	1,88	0,66	0,26	1,70
IRVB						
Benceno interior	0,87	0,65	1,16	0,86	0,65	1,14
Benceno exterior	0,66	0,42	1,05	0,69	0,44	1,09
Sibilancias						
Benceno interior	0,78	0,56	1,10	0,78	0,57	1,08
Benceno exterior	0,85	0,51	1,41	0,83	0,50	1,36

OR, odds ratio para un aumento en una unidad del logaritmo neperiano de los niveles de benceno; IC, intervalo de confianza; IRVB, infecciones respiratorias de vías bajas. Modelos ajustados por las covariables incluidas en la Tabla 26.

Figura 28. Representación gráfica del logaritmo de los niveles de benceno [$\ln(\mu\text{g}/\text{m}^3)$] medidos en las viviendas y desestacionalizados según la variable tendencia. A) Benceno en el interior de las viviendas; B) Benceno en el exterior de las viviendas.



Variable tendencia: Los días 1 y 330 en la variable tendencia hacen referencia al 29 de marzo de 2006 y el 27 de febrero de 2007, respectivamente (inicio y fin del estudio de monitorización).

4.3. Exposición a NO₂ ambiental prenatal y postnatal y salud respiratoria a los 4 años de edad

Características de la población de estudio y salud respiratoria

La población en el presente estudio fueron 1862 participantes en la visita de los 4 años de edad con información disponible sobre salud respiratoria y al menos alguno de los indicadores de exposición a NO₂ (74,3% de los nacimientos y 89,5% de los participantes en la visita de los 4 años de edad) (Tabla 9).

Las características de la población se presentan en la Tabla 28 y en la Tabla 29. En general, las características de la población estudiada no variaron respecto a las de todos los niños/as INMA (Tabla 28), Tan solo se encontraron cambios en edad, nivel de estudios y país de origen de la madre, así como la clase social (permanecían en el estudio las más mayores, con mayor nivel de estudios, españolas y de clase social más alta). En cuanto al análisis descriptivo por cohorte, se encontraron diferencias para casi todas las variables estudiadas según cohorte (excepto para sexo, pretérmino, semanas de gestación, hermanos al nacimiento, historia familiar de alergias, humedades en casa y ciertos problemas respiratorios). Los problemas respiratorios más prevalentes fueron pecho cargado, seguido de otitis, sibilancias o pitos e infecciones respiratorias de vías bajas (IRVB). La prevalencia de estos problemas respiratorios fue diferente en las 4 cohortes. Los problemas menos prevalentes fueron el diagnóstico de rinitis alérgica asma y neumonía.

Tabla 28. Representatividad de la población: características de la muestra total frente a las de la submuestra considerada en este estudio. Se muestra N (%) para variables categóricas y media \pm desviación estándar para variables continuas.

	Toda cohorte (N=2506)	Población estudio (N=1862)	Sig.*
Niveles de exposición a NO₂ ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) en diferentes periodos			
Todo prenatal	29,7 \pm 12,6	29,9 \pm 12,5	0,442
1º trimestre	30,5 \pm 15,3	30,9 \pm 15,2	0,351
2º trimestre	29,1 \pm 14,3	29,3 \pm 14,1	0,450
3º trimestre	29,6 \pm 14,5	29,8 \pm 14,5	0,490
Todo postnatal	27,5 \pm 10,7	27,7 \pm 10,8	0,535
0-1 años	29,3 \pm 12,5	29,7 \pm 12,4	0,257
3-4 años	28,4 \pm 12,2	28,7 \pm 12,2	0,425
Problemas respiratorios y alérgicos estudiados			
Asma actual	277 (14,9)	266 (14,7)	0,816
Diagnóstico de asma	64 (3,4)	64 (3,5)	0,928
Sibilancias/pitos	430 (22,6)	419 (22,5)	0,969
Severidad de pitos	191 (10,1)	186 (10,0)	1,000
Pecho cargado	734 (38,8)	713 (38,5)	0,867
Tos persistente	302 (15,9)	298 (16,0)	0,929
Rinitis alérgica (diagnóstico)	56 (3,0)	55 (3,0)	1,000
Eczema atópico (diagnóstico)	311 (16,4)	301 (16,2)	0,895
Otitis (diagnóstico)	528 (27,9)	521 (28,1)	0,884
IRVB ^a (diagnóstico)	409 (21,6)	397 (21,4)	0,905
Neumonía (diagnóstico)	90 (4,7)	88 (4,7)	1,000
Bronquitis (diagnóstico)	351 (18,5)	340 (18,3)	0,899
Características de los niños/as			
Sexo (niño)	1289 (51,5)	965 (51,8)	0,854
Edad (meses)	52,5 \pm 2,2	52,5 \pm 2,2	0,914
Estación de la visita			0,987
1.Primavera	585 (30,5)	571 (30,7)	
2.Verano	312 (16,2)	306 (16,5)	
3.Otoño	525 (27,3)	509 (27,4)	
4.Invierno	498 (25,9)	473 (25,4)	
Viven en zona rural	124 (6,2)	115 (6,3)	0,947
Nacer prematuro	116 (4,7)	78 (4,2)	0,504
Tiempo gestación (semanas)	39,6 \pm 1,7	39,6 \pm 1,5	0,831
Pequeño para edad	243 (9,9)	183 (10,0)	0,959
Talla (z-score según OMS)	0,0 \pm 0,9	0,0 \pm 0,9	0,913
IMC ^b (z-score según OMS)	0,6 \pm 1,1	0,6 \pm 1,1	0,936
Hermanos al nacimiento	1037 (42,9)	772 (41,6)	0,399
Acudir a guardería antes de	1276 (60,6)	1071 (60,9)	0,869
Lactancia materna (>6 meses)	1017 (44,0)	821 (45,0)	0,550
Historia familiar de alergias	1172 (46,9)	884 (47,5)	0,668

* Test de Fisher para variables dicotómicas, test Chi² para variables categóricas no dicotómicas y test de Kruskal-Wallis para variables cuantitativas

^a IRVB: infecciones respiratorias de vías bajas

^b IMC: Índice de masa corporal

Tabla 28. (continuación)

	Toda cohorte (N=2506)	Población estudio (N=1862)	Sig.*
Características de los padres			
Edad madre a la concepción (años)	30,6 ± 4,3	31 ± 4,1	0,009
IMC ^b madre	23,6 ± 4,3	23,6 ± 4,3	0,682
Estudios universitarios madre	857 (34,3)	687 (37)	0,068
País origen materno (fuera España)	203 (8,1)	119 (6,4)	0,035
Clase social ^c			0,091
Clases IV+V (baja)	1090 (43,5)	753 (40,5)	
Clase III (media)	629 (25,1)	474 (25,5)	
Clases I+II (alta)	786 (31,4)	634 (34,1)	
Trabaja madre, embarazo	1759 (72,2)	1344 (73,4)	0,367
Trabajan padres, 4 años (alguno)	1835 (97,6)	1789 (97,5)	0,916
Consumo dietético			
Frutas y verduras (g/día) en prenatal ^d	546,3 ± 235,1	542,6 ± 229,8	0,722
Vitamina D (µg/día) en prenatal ^d	3,1 ± 1,4	3,1 ± 1,4	0,513
Vitamina E (mg/día) en prenatal ^d	10,8 ± 2,2	10,8 ± 2,1	0,755
Frutas y Verduras (g/día) en postnatal ^d	218,3 ± 123,2	217,7 ± 123,4	0,816
Vitamina D (µg/día) en postnatal ^d	3,4 ± 2	3,4 ± 2	0,982
Vitamina E (mg/día) en postnatal ^d	7,2 ± 2,6	7,2 ± 2,6	0,963
Otras exposiciones			
Madre fumadora durante embarazo	415 (17)	286 (15,6)	0,242
Exposición prenatal ^d a HAT ^e	1514 (62,5)	1109 (61,0)	0,323
Exposición postnatal ^d a HAT ^e	1273 (67)	1248 (67,3)	0,835
Tener humedades en casa (postnatal ^d)	462 (24,3)	453 (24,4)	0,939
Tener perros o gatos en casa (postnatal ^d)	408 (21,4)	398 (21,4)	1,000
Tener cocina de gas (postnatal ^d)	610 (32)	586 (31,5)	0,779
Activ. decoración o pintura en casa (postnatal ^d)	795 (41,7)	776 (41,8)	0,974
Habitaciones en casa (≥ 4) (postnatal ^d)	1301 (68,2)	1267 (68,1)	0,972

* Test de Fisher para variables dicotómicas, test Chi2 para variables categóricas no dicotómicas y test de Kruskal-Wallis para variables cuantitativas.

^c Basada en la clasificación española de la clase social (Domingo-Salvany, 2000): Clases IV+V comprende a trabajadores manuales cualificados y semicualificados, así como trabajadores manuales no cualificados; Clase III, trabajadores no manuales cualificados; Clases I+II, gerentes, directivos comerciales, técnicos superiores o medios.

^d Prenatal, durante el embarazo. Postnatal: durante los 12 meses anteriores a la visita de los 4 años de edad.

^e HAT: humo ambiental de tabaco.

Tabla 29. Descriptivo de la población de estudio, por cohorte. Se muestra N (%) para variables categóricas y media \pm desviación estándar para variables continuas.

	AST (N=398)	GIP (N=404)	SAB (N=468)	VAL (N=592)	Sig.*
Niveles de exposición a NO₂ (µg/m³) en diferentes períodos					
Todo prenatal	23,0 \pm 7,5	18,2 \pm 6,1	36,0 \pm 9,9	37,7 \pm 11,6	0,000
1º trimestre	23,4 \pm 7,9	18,2 \pm 7,4	36,6 \pm 11,8	40,1 \pm 16,7	0,000
2º trimestre	22,8 \pm 8,1	18,5 \pm 7,3	35,7 \pm 11,7	35,8 \pm 15,9	0,000
3º trimestre	22,8 \pm 7,9	17,9 \pm 7,4	36,5 \pm 11,7	37,4 \pm 15,9	0,000
Todo postnatal	21,1 \pm 6,9	19,4 \pm 5,8	36,6 \pm 9,2	30,9 \pm 9,9	0,000
0-1 años	22,3 \pm 7,3	18,1 \pm 5,4	36,8 \pm 9,5	36,9 \pm 11,9	0,000
3-4 años	19,6 \pm 6,6	20,3 \pm 6,4	38,0 \pm 9,9	33,5 \pm 11,8	0,000
Problemas respiratorios y alérgicos					
Asma actual	57 (14,4)	34 (9,1)	82 (17,6)	93 (16,0)	0,005
Diagnóstico de asma	21 (5,3)	21 (5,3)	4 (0,9)	18 (3,0)	0,083
Sibilancias/pitos	150 (37,7)	57 (14,1)	100 (21,4)	112 (18,9)	0,000
Severidad de pitos	56 (14,1)	41 (10,2)	38 (8,2)	51 (8,7)	0,925
Pecho cargado	215 (54,0)	88 (22,0)	204 (43,6)	206 (35,1)	0,000
Tos persistente	70 (17,6)	64 (15,9)	77 (16,5)	87 (14,7)	0,957
Rinitis alérgica (diagnóstico)	17 (4,3)	12 (3,0)	7 (1,5)	19 (3,2)	0,947
Eczema atópico (diagnóstico)	32 (8,0)	68 (17,2)	105 (22,4)	96 (16,2)	0,648
Otitis (diagnóstico)	119 (29,9)	83 (20,8)	141 (30,2)	178 (30,1)	0,003
IRVB ^a (diagnóstico)	94 (23,6)	53 (13,3)	135 (28,8)	115 (19,4)	0,000
Neumonía (diagnóstico)	12 (3,0)	21 (5,2)	31 (6,6)	24 (4,1)	0,665
Bronquitis (diagnóstico)	87 (21,9)	35 (8,8)	118 (25,2)	100 (16,9)	0,000
Características de los niños/as					
Sexo (niño)	212 (53,3)	196 (48,5)	244 (52,1)	313 (52,9)	0,227
Edad (meses)	53,3 \pm 2,6	52,8 \pm 1,9	52,5 \pm 2,3	51,8 \pm 1,6	0,000
Estación de la visita					0,000
1.Primavera	125 (31,4)	112 (27,9)	171 (36,6)	163 (27,5)	
2.Verano	34 (8,5)	85 (21,1)	71 (15,2)	116 (19,6)	
3.Otoño	100 (25,1)	141 (35,1)	118 (25,3)	150 (25,3)	
4.Invierno	139 (34,9)	64 (15,9)	107 (22,9)	163 (27,5)	
Nacer prematuro	21 (5,4)	13 (3,2)	12 (2,6)	32 (5,4)	0,357
Tiempo gestación (semanas)	32 (8,3)	32 (8,0)	51 (11,1)	68 (11,5)	0,237
Pequeño para edad gestacional	39,4 \pm 1,6	39,8 \pm 1,4	39,7 \pm 1,4	39,5 \pm 1,7	0,019
Talla (z-score según OMS)	0,0 \pm 1,0	0,0 \pm 1,0	0,0 \pm 1,0	-0,1 \pm 0,9	0,682
IMC ^b (z-score según OMS)	0,7 \pm 1,1	0,7 \pm 0,9	0,5 \pm 1,0	0,6 \pm 1,1	0,001
Hermanos al nacimiento	149 (37,4)	176 (43,6)	190 (40,8)	257 (43,8)	0,472
Acudir guardería, antes 2 años	169 (43,8)	243 (67,7)	236 (55,5)	423 (71,9)	0,016
Lactancia materna (>6 meses)	106 (28,0)	213 (54,9)	240 (51,4)	262 (44,3)	0,000
Historia familiar de alergias (alguna)	163 (41,0)	200 (49,5)	254 (54,4)	267 (45,2)	0,471

* Test de Fisher para variables dicotómicas, test Chi2 para categóricas no dicotómicas y test de Kruskal-Wallis para cuantitativas.

^a IRVB: infecciones respiratorias de vías bajas

^b IMC: Índice de masa corporal

Tabla 29. (continuación)

	AST (N=398)	GIP (N=404)	SAB (N=468)	VAL (N=592)	Sig.*
Características de los padres					
Edad madre a la concepción (años)	31,9 ± 4,3	31,5 ± 3,4	30,5 ± 4,1	30,4 ± 4,2	0,000
IMC ^b madre	23,9 ± 4,2	22,8 ± 3,5	23,9 ± 4,7	23,8 ± 4,5	0,001
Estudios universitarios madre	159 (39,9)	216 (53,6)	150 (32,3)	162 (27,4)	0,000
País origen materno (fuera España)	13 (3,3)	8 (2,0)	42 (9,0)	56 (9,5)	0,000
Clase social ^c					0,000
Clases IV+V (baja)	178 (44,8)	118 (29,2)	179 (38,2)	278 (47,0)	
Clase III (media)	88 (22,2)	89 (22,0)	134 (28,6)	163 (27,5)	
Clases I+II (alta)	131 (33,0)	197 (48,8)	155 (33,1)	151 (25,5)	
Trabaja madre, embarazo	254 (66,7)	342 (86,6)	364 (78,8)	384 (64,9)	0,000
Trabajan padres, 4 años (alguno)	387 (97,5)	400 (99,5)	435 (98,0)	567 (95,8)	0,012
Consumo dietético					
Frutas y verd. (g/día) prenatal ^d	246 ± 128	236 ± 140	209 ± 106	192 ± 113	0,000
Vitamina D (µg/día) prenatal ^d	3,0 ± 1,7	2,4 ± 1,2	3,3 ± 1,8	4,3 ± 2,4	0,000
Vitamina E (mg/día) prenatal ^d	7,9 ± 2,3	6,1 ± 1,7	7,3 ± 2,0	7,5 ± 3,2	0,000
Frutas y verd.(g/día) postnatal ^d	571 ± 269	539 ± 187	556 ± 236	515 ± 220	0,004
Vitamina D (µg/día) postnatal ^d	3,0 ± 1,7	2,4 ± 1,2	3,3 ± 1,8	4,3 ± 2,4	0,000
Vitamina E (mg/día) postnatal ^d	7,9 ± 2,3	6,1 ± 1,7	7,3 ± 2	7,5 ± 3,2	0,000
Otras exposiciones					
Vivir en zona rural	55 (13,8)	20 (5,0)	0 (0,0)	40 (7,1)	0,000
Madre fumadora durante embarazo	60 (15,7)	40 (10,2)	60 (13,0)	126 (21,3)	0,005
Exposición prenatal ^d a HAT ^e	179 (47,0)	220 (56,0)	286 (62,0)	424 (72,6)	0,067
Exposición postnatal ^d a HAT ^e	265 (66,8)	228 (56,7)	310 (67,0)	445 (75,2)	0,000
Humedades en casa, postnatal ^d	119 (29,9)	100 (24,9)	103 (22,1)	131 (22,1)	0,818
Perros o gatos en casa, postnatal ^d	96 (24,1)	39 (9,7)	83 (17,8)	180 (30,4)	0,000
Tener cocina de gas, postnatal ^d	50 (12,6)	21 (5,2)	227 (48,6)	288 (48,6)	0,000
Activ.decoración/pintura, postnatal ^d	166 (41,7)	118 (29,4)	219 (47,0)	273 (46,1)	0,000
Habitaciones en casa (≥ 4)(postnatal ^d)	227 (57,0)	333 (82,6)	325 (69,6)	382 (64,5)	0,000

^b IMC: Índice de masa corporal

^c Basada en la clasificación española de la clase social (Domingo-Salvany, 2000): Clases IV+V comprende a trabajadores manuales cualificados y semicualificados, así como trabajadores manuales no cualificados; Clase III, trabajadores no manuales cualificados; Clases I+II, gerentes, directivos comerciales, técnicos superiores o medios.

^d Prenatal, durante el embarazo. Postnatal: durante los 12 meses anteriores a la visita de los 4 años de edad.

^e HAT: humo ambiental de tabaco

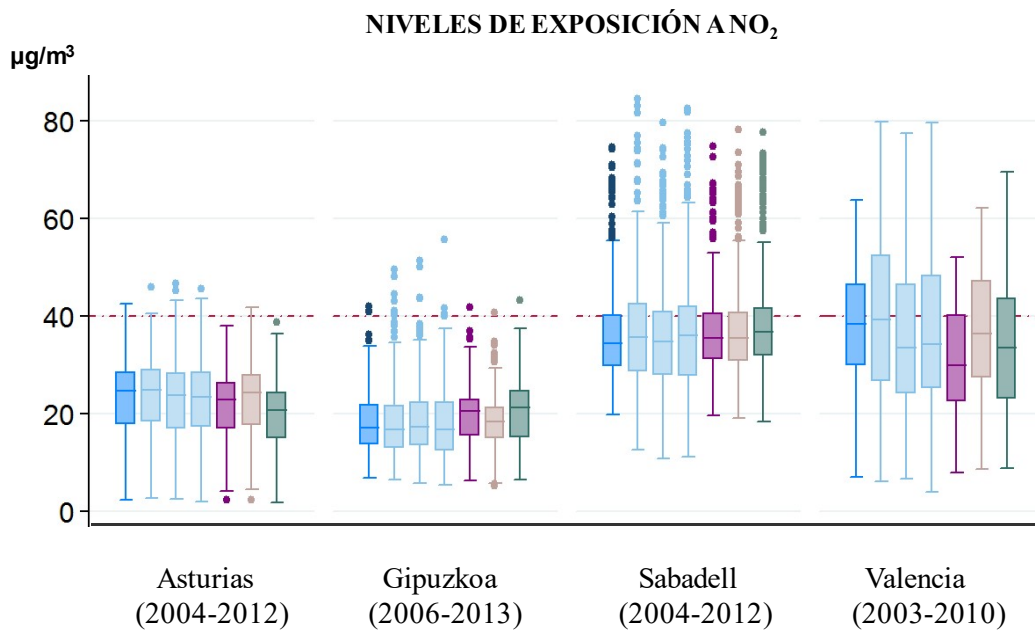
Niveles de exposición a NO₂

En general, los niveles estimados de exposición a NO₂ en las residencias fueron mayores en Valencia y Sabadell para todos los periodos (Tabla 29 y Figura 29). Considerando los niveles de exposición en los diferentes periodos, éstos descendieron desde el embarazo hasta los 4 años, excepto para Gipuzkoa y Sabadell. El nivel promedio en Valencia durante todo el embarazo y durante todo el postnatal fue de 37,7 µg/m³ y 30,9 µg/m³, respectivamente; en Sabadell de 36,0 µg/m³ y 36,6 µg/m³, respectivamente; en Asturias de 23,0 µg/m³ y 21,1 µg/m³, respectivamente; y en Gipuzkoa de 18,2 µg/m³ y 19,4 µg/m³, respectivamente.

Considerando el valor de referencia de calidad del aire establecido en 40 µg/m³ (VL UE y VG OMA), el 21,0% de las madres participantes estuvieron expuestas a niveles de NO₂ superiores durante el embarazo. Durante todo el período postnatal el porcentaje de niños que superó este valor fue del 15,1% (Figura 29), Estos porcentajes fueron mayores en la población de las cohortes de Valencia y Sabadell (hasta el 48,1% y el 33,2%, respectivamente, en alguno de los períodos), mientras que para Asturias y Gipuzkoa el porcentaje de superaciones fue mínimo (como máximo el 1,3% y 1,7%, respectivamente, en alguno de los períodos).

Las factores que se relacionaron con los niveles medios de exposición a NO₂ durante todo el embarazo y durante todo el periodo postnatal (0-4 años) fueron el tipo de zona (mayores niveles en zonas no rurales), los niveles de vitamina D y E a los 4 años (mayores niveles de exposición en niños con niveles superiores al percentil 75 de vitaminas), tener perros y gatos en casa (mayores para los que no tenían animales domésticos) y tener cocina de gas . Solo relacionados con la exposición en el periodo prenatal, estación del parto (mayores en verano), estación de la visita (mayores en invierno), país de origen de la madre (mayores niveles en las mujeres de fuera de España) y en las madres que pasaron más de 15 horas diarias en casa durante el embarazo (niveles menores). Solo relacionados con la exposición postnatal, ser pequeño para edad gestacional y número de habitaciones en casa (mayores niveles para los que tenían menos de 3 habitaciones, frente a los que tenían 4 o más) (Tabla 30).

Las correlaciones entre los niveles de exposición a NO₂ en los distintos periodos de estudio y para cada cohorte se muestran en la Tabla 31. En general, fueron altas entre el embarazo y todos los trimestres, pero bajas o moderadas entre los trimestres entre sí, siendo la correlación más baja entre el primer y el tercer trimestre de embarazo. Los niveles de exposición en el periodo postnatal tuvieron una correlación alta entre sí y una correlación moderada con los niveles en el prenatal. La correlación entre los niveles en el periodo prenatal y postnatal fueron más altas en las cohortes de Asturias y Sabadell.



PERÍODOS DE ESTUDIO	
PRENATAL	POSTNATAL
■ Todo embarazo	■ Nacimiento a 4 años de edad
■ 1º trimestre	■ Nacimiento a 1 año de edad
■ 2º trimestre	■ 3-4 años de edad
■ 3º trimestre	

- - - -
40 µg/m³: VL para la protección de la salud humana establecido en la legislación, también VG de la OMS

Figura 29. Niveles de exposición a NO₂ ambiental estimado para las coordenadas de las viviendas a los 4 años de edad de los participantes.

VL: Valor Límite de un contaminante en el aire ambiente para asegurar la protección de la salud humana establecido por la Directiva Europea 2008/50/CE.

VG: Valor Guía de un contaminante (niveles medios anuales en el ambiente) que no se deben sobrepasar según la OMS.

Tabla 30. Descriptivo de la exposición a NO₂ prenatal (durante todo el embarazo) y postnatal (desde el nacimiento a los 4 años de edad) según características de los niños.
Media ± desviación estándar.

Características de los niños/as	NO ₂ prenatal		NO ₂ postnatal	
	Media ± DE	Sig.*	Media ± DE	Sig.*
Sexo		0,788		0,393
	Niña	29,8 ± 12,3	27,8 ± 10,6	
	Niño	30,0 ± 12,7	27,6 ± 11,0	
Edad		0,309		0,174
	≤ P25	35,0 ± 11,8	30,8 ± 0,2	
	P25-P50	28,5 ± 12,3	27,1 ± 10,8	
	P50 - P75	27,6 ± 12,1	25,8 ± 10,8	
Estación del parto		0,000		0,720
	Primavera	30,9 ± 13,3	27,8 ± 11,2	
	Verano	30,5 ± 13,0	27,7 ± 10,4	
	Otoño	28,9 ± 11,4	27,7 ± 10,7	
	Invierno	29,4 ± 12,2	27,6 ± 10,9	
Estación de la visita		0,000		0,664
	Primavera	28,9 ± 11,7	28,2 ± 11,2	
	Verano	30,7 ± 13,6	27,6 ± 10,6	
	Otoño	30,9 ± 13,6	27,4 ± 11,0	
	Invierno	29,5 ± 11,4	27,4 ± 10,2	
Nacer prematuro		0,847		0,156
	No	29,9 ± 12,5	27,8 ± 10,8	
	Si	30,4 ± 13,6	25,9 ± 10	
Tiempo gestación (semanas)		0,738		0,553
	≤P25	29,6 ± 12,7	27,2 ± 10,9	
	P25-P75	30,1 ± 12,6	27,9 ± 10,8	
	≥P75	29,8 ± 12,1	27,6 ± 10,7	
Pequeño para edad gestacional		0,062		0,008
	No	29,7 ± 12,5	27,5 ± 10,8	
	Si	32,5 ± 11,9	30,3 ± 10,6	
Talla (z-score según OMS)		0,477		0,796
	≤P25	31,2 ± 12,4	28,2 ± 10,9	
	P25-P75	29,8 ± 12,6	27,7 ± 10,8	
	≥P75	28,5 ± 12,2	26,9 ± 10,7	
IMC ^a (z-score según OMS)		0,657		0,508
	Normal	30,4 ± 12,5	28,1 ± 10,8	
	Sobrepeso/Obesidad	28,7 ± 12,2	26,5 ± 10,7	
Hermanos al nacimiento		0,596		0,277
	No	29,9 ± 12,8	27,8 ± 11	
	Si	29,8 ± 12,1	27,5 ± 10,6	
Lactancia materna		0,508		0,579
	< 6 meses	30,0 ± 12,4	27,6 ± 10,7	
	6 meses o más	30,1 ± 12,5	28,1 ± 11	
Historia familiar de alergias		0,261		0,758
	No	29,5 ± 12,6	27,3 ± 10,9	
	Si	30,4 ± 12,4	28,1 ± 10,7	

Las variables continuas categorizadas por cuartiles (≤P25, P25-P50, P50-P75, ≥P75)

* Test F de ANOVA

^a IMC: Índice de masa corporal

Tabla 30 (continuación). Descriptivo de la exposición a NO₂ prenatal (durante todo el embarazo) y postnatal (desde el nacimiento a los 4 años de edad) según características de los padres y consumo dietético. Media ± desviación estándar.

	NO ₂ prenatal		NO ₂ postnatal	
	Media ± DE	Sig.*	Media ± DE	Sig.*
Características de los padres				
Edad de la madre (años)		0,262		0,276
30-34	29,6 ± 12,4		27,6 ± 10,8	
25-29	29,8 ± 12,4		27,7 ± 10,9	
>35	29,3 ± 12,7		27,1 ± 10,7	
<25	33,2 ± 12,7		29,7 ± 11	
IMC ^a madre preconcepcional		0,171		0,575
Saludable	29,7 ± 12,6		27,5 ± 11,0	
Sobrepeso	29,4 ± 12,5		27,2 ± 10,7	
Obesidad	32,6 ± 12,4		29,6 ± 10,6	
Bajopeso	31,4 ± 11,2		29,0 ± 8,8	
Estudios universitarios madre		0,404		0,420
No	31,0 ± 12,4		28,4 ± 10,8	
Si	28,0 ± 12,4		26,4 ± 10,8	
País de origen de la madre		0,045		0,119
España	29,5 ± 12,5		27,4 ± 10,8	
Fuera de España	35,8 ± 11,6		32,2 ± 10,5	
Clase social ^b		0,877		0,467
Clases IV+V	30,8 ± 12,4		28,2 ± 10,6	
Clase III	30,7 ± 12,6		28,1 ± 11,2	
Clases I+II	28,3 ± 12,4		26,8 ± 10,7	
Situación empleo madre, embarazo		0,722		0,997
Empleo/contrato	29,6 ± 12,8		24,5 ± 9,6	
Parada	31,2 ± 11,6		26,1 ± 9,4	
Situación empleo de padres, 4 años		0,637		0,908
Empleo/contrato (alguno)	34,0 ± 13,5		29,2 ± 10,7	
Parados ambos	29,8 ± 12,5		27,5 ± 10,8	
Consumo dietético				
Frutas y verd. (g/día), postnatal ^c		0,158		0,267
≤P25	30,9 ± 12,7		27,9 ± 10,6	
P25-P75	30,2 ± 12,8		27,9 ± 11,1	
≥P75	27,8 ± 11,8		25,9 ± 10,1	
Vitamina D (µg/día), postnatal ^c		0,031		0,010
≤P25	26,2 ± 11,4		24,8 ± 10,0	
P25-P75	28,9 ± 12,4		26,9 ± 10,7	
≥P75	35,1 ± 12,2		31,0 ± 10,8	
Vitamina E (mg/día), postnatal ^c		0,029		0,046
P25	28,7 ± 12,7		26,0 ± 9,9	
P25-P75	28,9 ± 12,1		27,1 ± 10,8	
≥P75	32,6 ± 12,8		29,2 ± 11,2	

Las variables continuas categorizadas por cuartiles (≤P25, P25-P50, P50-P75, ≥P75)

* Test F de ANOVA

^a IMC: Índice de masa corporal

^b Basada en la clasificación española de la clase social (Domingo-Salvany, 2000): Clases IV+V comprende a trabajadores manuales cualificados y semicualificados, así como trabajadores manuales no cualificados; Clase III, trabajadores no manuales cualificados; Clases I+II, gerentes, directivos comerciales, técnicos superiores o medios.

^c Prenatal, durante el embarazo. Postnatal: durante los 12 meses anteriores a la visita de los 4 años de edad.

Tabla 30 (continuación). Descriptivo de la exposición a NO₂ prenatal (durante todo el embarazo) y postnatal (desde el nacimiento a los 4 años de edad) según otras exposiciones ambientales. Media ± desviación estándar.

		NO ₂ prenatal		NO ₂ postnatal	
		Media ± DE	Sig.*	Media ± DE	Sig.*
Otras exposiciones					
Vivir en zona rural	No	30,5 ± 12,3	0,000	28,5 ± 10,5	0,000
	Si	18,6 ± 8,5		15,5 ± 6,7	
Madre fumadora durante el embarazo	No	29,8 ± 12,4	0,995	27,6 ± 10,6	0,360
	Si	31,6 ± 13,0		28,8 ± 11,9	
Exposición prenatal ^c a HAT ^d	0 exposiciones	28,5 ± 12,2	0,682	26,7 ± 10,6	0,922
	1 exposición o más	31,0 ± 12,7		28,5 ± 10,9	
Exposición postnatal ^c a HAT ^d	No	29,1 ± 12,6	0,060	27,2 ± 10,8	0,264
	Si	30,3 ± 12,4		27,9 ± 10,8	
Humedades en casa, postnatal ^c	No	30,3 ± 12,6	0,255	28,1 ± 10,7	0,079
	Si	28,8 ± 12,2		26,4 ± 11,0	
Perros o gatos en casa, postnatal ^c	No	30,0 ± 12,5	0,000	28,0 ± 10,6	0,000
	Si	29,6 ± 12,3		26,6 ± 11,4	
Cocina de gas, postnatal ^c	No	26,9 ± 11,7	0,000	25,2 ± 10,1	0,000
	Si	36,5 ± 11,7		33,2 ± 10,4	
Activ. decoración/pintura, postnatal ^c	No	29,0 ± 12,5	0,852	27,0 ± 10,7	0,760
	Si	31,2 ± 12,3		28,7 ± 10,8	
Pasar > 15 horas al día en casa, embarazo	No	35,7 ± 11,5	0,003		-
	Si	33,3 ± 11,2			
Habitaciones s en casa	≤3	31,1 ± 12,5	0,238	28,5 ± 10,8	0,030
	≥4	29,3 ± 12,5		27,2 ± 10,8	

Las variables continuas categorizadas por cuartiles ($\leq P_{25}$, $P_{25}-P_{50}$, $P_{50}-P_{75}$, $\geq P_{75}$)

* Test F de ANOVA

^c Prenatal, durante el embarazo. Postnatal: durante los 12 meses anteriores a la visita de los 4 años de edad.

^d HAT: humo ambiental de tabaco

Tabla 31. Correlaciones bivariadas entre los niveles de exposición a NO2 en los diferentes periodos.

			Embarazo	Trim. 1	Trim. 2	Trim. 3	1° año	Postnatal	4° año
AST	Embarazo	r	1						
		N	396						
	Trim. 1	r	0,944**	1					
		N	396	397					
	Trim. 2	r	0,952**	0,872**	1				
		N	396	396	396				
	Trim. 3	r	0,931**	0,802**	0,821**	1			
		N	396	396	396	396			
1° año	r	0,930**	0,869**	0,876**	0,877**	1			
	N	387	388	387	387	389			
Postnatal	r	0,938**	0,879**	0,883**	0,887**	0,993**	1		
	N	396	397	396	396	389	398		
4° año	r	0,880**	0,822**	0,828**	0,833**	0,945**	0,944**	1	
	N	396	397	396	396	389	398	398	
GIP	Embarazo	r	1						
		N	404						
	Trim. 1	r	0,793**	1					
		N	404	404					
	Trim. 2	r	0,912**	0,682**	1				
		N	404	404	404				
	Trim. 3	r	0,790**	0,328**	0,609**	1			
		N	404	404	404	404			
1° año	r	0,535**	0,463**	0,406**	0,468**	1			
	N	396	396	396	396	396			
Postnatal	r	0,609**	0,508**	0,502**	0,512**	0,956**	1		
	N	404	404	404	404	396	404		
4° año	r	0,590**	0,470**	0,481**	0,519**	0,855**	0,960**	1	
	N	404	404	404	404	396	404	404	
SAB	Embarazo	r	1						
		N	467						
	Trim. 1	r	0,837**	1					
		N	467	467					
	Trim. 2	r	0,842**	0,601**	1				
		N	466	466	466				
	Trim. 3	r	0,861**	0,569**	0,565**	1			
		N	467	467	466	467			
1° año	r	0,870**	0,735**	0,751**	0,728**	1			
	N	460	460	459	460	461			
Postnatal	r	0,863**	0,743**	0,736**	0,714**	0,973**	1		
	N	467	467	466	467	461	468		
4° año	r	0,826**	0,730**	0,681**	0,685**	0,902**	0,964**	1	
	N	466	466	465	466	460	467	467	
VAL	Embarazo	r	1						
		N	592						
	Trim. 1	r	0,668**	1					
		N	592	592					
	Trim. 2	r	0,858**	0,494**	1				
		N	592	592	592				
	Trim. 3	r	0,640**	-0,027	0,383**	1			
		N	591	591	591	591			
1° año	r	0,820**	0,614**	0,583**	0,576**	1			
	N	580	580	580	579	580			
Postnatal	r	0,853**	0,636**	0,613**	0,594**	0,950**	1		
	N	563	563	563	562	562	563		
4° año	r	0,792**	0,553**	0,575**	0,580**	0,854**	0,957**	1	
	N	560	560	560	559	559	560	560	

Ast: Asturias, Gip: Gipuzkoa, Sab: Sabadell y Val: Valencia. Trim: trimestre embarazo. r: Coeficiente de correlación de Pearson. N: tamaño muestral. ** $p < 0,01$

Análisis de asociación entre la exposición a NO₂ y salud respiratoria

Debido a la heterogeneidad en las características de la población en las 4 cohortes *de novo* (Tabla 29), los modelos basales y los modelos de asociación de regresión logística multivariante se realizaron específicamente para cada cohorte. Los modelos basales multivariantes que incluían todas las covariables relacionadas con la variable respuesta se muestran en el Anexo VII (Tabla anexa 1). El meta-análisis por cohorte de los modelos de asociación para cada indicador de exposición a NO₂ y problemas de salud respiratoria se muestra en la Tablas 32-34 y Figura 30. Debido a la baja prevalencia de ‘diagnóstico de asma’ en Sabadell no se obtuvo convergencia en los modelos, excepto para los indicadores de exposición de NO₂ en el 2º trimestre de embarazo y en el cuarto año). En rinitis alérgica tampoco se obtuvo convergencia en los modelos de Sabadell para el indicador de exposición de todo el postnatal. Los meta-análisis para estas variables respuesta y en los indicadores de exposición se realizaron para las 3 cohortes restantes. Las variables que entraron como confusoras en los modelos de asociación (ANEXO VII, Tabla anexa 2) fueron sobretodo ‘estación del parto’, y en menor medida ‘IMC preconcepcional de la madre’ y ‘consumo de verduras a los 4 años’ (estos dos últimos entraron como confusoras solamente en los modelos de asociación entre NO₂ postnatal y diagnóstico de asma en Sabadell), ‘tener humedades en casa en el postnatal’ (como confusora en el modelo de asociación entre NO₂ en el primer trimestre y pecho cargado en Valencia), ‘estación de la visita’ (en el modelo de asociación entre NO₂ en el tercer trimestre y IRVB en Sabadell). Los análisis de sensibilidad se muestran en las Figuras 31 a 36).

La exposición a NO₂ (tanto en todo el embarazo, en el segundo trimestre, como durante el primer año de edad) se relacionó negativamente con IRVB y bronquitis (Tabla 34). En los análisis de sensibilidad, tras la restricción de la población excluyendo los niños pequeños para edad gestacional y las madres embarazadas que pasaron más de 15 horas diarias en casa, la exposición a NO₂ perdió significación en su relación con IRVB y bronquitis (Figura 35 y 36). Si bien, esta relación negativa se mantuvo significativa en los análisis considerando los niños a término.

La exposición a NO₂ durante el primer trimestre de embarazo se relacionó positivamente con neumonía a los 4 años de edad (Tabla 34). Algunos indicadores de exposición se relacionaron de forma marginalmente

significativa y positiva con rinitis (NO₂ 3º trimestre) (Tabla 33), con otitis (NO₂ prenatal, NO₂ 2º trimestre, NO₂ 1 año) y neumonía (NO₂ posnatal, NO₂ 1 año de edad) (Tabla 34).

La relación entre NO₂ en el cuarto año fue significativa para tos y rinitis cuando se restringía a los niños nacidos no pequeños para edad gestacional y a término, respectivamente (Figura 34). La relación entre NO₂ en el 1º trimestre y neumonía seguía siendo positiva y significativa en todos los análisis de sensibilidad, y pasaba a ser significativa para los tres indicadores de exposición a NO₂ en el periodo postnatal cuando se restringía la población excluyendo los niños pequeños para edad gestacional. La relación entre NO₂ en el 2º trimestre y otitis fue significativa cuando se restringía la población a las mujeres que pasaban más de 15 horas diarias en casa durante el embarazo (Figura 35).

Tabla 32. Resultados de los meta-análisis de las asociaciones entre los indicadores de exposición a NO₂ en todos los períodos y el asma o los síntomas relacionados a los 4 años de edad.

Indicador exposición	OR Comb	IC comb 95%	Sig* Comb	Tipo	I2
Asma actual					
Todo embarazo	0,987	0,972	1,002	0,095	F 0
Trimestre 1	0,997	0,985	1,008	0,550	F 0
Trimestre 2	0,990	0,978	1,002	0,096	F 0
Trimestre 3	0,992	0,980	1,004	0,167	F 50
Todo postnatal	0,993	0,976	1,010	0,442	F 0
Primer año	0,992	0,976	1,007	0,289	F 0
Cuarto año	1,000	0,985	1,015	0,976	F 0
Diagnóstico de asma					
Todo embarazo	1,003	0,947	1,062	0,915 ⁺	A 60
Trimestre 1	0,995	0,970	1,021	0,728 ⁺	F 0
Trimestre 2	0,997	0,949	1,047	0,904	A 62
Trimestre 3	0,996	0,947	1,048	0,888 ⁺	A 62
Todo postnatal	1,003	0,967	1,041	0,857 ⁺	F 24
Primer año	0,844	0,595	1,199	0,345 ⁺	A 99
Cuarto año	1,007	0,975	1,041	0,656	F 26
Sibilancias o pitos					
Todo embarazo	0,988	0,975	1,002	0,094	F 26
Trimestre 1	0,998	0,988	1,008	0,668	F 0
Trimestre 2	0,994	0,983	1,004	0,249	F 37
Trimestre 3	0,983	0,959	1,006	0,148	A 69
Todo postnatal	0,992	0,977	1,007	0,295	F 0
Primer año	0,991	0,978	1,005	0,225	F 41
Cuarto año	0,994	0,980	1,008	0,388	F 0
Severidad de pitos					
Todo embarazo	1,003	0,984	1,022	0,747	F 0
Trimestre 1	1,005	0,991	1,019	0,505	F 0
Trimestre 2	1,004	0,990	1,018	0,609	F 0
Trimestre 3	0,999	0,984	1,014	0,870	F 36
Todo postnatal	1,006	0,985	1,027	0,559	F 0
Primer año	1,005	0,986	1,025	0,583	F 0
Cuarto año	1,006	0,987	1,025	0,541	F 0

OR Comb: Odds ratio combinada, IC comb 95%: intervalo de confianza para OR combinada, Sig. Combinada: Significación del meta-análisis combinado, F: meta-análisis de efectos fijos; A: meta-análisis de efectos aleatorios, I2: Índice de heterogeneidad de Higgins. ⁺Meta-análisis sin Sabadell.

Tabla 33. Resultados de los meta-análisis de las asociaciones entre los indicadores de exposición a NO₂ en todos los períodos y el pecho cargado, tos, rinitis alérgica y eczema atópico a los 4 años de edad.

Indicador exposición	OR Comb	IC comb 95%	Sig* Comb	Tipo	I2
Pecho cargado					
Todo embarazo	0,999	0,987	1,011	0,832	F 44
Trimestre 1	1,005	0,985	1,026	0,606	A 70
Trimestre 2	1,000	0,991	1,009	0,992	F 22
Trimestre 3	0,998	0,989	1,007	0,612	F 16
Todo postnatal	1,005	0,979	1,031	0,714	A 69
Primer año	1,007	0,981	1,034	0,594	A 74
Cuarto año	1,003	0,982	1,025	0,760	A 63
Tos persistente					
Todo embarazo	1,010	0,994	1,025	0,219	F 2
Trimestre 1	1,004	0,993	1,016	0,468	F 0
Trimestre 2	1,006	0,994	1,017	0,353	F 20
Trimestre 3	1,007	0,995	1,019	0,232	F 26
Todo postnatal	1,012	0,994	1,029	0,184	F 25
Primer año	1,007	0,991	1,023	0,372	F 49
Cuarto año	1,012	0,996	1,027	0,133	F 0
Rinitis alérgica					
Todo embarazo	1,021	0,983	1,061	0,280	F 0
Trimestre 1	1,005	0,981	1,030	0,678	F 0
Trimestre 2	1,013	0,981	1,047	0,428	F 0
Trimestre 3	1,036	1,000	1,074	0,053	F 0
Todo postnatal	1,031	0,988	1,075	0,164 ⁺	F 0
Primer año	1,030	0,992	1,070	0,122	F 0
Cuarto año	1,029	0,991	1,068	0,132	F 0
Eczema atópico					
Todo embarazo	0,998	0,983	1,014	0,808	F 0
Trimestre 1	0,996	0,984	1,010	0,596	F 11
Trimestre 2	0,999	0,987	1,011	0,859	F 0
Trimestre 3	0,997	0,985	1,010	0,641	F 9
Todo postnatal	0,996	0,978	1,014	0,644	F 0
Primer año	0,993	0,977	1,010	0,430	F 0
Cuarto año	0,998	0,982	1,013	0,764	F 0

OR Comb: Odds ratio combinada, IC comb 95%: intervalo de confianza para OR combinada.

Sig. Combinada: Significación del meta-análisis combinado

F: meta-análisis de efectos fijos; A: meta-análisis de efectos aleatorios;

I2: Índice de heterogeneidad de Higgins.

⁺Meta-análisis sin Sabadell.

Tabla 34. Resultados de los meta-análisis de las asociaciones entre los indicadores de exposición a NO₂ en todos los períodos y el pecho cargado, tos, rinitis alérgica y eczema atópico a los 4 años de edad.

Indicador exposición	OR Comb	IC comb 95%	Sig* Comb	Tipo	I2
Otitis					
Todo embarazo	1,010	0,998	1,022	0,094	F 0
Trimestre 1	1,007	0,998	1,016	0,127	F 0
Trimestre 2	1,008	0,999	1,018	0,084	F 0
Trimestre 3	1,004	0,994	1,013	0,456	F 6
Todo postnatal	1,008	0,995	1,022	0,242	F 0
Primer año	1,011	0,999	1,023	0,079	F 0
Cuarto año	1,005	0,993	1,017	0,433	F 0
IRVB					
Todo embarazo	0,985	0,971	0,999	0,030	F 0
Trimestre 1	0,994	0,984	1,005	0,295	F 0
Trimestre 2	0,987	0,977	0,998	0,017	F 0
Trimestre 3	0,990	0,980	1,001	0,084	F 0
Todo postnatal	0,985	0,970	1,000	0,054	F 0
Primer año	0,985	0,971	0,999	0,034	F 0
Cuarto año	0,988	0,974	1,001	0,076	F 0
Neumonía					
Todo embarazo	1,017	0,993	1,040	0,162	F 0
Trimestre 1	1,019	1,001	1,038	0,040	F 22
Trimestre 2	1,004	0,986	1,023	0,663	F 0
Trimestre 3	1,007	0,988	1,026	0,487	F 3
Todo postnatal	1,023	0,997	1,049	0,084	F 0
Primer año	1,021	0,997	1,045	0,082	F 8
Cuarto año	1,016	0,993	1,039	0,182	F 0
Bronquitis					
Todo embarazo	0,980	0,965	0,995	0,008	F 0
Trimestre 1	0,990	0,979	1,001	0,080	F 0
Trimestre 2	0,984	0,973	0,996	0,008	F 0
Trimestre 3	0,982	0,962	1,003	0,097	A 56
Todo postnatal	0,979	0,962	0,996	0,014	F 0
Primer año	0,980	0,966	0,996	0,011	F 0
Cuarto año	0,982	0,968	0,998	0,023	F 3

OR Comb: Odds ratio combinada, IC comb 95%: intervalo de confianza para OR combinada.

IRVB: Infecciones respiratorias de vías bajas

Sig. Combinada: Significación del meta-análisis combinado

F: meta-análisis de efectos fijos; A: meta-análisis de efectos aleatorios;

I2: Índice de heterogeneidad de Higgins.

Asociación NO₂ y salud respiratoria

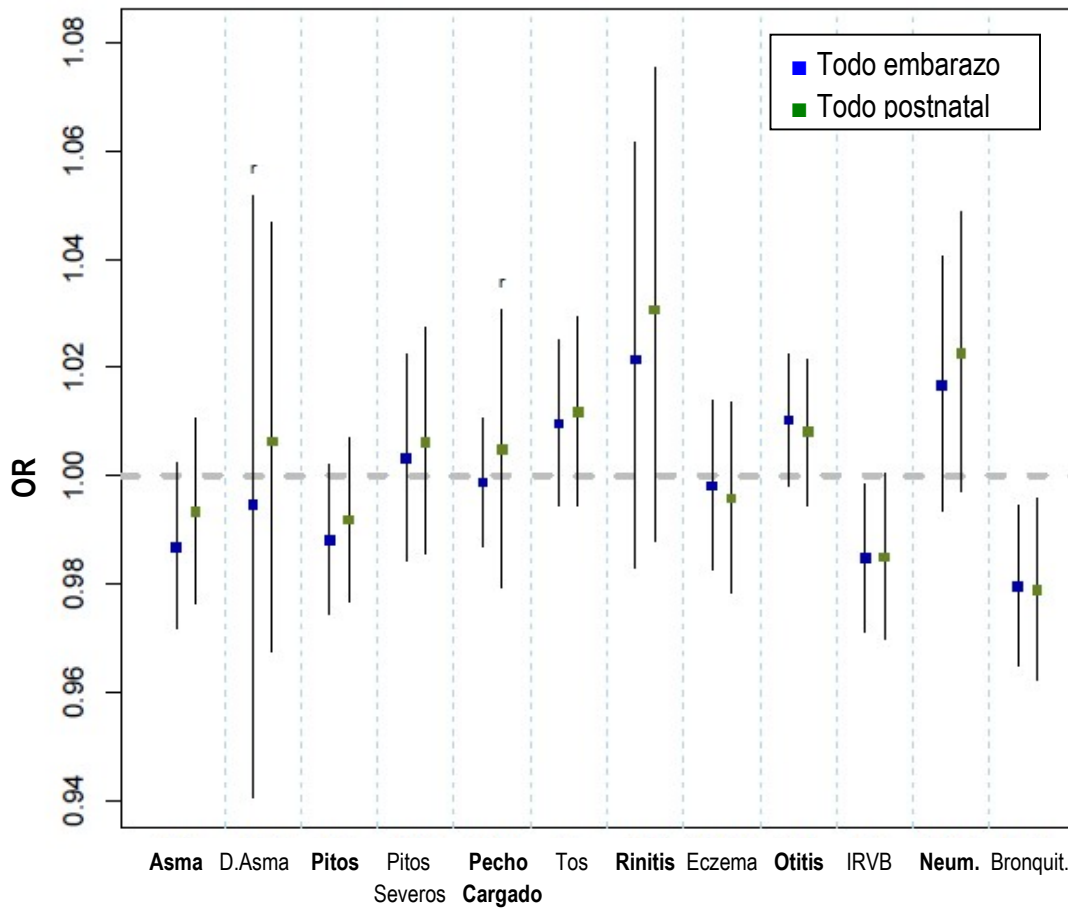


Figura 30. Asociaciones entre la exposición a NO₂ estimada en las residencias para todo el embarazo y todo el postnatal (desde el nacimiento a los 4 años de edad), y la salud respiratoria a los 4 años de edad.

r: efectos aleatorios (I²>50%);

Asma: Asma actual; D.Asma: Diagnóstico de asma; Pitos: Sibilancias o pitos; Tos: Tos persistente; Rinitis: Rinitis alérgica; Eczema: Eczema atópico; IRVB: Infecciones respiratorias de vías bajas; Neum: Neumonía; Bronquit.: Bronquitis.

Figura 31. Análisis de sensibilidad de la relación entre NO₂ prenatal y asma y problemas relacionados restringiendo la población.

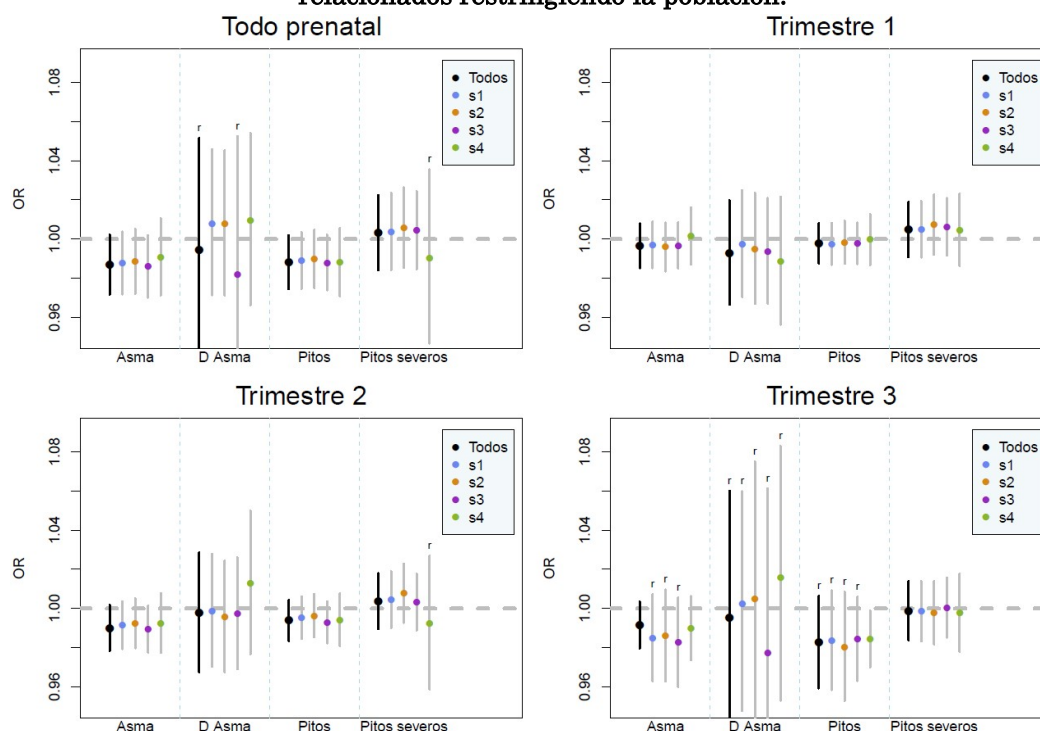
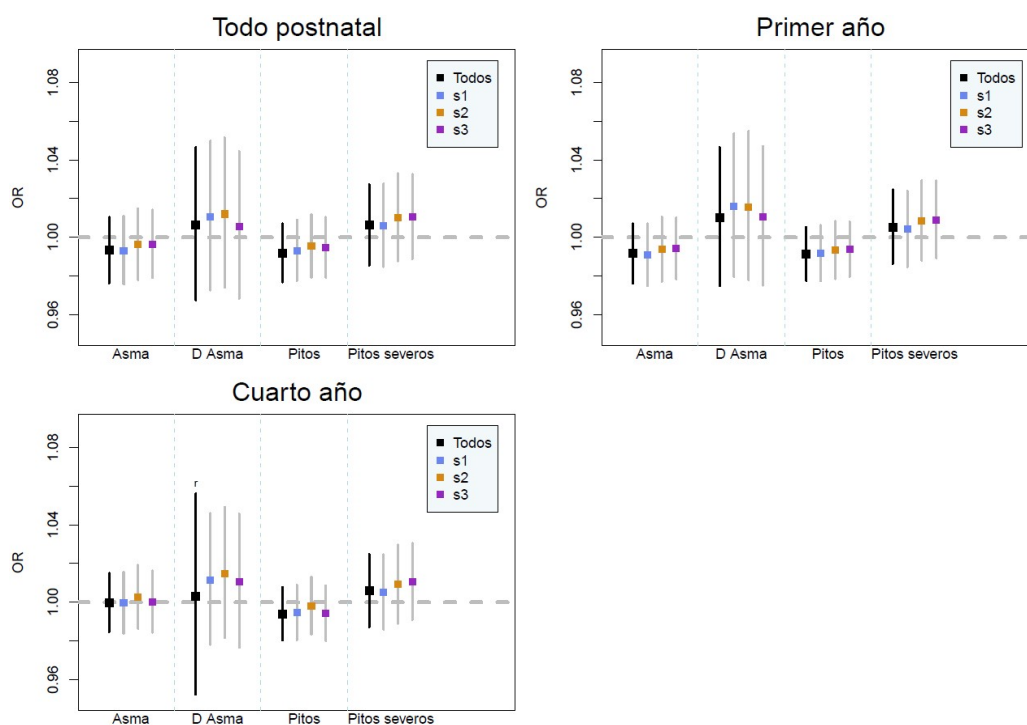


Figura 32. Análisis de sensibilidad de la relación entre NO₂ postnatal y asma y problemas relacionados restringiendo la población.



*Leyenda: Todos, toda la población; s1, niños a término; s2, niños nacidos no pequeños para edad gestacional; s3, excluyendo valores extremos de contaminación y s4, madres que pasaron más de 15 horas diarias en casa durante el embarazo.
r: Efectos aleatorios.*

Figura 33. Análisis de sensibilidad de la relación entre NO₂ prenatal y pecho cargado, tos, rinitis y eczema a los 4 años de edad, restringiendo la población.

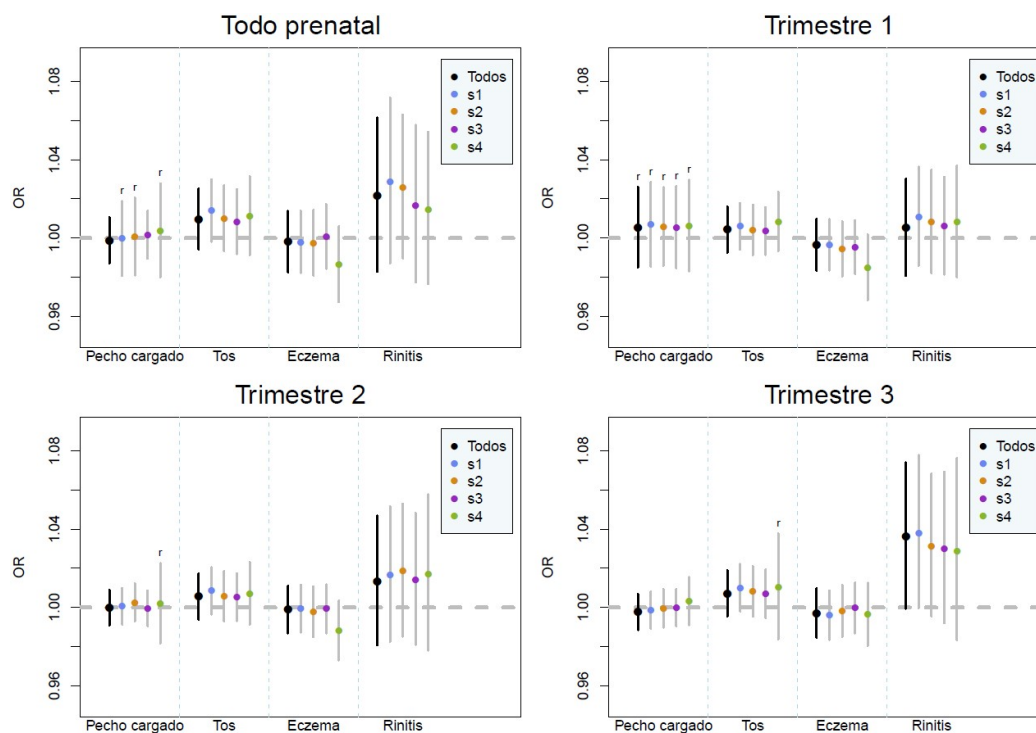
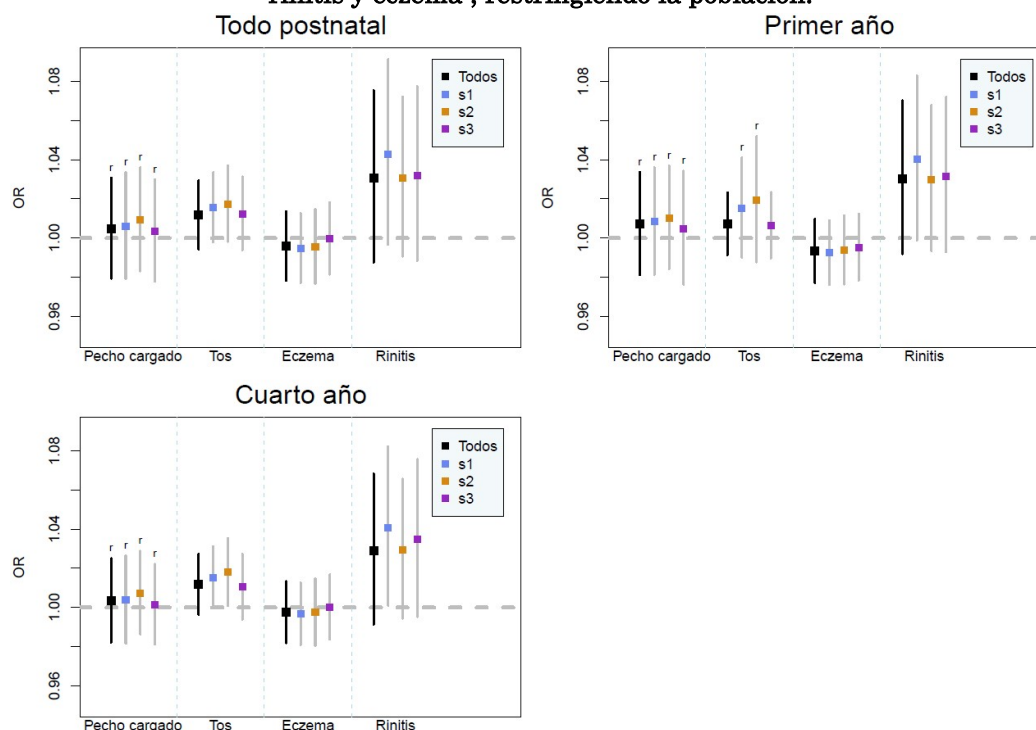


Figura 34. Análisis de sensibilidad de la relación entre NO₂ postnatal y pecho cargado, tos, rinitis y eczema, restringiendo la población.



Leyenda: Todos, toda la población; s1, niños a término; s2, niños nacidos no pequeños para edad gestacional; s3, excluyendo valores extremos de contaminación y s4, madres que pasaron más de 15 horas diarias en casa durante el embarazo.

r: Efectos aleatorios.

Figura 35. Análisis de sensibilidad de la relación entre NO₂ prenatal e infecciones, restringiendo la población.

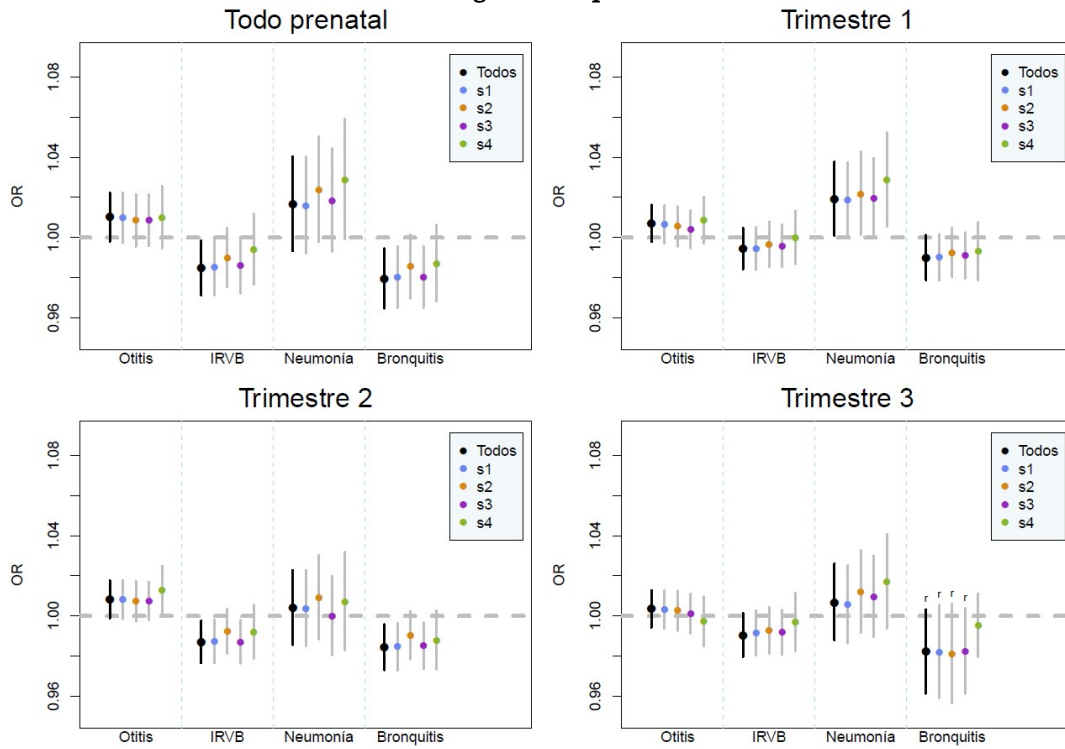
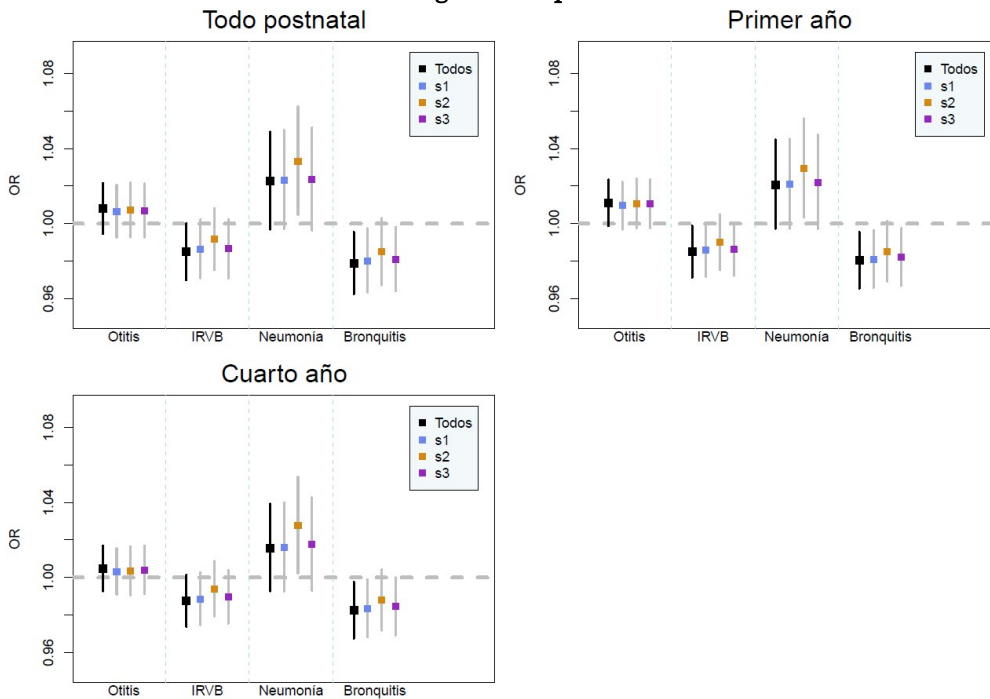


Figura 36. Análisis de sensibilidad de la relación entre NO₂ postnatal e infecciones, restringiendo la población.



*Leyenda: Todos, toda la población; s1, niños a término; s2, niños nacidos no pequeños para edad gestacional; s3, excluyendo valores extremos de contaminación y s4, madres que pasaron más de 15 horas diarias en casa durante el embarazo.
r: Efectos aleatorios.*

Los resultados de la **forma de la relación** entre la exposición a NO₂ prenatal con las distintas variables respuesta se muestran en las Figuras 37-39. La linealidad de la relación exposición-salud solamente se confirmó para pecho cargado y otitis en todas las cohortes. Para algunos problemas (asma actual, sibilancias, tos, IRVB y bronquitis) se confirmó la linealidad para todas las cohortes excepto para Gipuzkoa. Para eczema atópico se confirmó la linealidad solo para Gipuzkoa y Sabadell. Para severidad de pitos se confirmó linealidad solo para Asturias. En el resto de problemas, diagnóstico de asma, rinitis y neumonía, no se confirmó la linealidad en ninguna de las cohortes. Para el período postnatal, los resultados sobre linealidad de las relaciones fueron similares (ANEXO VII, Figura anexa 1). Eliminando los valores extremos, cambia un poco la forma pero no la decisión sobre linealidad. Se probó a testar las asociaciones entre NO₂ dicotómico (punto de corte, la mediana) y todas las variables respuesta, puesto que la linealidad de la relación en la 4 cohortes solo se daba en dos de las variables respuesta (pecho cargado y otitis). Sin embargo, debido a la falta de casos en alguna de las dos categorías de exposición y en las principales variables respuesta (diagnóstico de asma, neumonía, IRVB y rinitis) no fue posible construir los modelos para este indicador de exposición.

Figura 37. Forma de la relación entre el indicador de exposición a NO₂ durante todo el embarazo y asma y problemas relacionados. En ordenadas, niveles de exposición a NO₂ (µg/m³). En abscisas, los coeficientes del modelo gam. Se representa el mejor modelo no lineal.

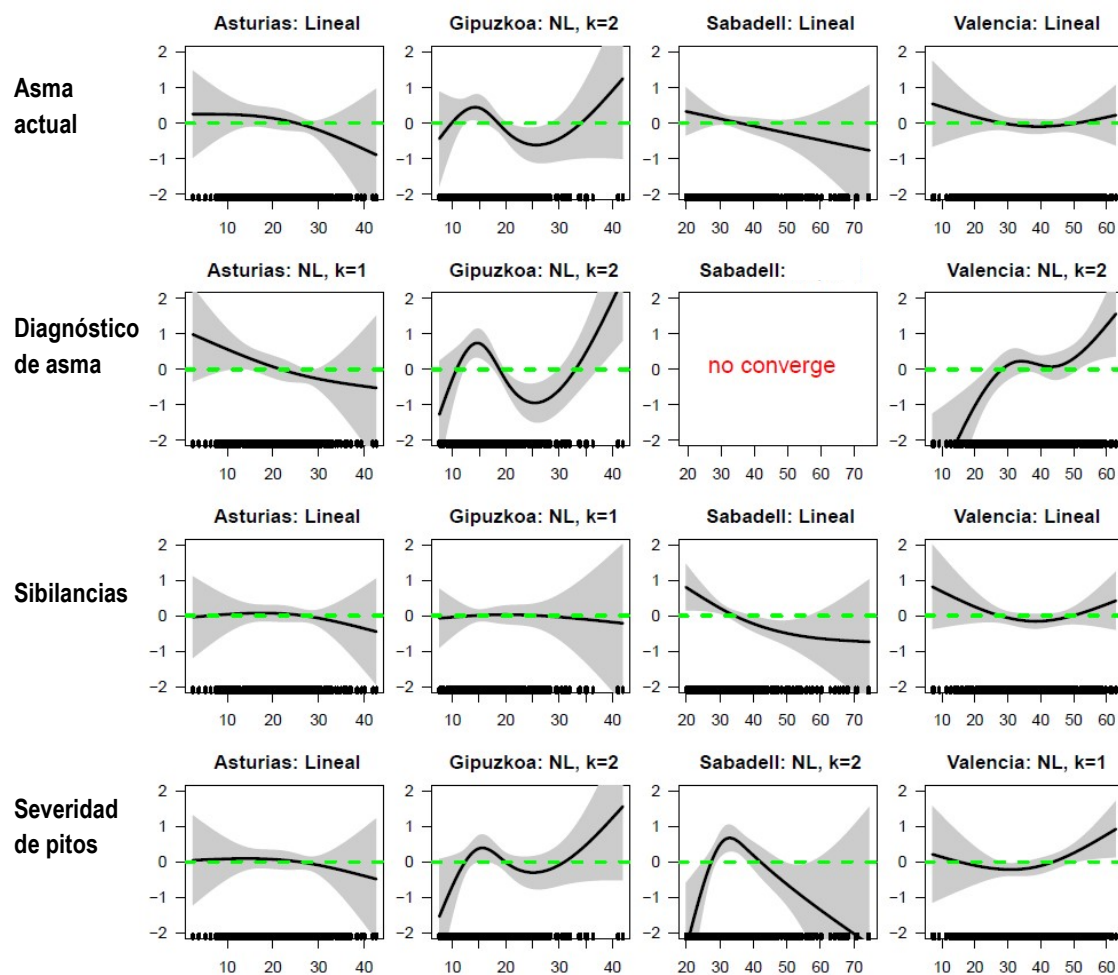


Figura 38. Forma de la relación entre el indicador de exposición a NO₂ durante todo el embarazo y pecho cargado, tos persistente, rinitis alérgica y eczema atópico. En ordenadas, niveles de exposición a NO₂ (μg/m³). En abscisas, los coeficientes del modelo gam. Se representa el mejor modelo no lineal.

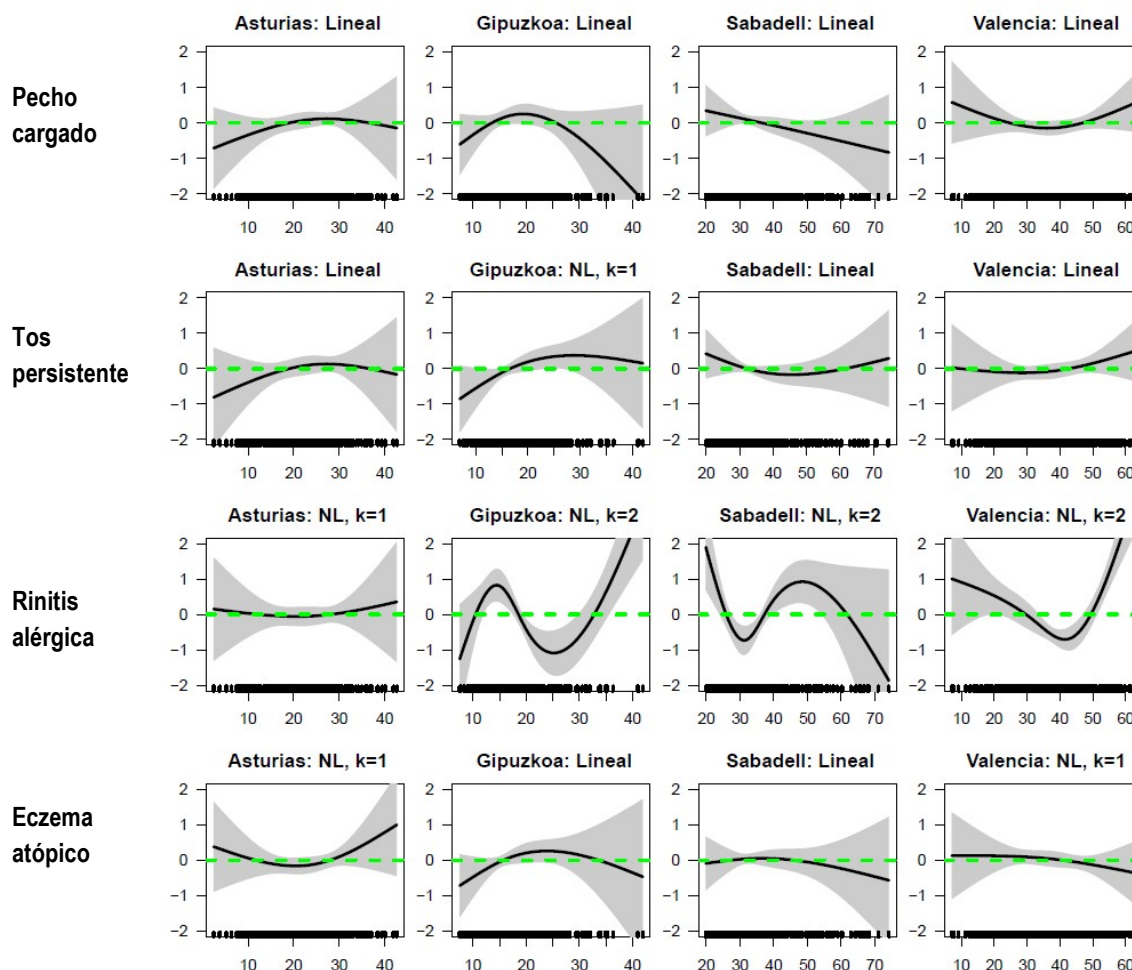
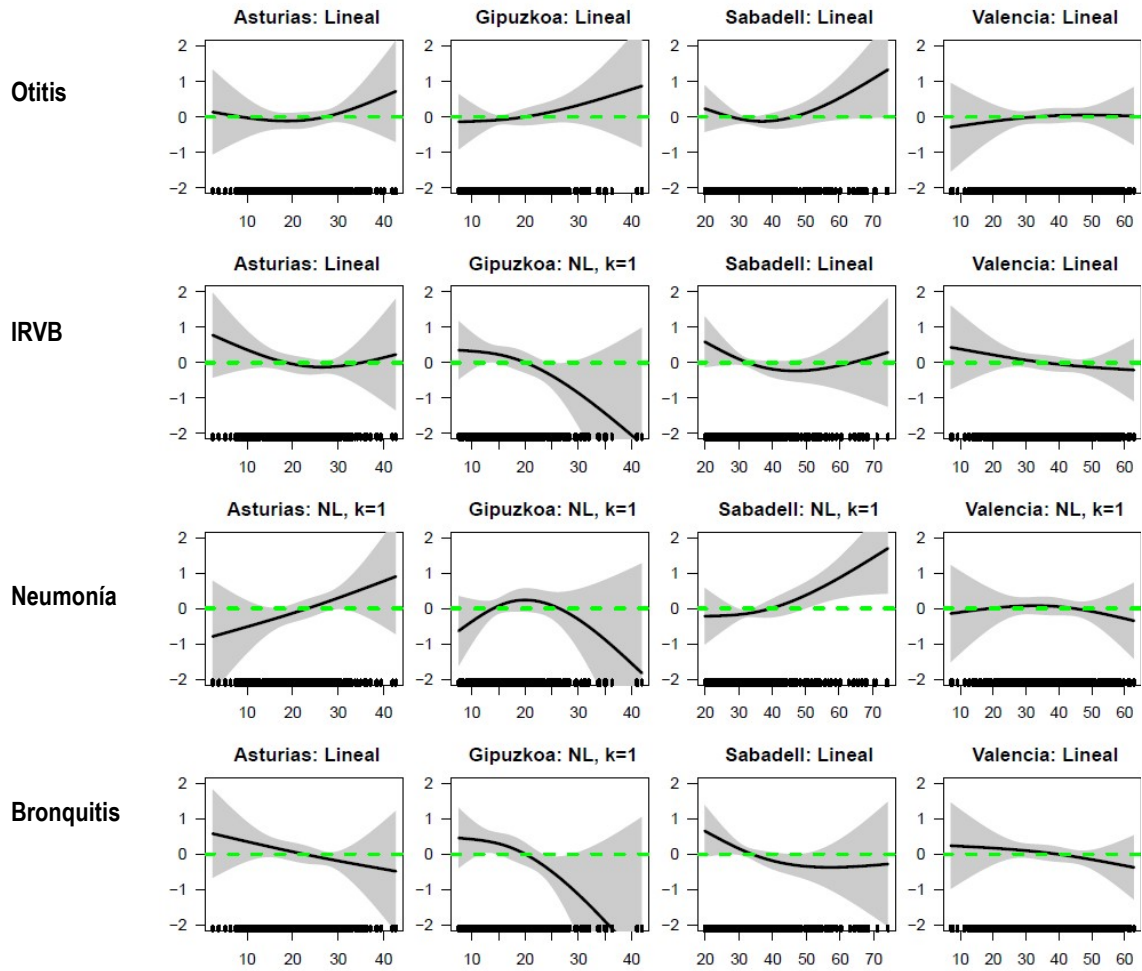


Figura 39. Forma de la relación entre el indicador de exposición a NO₂ durante todo el embarazo y pecho infecciones. En ordenadas, niveles de exposición a NO₂ (μg/m³). En abscisas, los coeficientes del modelo gam. Se representa el mejor modelo no lineal.



Los **resultados de las interacciones** por sexo, antecedentes alérgicos familiares, clase social, tabaco, dieta y vitamina D y E se muestran en la ANEXO VII, tabla anexa 3. En las Tablas 35 y 36 se muestran las interacciones que resultaron estadísticamente significativas ($p_{\text{interacción}} < 0,05$).

En cuanto a tabaco, la asociación negativa entre NO₂ y bronquitis se daba solamente en los hijos de madres fumadoras durante el embarazo (interacción significativa tanto para NO₂ prenatal como postnatal). En el período postnatal, se encontró que los niños de madres fumadoras durante el embarazo tenían más riesgo de ser diagnosticados por asma.

La interacción por ingesta de frutas y verduras solo fue significativa cuando se consideraba la ingesta en niños (no en madres durante el embarazo) para la relación entre NO₂ prenatal y pecho cargado, aunque la significación en cada una de las categorías no fue significativa. La interacción por niveles de vitamina E a los 4 años de edad fue significativa para asma actual y pecho cargado en la relación con NO₂ prenatal. La dirección de la relación fue negativa para los niños con mayores niveles de vitamina E estimada y positiva para los de menores niveles. La interacción por niveles de vitamina D a los 4 años fue significativa en diagnóstico de asma y su relación con NO₂ prenatal. La relación fue solamente significativa y negativa para los niños con mayores niveles de vitamina D. No se encontró ninguna interacción significativa con dieta o vitaminas para la relación entre la salud respiratoria y la exposición a NO₂ postnatal.

La interacción por historia familiar de alergias fue significativa para la relación entre NO₂ prenatal y rinitis alérgica y eczema atópico. En los niños sin antecedentes familiares de alergias se observó una relación positiva con la exposición a NO₂, aunque no fue significativa. La interacción por antecedentes alérgicos no se observó para la relación con la exposición postnatal. La interacción por sexo fue significativa para la relación entre NO₂ prenatal y sibilancias. La relación con NO₂ prenatal solo fue significativa en las niñas (asociación negativa). No se ha obtenido ninguna interacción por sexo para la relación con la exposición postnatal. Se encontró una interacción significativa por clase social solo para la relación entre exposición postnatal y neumonía. La relación fue estadísticamente significativa y positiva en la población de clase medio-alta.

Tabla 35. Interacciones para algunas de las variables modificadoras de la relación exposición a NO₂ prenatal y salud testadas en este estudio (solo las significativas).

Variable respuesta	NO ₂ prenatal					
	Variable interacción	N	OR Combinada	*Sign combinada	Sign interacción	I2
*Fuma madre en embarazo						
Diagnóstico de asma	Juntos	1678	0,923	0,267	0,396	94,9
	0.No	1411	0,982	0,479		47
	1.Si	267	0,787	0,355		96,2
Bronquitis	Juntos	1683	0,979	0,007	0,018	0
	0.No	1416	0,985	0,146		21,4
	1.Si	267	0,947	0,003		0
* Frutas y verduras a los 4 años						
Pecho cargado	Juntos	1708	0,999	0,905	0,031	42,6
	Me-	851	1,009	0,259		0
	Me+	857	0,987	0,323		45,7
*Vitamina E a los 4 años						
Asma actual	Juntos	1693	0,988	0,131	0,050	0
	Me-	841	1,004	0,738		2,6
	Me+	852	0,975	0,018		0
Pecho cargado	Juntos	1708	0,998	0,853	0,049	42,5
	Me-	848	1,008	0,535		44,1
	Me+	860	0,990	0,230		0
*Vitamina D a los 4 años						
Diagnóstico de asma	Juntos	1706	0,962	0,346	0,039	89,2
	Me-	855	1,031	0,362		69,7
	Me+	851	0,728	0,027		95,3
*Historia familiar de alergias						
Rinitis alérgica	Juntos	1709	1,020	0,302	0,045	0
	0.No	905	1,069	0,136		0
	1.Si	804	0,975	0,440		0
Eczema atópico	Juntos	1648	0,998	0,806	0,048	0
	0.No	873	1,015	0,201		0
	1.Si	775	0,984	0,127		0
*Sexo						
Sibilancias	Juntos	1792	0,988	0,148	0,045	26,5
	0.Niña	862	0,975	0,023		8,8
	1.Niño	930	0,999	0,945		0
*Clase social						
Neumonía	Juntos	1748	1,017	0,154	0,068	6,0
	Medias-Altas	1050	1,045	0,003		0
	Bajas	698	0,978	0,417		39,1

* Variable de interacción

IRVB: Infecciones respiratorias de vías bajas. HAT: Humo ambiental de tabaco. P: Heterogeneidad de Higgins.

Me-: Por debajo de la mediana. Me+: Por encima de la mediana.

Tabla 36. Interacciones para algunas de las variables modificadoras de la relación exposición a NO₂ postnatal y salud testadas en este estudio (solo las significativas).

Variable respuesta	NO ₂ postnatal					
	Variable interacción	N	OR Combinada	*Sign combinada	Sign interacción	I2
*Fuma madre en embarazo						
Diagnóstico de asma	Juntos	1687	1,001	0,965	0,018	37
	0.No	1418	0,981	0,433		27,8
	1.Si	269	1,119	0,063		33,6
Bronquitis	Juntos	1689	0,978	0,012	0,041	0
	0.No	1420	0,983	0,190		35,1
	1.Si	269	0,950	0,008		0
*Frutas y verduras a los 4 años						
Pecho cargado	Juntos	1714	1,006	0,667	0,106	70,1
	Me-	851	1,008	0,381		0
	Me+	863	0,999	0,960		72,9
*Vitamina E a los 4 años						
Asma actual	Juntos	1775	0,993	0,438	0,323	0
	Me-	884	0,988	0,333		0
	Me+	891	0,999	0,947		0
Pecho cargado	Juntos	1723	1,005	0,715	0,469	69,2
	Me-	859	1,005	0,605		0
	Me+	864	1,000	0,987		57,6
*Vitamina D a los 4 años						
Diagnóstico de asma	Juntos	1719	1,004	0,874	0,527	26,8
	Me-	840	1,017	0,527		13,7
	Me+	879	0,994	0,816		0
*Historia familiar de alergias						
Rinitis alérgica	Juntos	1715	1,029	0,171	0,157	0
	0.No	909	1,074	0,113		0
	1.Si	806	1,003	0,916		0
Eczema atópico	Juntos	1653	0,996	0,640	0,462	0
	0.No	877	1,004	0,778		8,8
	1.Si	776	0,991	0,418		0
*Sexo						
Sibilancias	Juntos	1798	0,992	0,295	0,100	0
	0.Niña	868	0,979	0,069		0
	1.Niño	930	1,003	0,796		0
*Clase social						
Neumonía	Juntos	1753	1,025	0,080	0,018	15,5
	Medias-Altas	1052	1,074	0,006		54
	Bajas	701	0,965	0,116		8,7

* Variable de interacción

IRVB: Infecciones respiratorias de vías bajas. HAT: Humo ambiental de tabaco. I²: Heterogeneidad de Higgins.

Me-: Por debajo de la mediana. Me+: Por encima de la mediana.

5. DISCUSIÓN

5.1 Principales hallazgos

La revisión sistemática de estudios epidemiológicos sobre los efectos de benceno en la salud respiratoria infantil encontró algunas evidencias sobre esta relación. La exposición a benceno se asoció con el asma (Delfino et al., 2003; Gordian et al., 2010; Hirsch et al., 1999; Nicolai et al., 2003; Penard-Morand et al., 2010; Rive et al., 2013; Rumchev et al., 2004), función pulmonar (Delfino et al., 2003; Hirsch et al., 1999; Martins et al., 2012) e infecciones respiratorias (Aguilera et al., 2013; Diez et al., 2000), en la infancia o adolescencia (hasta 18 años de edad). Debido a la heterogeneidad en la metodología, las diferencias en los problemas de salud y grupos de edad estudiados, los estudios que evalúan esta relación son insuficientes para la obtención de un resumen cuantitativo a través de meta-análisis. Por otro lado, los resultados son inconsistentes para establecer una relación causal. Todo ello justifica la necesidad de realizar estudios adicionales sobre la relación entre la exposición a benceno en la infancia, y más especialmente en menores de 5 años, dada su vulnerabilidad.

En el primer estudio analítico de la presente tesis doctoral, realizado en participantes del Proyecto INMA, concretamente en la cohorte de Valencia, se estudió la relación entre la exposición a benceno medida al año de edad y los problemas respiratorios. Los resultados de las asociaciones ajustadas no sugieren una relación entre la exposición a benceno y los problemas de salud respiratoria estudiados al año de edad (sibilancias, IRVB y tos persistente). La interpretación debe realizarse con cautela debido a las evidencias encontradas, aunque no consistentes, en el estudio de revisión sistemática. En todo caso, se necesitan más estudios que evalúen esta relación.

Los resultados del estudio en las 4 cohortes *de novo* INMA sobre la exposición temprana a NO₂ y la salud respiratoria, asma y alergias a los 4 años de edad son inconsistentes. Por una parte, la exposición a NO₂ (durante todo el embarazo, en el segundo trimestre y en el primer año de edad) parece tener un efecto protector para IRVB a los 4 años de edad, aunque solamente cuando se consideró la infección respiratoria menos específica, la bronquitis. Además, esta relación no se mantuvo en los análisis de sensibilidad excluyendo de la población de estudio a los niños con características de susceptibilidad (pequeños para edad gestacional) y considerando solo a los niños con mejor clasificación de la exposición en el periodo prenatal (cuyas madres pasaron en casa más de 15 horas diarias). Por otra parte, la exposición a NO₂ en el primer trimestre de embarazo se asoció con mayor riesgo de neumonía (OR [Intervalo de confianza (IC) al 95%]: 1,019 [1,001-1,038]) y se mantuvo significativa en los análisis de sensibilidad. Algunos análisis de sensibilidad sugieren una relación entre la exposición a NO₂ y otitis (exposición en 2º trimestre, en niños de madres que pasaron más de 15 horas diarias en casa durante el embarazo), tos persistente y rinitis (exposición durante el cuarto año de edad en niños nacidos no pequeños para edad gestacional y niños a término, respectivamente). Se encontró una modificación de efecto para algunos factores individuales, especialmente en la relación con exposición prenatal. La asociación negativa con bronquitis encontrada en los análisis principales fue solo significativa en las madres que fumaron durante el embarazo. Los niveles altos de antioxidantes (niveles de vitamina D y E superiores a la mediana) en el cuarto año de edad fueron un factor protector para los efectos de NO₂ en el asma a los 4 años de edad. La exposición prenatal se asoció de forma negativa con sibilancias en niñas. La exposición a NO₂ en el periodo postnatal fue un factor de riesgo para padecer neumonía en las clases sociales medias-altas (trabajadores no manuales).

5.2 Contribución científica de este trabajo

5.2.1 Revisión sistemática sobre los efectos de benceno en la salud respiratoria infantil

La exposición a benceno se asoció con el asma (Delfino et al., 2003; Gordian et al., 2010; Hirsch et al., 1999; Nicolai et al., 2003; Penard-Morand et al., 2010; Rive et al., 2013; Rumchev et al., 2004), función pulmonar (Delfino et al., 2003; Hirsch et al., 1999; Martins et al., 2012) e infecciones respiratorias (Aguilera et al., 2013; Diez et al., 2000), en la infancia o adolescencia (hasta 18 años de edad).

Otros estudios no incluidos en la revisión han analizado asociaciones entre la presencia de fuentes de benceno en las viviendas (Diez et al., 2003; Emenius et al., 2004; Jaakkola et al., 2004; Khalequzzaman et al., 2007, 2010; Wieslander et al., 1997) o de la cercanía a industrias petroquímicas (D'Andrea and Reddy, 2016; de Marco et al., 2010; Moraes et al., 2010; Rusconi et al., 2011) con la salud respiratoria en niños. La mayoría de los estudios encontraron asociaciones significativas entre estar expuestos a estas fuentes y sufrir episodios de sibilancias, asma, bronquitis o función pulmonar reducida. Sin embargo, fueron excluidos teniendo en cuenta que estas fuentes lo son también para otros contaminantes y, por tanto, no proporcionan una relación directa entre el benceno y la salud respiratoria. En la revisión sistemática se incluyeron solo artículos/estudios en los que se medían los niveles de benceno de forma cuantitativa, con el fin de minimizar la posible mala clasificación de la exposición.

Los niveles de exposición en interiores fueron superiores a los niveles tanto personales como en el exterior. Algunos estudios adicionales han encontrado una tendencia diferente: los niveles de exposición personal resultaban mayores que los niveles en el interior. Y estos, a su vez, eran mayores que los niveles en el exterior (Llop et al., 2010; Topp et al., 2004; Weisel, 2002). Con respecto al VL, establecido por la Directiva de Calidad

del Aire de la Unión Europea ($5 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (Comisión Europea, 2008)), y el VG de la OMS que indica un incremento del riesgo de padecer leucemia a lo largo de la vida en 1/100 000 ($1,7 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (WHO, 2000)), los niveles en el interior fueron moderados-altos, los niveles de exposición en el exterior fueron entre moderados y bajos, y los niveles personales fueron bajos. Sin embargo, hay que tener en consideración que los niveles de exposición a benceno encontrados en los estudios revisados no deben ser directamente comparados por los siguientes motivos: la heterogeneidad metodológica y los estudios se realizaron en diferentes años y regiones. También es importante tener en cuenta que los niveles de referencia (VL) fueron definidos en diferentes unidades (medias anuales) y según diferentes metodologías (medidas en ambientes exteriores y a través de captadores activos instalados en las redes de vigilancia de la calidad del aire. En cualquier caso, los niveles de exposición a benceno encontrados en los estudios revisados fueron del orden de $\mu\text{g}/\text{m}^3$ y más altos en ambientes interiores.

Los principales resultados sobre los efectos en salud respiratoria se encontraron en los estudios evaluando niveles de benceno en aire interior y en aire exterior. Solo uno de los estudios sobre exposición personal encontró una asociación con salud respiratoria (función pulmonar) en niños. Los síntomas respiratorios parecieron estar más relacionados con los niveles de exposición en el interior que en el exterior, ya que la magnitud de las asociaciones fue más alta en los estudios de exposición interior. Sin embargo, este aumento en la magnitud no está relacionado con que la exposición fuese mayor en estos ambientes, sino por los altos incrementos testados en los modelos de asociación ($2,4$ - $28,7 \mu\text{g}/\text{m}^3$ en estudios sobre exposición interior y $0,8$ - $5,7 \mu\text{g}/\text{m}^3$ en estudios sobre exposición en aire exterior). No hay una clara consistencia entre los estudios sobre la asociación entre la exposición a benceno y las diferentes enfermedades de salud respiratoria en niños (Aguilera et al., 2013; Delfino et al., 2003; Hirsch et al., 1999; Martins et al., 2012; Smargiassi et al., 2014), aunque se encontró un patrón más claro entre la exposición a benceno y el asma (Delfino et al., 2003; Gordian et al., 2010; Hirsch et al., 1999; Nicolai et al., 2003; Penard-Morand et al., 2010; Rive et al., 2013; Rumchev et al., 2004; Zora et al., 2013). Esto podría sugerir la causalidad de la relación, ya que varios estudios aplicando diferentes diseños y metodologías encuentran asociaciones significativas entre la misma exposición y problema de salud.

Sin embargo, esto no confirma la relación y se necesitan estudios adicionales para ello.

De acuerdo con el período de latencia de los efectos, la mayoría de los artículos estudiaron una condición a largo plazo, el asma (Hirsch et al., 1999; Hulin et al., 2010; Hwang et al., 2011; Nicolai et al., 2003; Penard-Morand et al., 2010; Rumchev et al., 2004). Algunos estudios analizaron efectos a corto plazo como la exacerbación de síntomas de asma o asma severo en estudios de casos y controles y estudios de panel (Delfino et al., 2003; Martins et al., 2012; Rive et al., 2013; Zora et al., 2013). Los estudios en panel, conjuntamente con los estudios de series temporales, han sido usados ampliamente para evaluar efectos a corto plazo sobre la contaminación atmosférica (Baker y Nieuwenhuijsen, 2008; Li et al., 2012; Ward y Ayres, 2004). La mayor fortaleza de este tipo de estudios es la disponibilidad individual de los datos sobre exposición y salud. Otros estudios panel incluidos en esta revisión sistemática analizaron indicadores de salud respiratoria, como son la función pulmonar y las sibilancias, que pueden verse afectados por la exposición a contaminación atmosférica a corto plazo (Delfino et al., 2003; Hirsch et al., 1999; Martins et al., 2012; Smargiassi et al., 2014). Pero solo en dos de ellos la salud respiratoria estaba negativamente relacionada con la exposición a benceno (Delfino et al., 2003; Hirsch et al., 1999). Aparte del asma, otros efectos respiratorios como las infecciones respiratorias se relacionaron a largo plazo con la exposición a benceno (Aguilera et al., 2013; Diez et al., 2000). Los estudios transversales, basados en una sola medida de exposición, presentan limitaciones a la hora de evaluar la etiología de un problema de salud y no permite establecer la temporalidad de las exposiciones (Levin, 2006). Sin embargo, en uno de los estudios transversales revisados (Penard-Morand et al., 2010), los autores consideraron el tiempo de residencia en el área de estudio en los análisis de la asociación, minimizando así el posible sesgo por temporalidad de la exposición. La fortaleza de incluir estos estudios en la revisión es su elevado poder estadístico debido a los tamaños muestrales (entre 458 y 7509 individuos).

La heterogeneidad en la metodología de evaluación de la exposición puede dar lugar a diferentes resultados. Por ejemplo, todos los tipos de captadores pasivos y los medidores en continuo son medidores fiables de los niveles de contaminación en condiciones reales (Begerow et al., 1999;

Zabiegała et al., 2010). Sin embargo, pueden variar en relación al volumen de aire filtrado, nivel de saturación del contaminante. También la meteorología y otros factores ambientales pueden afectar el soporte físico (Baker y Nieuwenhuijsen, 2008; Yu et al., 2008). Otra limitación identificada en los estudios seleccionados es que no incluyen factores relacionados con la salud respiratoria (humedades en casa, exposición a alérgenos, acudir a la guardería en etapas anteriores, lactancia materna, edad o características de las viviendas, o incluso edad y sexo) en los análisis de asociación. Uno de estos estudios (Gordian et al., 2010) no incluyó ninguna covariable de ajuste. Y más de la mitad de los estudios no ajustaron por otras exposiciones ambientales o historia familiar de alergias (Delfino et al., 2003; Diez et al., 2000; Hirsch et al., 1999; Hwang et al., 2011; Zora et al., 2013).

Se ha realizado una actualización de esta revisión bibliográfica a fecha 24 de Abril de 2017. Se han encontrado 4 estudios adicionales (Tabla 37), tres de ellos evaluando la exposición en ambientes interiores (Cakmak et al., 2014; Gray et al., 2016; Puranitee et al., 2016) y uno en ambientes exteriores (Morales et al., 2015). Tres de los 4 estudios evalúan función pulmonar. Consideramos que el estudio transversal llevado a cabo en el interior de casas de niños tailandeses menores de 6 años (Puranitee et al., 2016) se caracteriza por una baja calidad de la evaluación de la exposición. No se detalla con claridad la metodología, aunque sí la temporalidad en que se mide (1 mes antes de la evaluación de la salud respiratoria). Obtienen estimaciones de la asociación entre benceno y salud respiratoria bastante significativos (por ejemplo, con dificultad para respirar, obtuvieron una razón de riesgos relativos de 37,6 [IC95% 2,3-158,1]). Y también para el resto de contaminantes estudiados (PM, CO, NO₂, SO₂, O₃). Aunque no se ajustan las asociaciones por otros factores determinantes de salud respiratoria o confusores de la exposición. Otro estudio llevado a cabo en Sud-África (Gray et al., 2016) evalúa la exposición a benceno durante el embarazo y su relación con la función respiratoria de 675 neonatos (6-10 semanas de vida). Solo 1 de los 7 parámetros de función respiratoria resulta relacionado con una exposición a benceno mayor de 5 µg/m³. Aunque no se realiza ajuste por covariables relevantes. En el estudio transversal llevado a cabo en Canadá se encontró que el aumento en 1,31 µg/m³ disminuía la función pulmonar (FEV1/FVC) en 2,3 (IC95% de 3,7 a 0,9). Se ajustó por

variables como edad, sexo, nivel educativo y nivel de ingresos. Adicionalmente se evaluó la exposición a otros COV (N=84), como los aldehídos, y se obtuvieron asociaciones de mayor magnitud con respecto a las asociaciones obtenidas para benceno. El último estudio, fue realizado en participantes de la cohorte INMA y evaluó la exposición durante la etapa prenatal en ambientes exteriores y la función pulmonar a los 4 años de edad (Morales et al., 2015), es decir, los efectos a largo plazo. Se encontró asociación significativa entre la exposición durante el segundo trimestre y una función pulmonar reducida (del orden de mL) por el incremento de 1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ de benceno (cambio en FEV1 -18,4 [CI95% -34,8 y -2,1] mL). Si bien, esta asociación fue más fuerte para el NO₂, cuya exposición también fue evaluada. Se realizó un ajuste muy cuidado de los modelos de análisis, y considerando una amplia variedad de información sobre características individuales, determinantes de salud respiratoria y otras exposiciones ambientales.

A modo de síntesis, los estudios encontrados en la presente revisión bibliográfica, incluidos los nuevos artículos publicados entre 2014-2017, difirieron considerablemente en diseños, edad estudiada, indicadores de salud analizados, metodología de evaluación de la exposición, ajuste por potenciales confusores, así como medidas de asociación utilizadas. Esto dificulta la comparabilidad de los resultados obtenidos. Sin embargo, a pesar de esta heterogeneidad, los hallazgos derivados sugieren un posible efecto adverso del benceno en la salud respiratoria que debe ser explorado en futuros estudios. Además, ya que solo 6 de los 18 estudios encontrados hasta el año 2017 evaluaban los efectos de la exposición a benceno sobre diferentes problemas de salud en menores de 5-6 años de edad (Aguilera et al., 2013; Diez et al., 2000; Gray et al., 2016, 2016; Morales et al., 2015; Puranitee et al., 2016), se requieren estudios adicionales enfocados a este grupo de edad más vulnerable (GBD 2015 Child Mortality Collaborators, 2016; Kajekar, 2007).

Tabla 37. Resumen de resultados de los nuevos estudios publicados tras la revisión sistemática de exposición a benceno y salud respiratoria en niños (Abril de 2017). Continúa en la siguiente página, leer de forma apaisada.

AÑO ESTUDIO LOCALIZACIÓN	DISEÑO ESTUDIO	POBLACIÓN		EVENTOS ESTUDIO (INSTRUMENTO ^a)	
		EDAD	TAMAÑO MUESTRAL		
EXPOSICIÓN EN EL AMBIENTE INTERIOR DE LAS CASAS					
Puranitee, 2016	2014-2015 Bangkok (Tailandia)	Transversal	< 6 años	436	Tos Dificultad de respirar Días absentismo escolar por síntomas Visitas hospitalarias (Cuest a padres y profesores)
Gray, 2016	2012-2014 Mbekweni y Newman (Sud-África)	Cohortes (Drakenstein child health study)	6-10 semanas de vida	675	Función pulmonar (midiendo 7 parámetros a través de mascarilla, TOF-técnica oscilatoria forzada- mientras dormían)
Cakmak, 2014	2009-2011 Canada	Transversal (Canadian Health Measures Survey – CHMS-)	< 17 años Adultos	709 1821	Función pulmonar (Espirometría)
EXPOSICIÓN EN AMBIENTES EXTERIORES					
Morales, 2015	2003-2008 Gipuzkoa Sabadell (España)	Cohortes	4,5 años	620	Función pulmonar (Espirometría)

^a Cuest: a partir de cuestionario; Espirometría, parámetros considerados en la mayoría de los artículos: FEV1, FEV1% sobre el predecido (FEV1/FVC).

Tabla 37. (Continuación).

EVALUACIÓN EXPOSICIÓN		OTROS ^d CONTAM.	VARIABLES AJUSTE ^e	RESULTADOS	
FUENTE ^b	NIVELES ^c en µg/m ³			Incremento benceno	Estimador (IC 95%) ^f
Medición pasiva en las casas (no especificado el tipo de captador) Período: reciente (1 mes antes de realizar cuestionario salud)	No se detallan	PM CO NO2 SO2 O3	-	Niveles de benceno elevados (no especificados)	<u>Según profesor:</u> Tos RRR 3,16 (2,21 ; 4,54) Dificultad para respirar RRR 37,64 (8,96 ; 158,11) Días absentismo RRR 2,85 (2,29 ; 3,55)
Captadores pasivos 2 semanas Período: embarazo	% expuestos a niveles > 5 µg/m ³ : 40%	Tabaco madres	-	> 5 µg/m ³	Reducción de función pulmonar (en %) en 1 de los parámetros estudiados: 3,0 (5,2; 0,7) En niños de madres fumadoras durante el embarazo, cambio de Vt en: -1,6 (-3,0; -0,1) mL
Captadores pasivos 7 días Período: reciente	Media (IQR) 1,06 (1,31)	Otros 84 COV	Edad, sexo, nivel educativo, nivel de ingresos	Incremento IQR	FEV1/FVC -2,3 (-3,7 ; -0,9) Efectos para otros COV, el mayor: Aldehído nonanal-FEV1% -9,01 (-15,44 ; -0,95)
Captadores pasivos 57 y 85 puntos según área de estudio 1 semanas Modelos LUR para estimar niveles residenciales Períodos: Embarazo y trimestres 1 año	Mediana (p25-p75): Embarazo 0,77 (0,66; 0,96) 2° trimestre: 0,62 (0,80; 0,98) 1 año: 0,70 (0,84; 1,01)	NO2 NOx	Área de estudio, edad, sexo, talla y peso, etnia. Peso al nacer, clase social de la madre, nivel educativo de la madre, madre fumadora en embarazo, HAT e IRVB	Incremento IQR	Benceno en 2° trimestre Cambio en FEV1 (mL): -18,4 (-34,8; -2,1) FEV1 <80% predicho (OR): 1,22 (1,02; 1,46) Asociación más fuerte para NO ₂ en 2° trimestre

^b Fuentes: Instrumento para monitorizar benceno, localización, tiempo, período de evaluación de la exposición. LUR: Modelización por regresión lineal por usos de suelo (LUR).

^c IQR: Rango intercuartílico. De sus siglas en inglés, Interquartile range. P25, p75: percentiles 25 y 75.

^d PM: material particulado (particulate matter, en inglés, COV: compuestos orgánicos volátiles. NO₂: dióxido de nitrógeno; NOx: óxidos de nitrógeno; SO₂: dióxido de azufre; O₃: ozono; PM: material particulado, por sus siglas en inglés (particulate matter).

^e HAT: humo ambiental de tabaco. IRVB: Infecciones respiratorias de vías bajas.

^f RRR: Razón de riesgos relativa (Regresión logística multinomial). Vt: volumen total.

5.2.2 Exposición a benceno en las viviendas y salud respiratoria al año de edad

Niveles de exposición a benceno

Encontramos que los niveles de exposición a benceno durante el primer año de edad fueron significativamente mayores que los niveles en el exterior (medianas de 1,46 y 0,77 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, respectivamente). En general, estos niveles fueron más bajos que los encontrados en otros estudios llevados a cabo en países en vías de desarrollo, donde las cocinas de gas u otros combustibles fósiles son más prevalentes en casa (Khalequzzaman et al., 2007, 2010), o en poblaciones cercanas a industrias químicas (Moraes et al., 2010). Los niveles descritos fueron similares a los encontrados en estudios europeos, tal y como se muestra en la revisión sistemática (Ferrero et al., 2014).

En general, los niveles de exposición a benceno fueron más elevados en el interior de las casas y las correlaciones entre el interior y el exterior fueron bajas ($r=0,33$). Estos resultados sugieren que existen diferentes fuentes de emisión de benceno en ambientes interiores y exteriores. La carga de benceno en el ambiente interior es generalmente más alta debido a que prevalecen fuentes de emisión en estos ambientes como son las cocinas o calefacción de gas, leña o carbón, pinturas con base de disolventes y nuevos materiales de construcción o el humo del tabaco. Y además, hay menor dispersión de los contaminantes (Kotzias et al., 2005; Llop et al., 2010; Topp et al., 2004; Weisel, 2002; WHO, 2010). De hecho, en nuestro estudio, encontramos razones I/E más altas en invierno (1,31). Las diferencias estacionales pueden ser explicadas por condiciones meteorológicas (Miller et al., 2012), la baja tasa de intercambio de aire y la mayor presencia de fuentes de emisión en el interior y en el exterior durante los periodos fríos (uso de calefacción de gas y alta densidad de tráfico) comparado con los periodos cálidos (Guo et al., 2009; Hulin et al., 2010; WHO, 2010).

Factores asociados a la exposición a benceno

Si se comparan los niveles de exposición en los diferentes tipos de zonas, los niños que vivían en las zonas metropolitana y urbana fueron los más expuestos a benceno en el exterior. Sin embargo, en el interior, los niños que vivían en zonas residenciales y rurales fueron los más expuestos. Godoi et al. (2013) también encontraron niveles más altos de exposición en el interior

respecto al exterior ($2,9 \mu\text{g}/\text{m}^3$ y $1,8 \mu\text{g}/\text{m}^3$, respectivamente) en regiones suburbanas influenciadas por una industria química en Brasil, pero no en la región urbana. Las razones I/E fueron altas en las áreas rurales (2,52) donde la densidad de tráfico es normalmente menor que en áreas urbanas y, por tanto, no es la principal fuente en los ambientes interiores. En países asiáticos se han encontrado razones I/E cercanas a la unidad (0,96-1,10), donde los niveles de gases provenientes del tráfico en ambientes exteriores son especialmente altos. Las razones que exceden las 3 unidades son características de áreas rurales, donde las fuentes de emisión en ambientes interiores son más importantes (WHO, 2010).

En nuestro estudio los niños de madres con origen extranjero estuvieron expuestos a mayores niveles de benceno en las casas, tanto interior como exterior. Y los niños de madres jóvenes (< 25 años) estuvieron expuestos a mayores niveles en el exterior. La clase social y el nivel educativo finalmente no entraron en los modelos multivariantes de asociación Tobit. Sin embargo, las diferencias en la exposición debido a país de origen de la madre y edad podrían estar relacionadas también con características culturales y sociales. Muchos estudios han mostrado que algunos grupos minoritarios tienen mayor probabilidad de estar altamente expuestos a la contaminación atmosférica, debido a cercanía a industrias, incineradoras o carreteras o calles de tráfico denso (Abel, 2008; Brown et al., 1994; Havard et al., 2009; Jerrett, 2009) y tienen menos acceso a energías sostenibles o limpias para los electrodomésticos y a viviendas con elevada eficiencia energética (Wilkinson et al., 2007). Estas desigualdades sociales en la exposición a los contaminantes ambientales también afectaría a los grupos de población más vulnerables, como son los fetos y los niños (Chaix et al., 2006; Deguen and Zmirou-Navier, 2010).

La exposición a humo ambiental de tabaco (HAT) es una de las principales fuentes de exposición en el interior (Kim et al., 2002; Mendell, 2007; Protano et al., 2012). En este estudio se preguntó a los padres a través de cuestionario acerca de su hábito tabáquico durante el primer año de edad del niño. Esta exposición autoinformada a HAT se correlacionó con niveles de cotinina urinaria más altos en niños (Aurrekoetxea et al., 2016). Nuestros resultados fueron en ese sentido ya que la exposición en el interior de las casas se asoció con el hábito tabáquico de los padres al año de edad y, en menor medida, con el de la madre. En casas de fumadores se han encontrado incrementos en los niveles de benceno de entre un 30 y 300%, respecto a las

casas de no fumadores (WHO, 2010). En nuestro estudio, los niveles de exposición en el exterior se relacionaron solo con el hábito tabáquico de la madre. Una posible explicación es que las parejas fumadoras podrían ser más propensas a fumar dentro de casa, mientras que las parejas en las que solo un miembro de la pareja fume, está lo hará fuera de casa, probablemente cerca del balcón donde se colocaron los captadores pasivos. La cantidad diaria de tiempo que los bebés están en casa suele ser alta, cerca del 90% (Moya et al., 2004). En nuestro estudio, el 60% de las mujeres fueron las principales cuidadoras del niño al menos durante sus 4 primeros meses de vida. Y un mayor porcentaje de mujeres que de hombres permaneció en casa para cuidar al niño durante el primer año de edad, la relación que encontramos con el hábito tabáquico de la madre es razonable. Se podría suponer que las mujeres fumadoras lo hacen en el exterior, cerca o en el balcón, mientras que los hombres podrían fumar en otros espacios (de camino al trabajo, por ejemplo).

En el presente estudio, otro factor que resultó asociado a los niveles de exposición en el exterior fue la distancia a industrias. En general, el área de estudio de la cohorte INMA en Valencia está caracterizada por una baja influencia de industrias emisoras de benceno. Además, los polígonos industriales se localizan en las afueras de los municipios. Esto podría implicar que la distancia a industrias esté inversamente relacionada con la distancia a núcleo urbano. En todo caso, nuestros resultados sugieren que en nuestra área de estudio existen fuentes de emisión de benceno diferentes a las industrias.

Benceno y salud respiratoria

El presente estudio no encontró relaciones significativas entre la exposición a benceno en las casas (medida en el interior y en el exterior) y la salud respiratoria (tos, IRVB y sibilancias) en niños valencianos en su primer año de vida, ni siquiera tras el ajuste por factores de riesgo o variables confusoras de la exposición. Sin embargo, tal y como se ha mostrado en los resultados de la revisión sistemática, existe evidencia científica que sugiere que la exposición a benceno puede relacionarse con infecciones respiratorias, asma o función pulmonar reducida (Ferrero et al., 2014). También existen evidencia que sugiere un efecto adverso de la

exposición a otros COV (especialmente para formaldehído y ftalatos), no solo con infecciones respiratorias, función pulmonar, sino con otros problemas como el asma o las alergias (Fuentes-Leonarte et al., 2009; Mendell, 2007; Roda et al., 2011, 2013).

La relevancia de nuestro estudio es que se centra en evaluar los posibles efectos de la exposición en diferentes ventanas temporales, potencialmente vulnerables para el desarrollo de problemas respiratorios en niños de temprana edad. Las exposiciones *in utero* o en períodos de desarrollo críticos pueden determinar la aparición de problemas en la edad adulta (hipótesis del origen fetal de las enfermedades o hipótesis DoHAD) (Barker et al., 1989; Newnham, 2007). En el caso específico de los pulmones, el período de desarrollo se extiende hasta el segundo o tercer año de vida del niño, en el que se completa la etapa de maduración microvascular de los alveolos (Kajekar, 2007). Algunos estudios epidemiológicos longitudinales han encontrado relación entre estar expuestos a contaminantes como el tabaco o la deficiencia de vitaminas en períodos tempranos puede dar lugar a un daño en el sistema respiratorio en etapas más avanzadas de la vida (Duijts, 2012; Harding y Maritz, 2012). Sin embargo, la exposición a benceno durante diferentes estadios de desarrollo y su relación con salud respiratoria ha sido estudiada de forma insuficiente.

Los resultados de este estudio sugieren que no hay relación entre la exposición a benceno y la salud respiratoria durante el primer año de edad. Sin embargo, la interpretación debe realizarse con cautela, ya que los estudios en modelos animales, así como estudios *in vivo* e *in vitro* sobre líneas celulares epiteliales del pulmón han encontrado evidencias de esa asociación. La exposición a benceno a través de atmósferas simuladas tuvieron como resultado respuestas proinflamatorias y mecanismos de irritación en estas células pulmonares (Mascelloni et al., 2015; Pariselli et al., 2009; Wang et al., 2014). Aunque estos mecanismos aún no se comprenden en profundidad. Estas evidencias ponen de relevancia la necesidad de realizar estudios adicionales sobre esta relación en población infantil, especialmente a niveles habituales de exposición.

5.2.3 Exposición a temprana a NO₂ ambiental y salud respiratoria a los 4 años de edad

Niveles de exposición a NO₂

Los niveles de exposición a NO₂ en comparación con otros estudios fueron moderados-bajos (medias entre 18,1-40,1 µg/m³), similares a los de otros países europeos. En el proyecto ESCAPE, se modelizaron los niveles de exposición a NO₂ en las residencias a través de modelos LUR en el año 2008-2010 y extrapolación retrospectiva al nacimiento (1996-1999) en algunas cohortes Europeas. Concretamente para las cohortes BAMSE (Suecia), GINI-Plus (Alemania), MAAS (Manchester, Inglaterra) y PIAMA (Holanda) se obtuvieron medias de 14,0 µg/m³, 21,7 µg/m³, 22,9 µg/m³ y 23,1 µg/m³, respectivamente (Macintyre et al., 2013). En Londres, en la cohorte CHASE se obtuvieron niveles medios de exposición de 39,7 µg/m³ a través de un modelo de dispersión de contaminantes urbanos en el que se tuvo en consideración tanto el inventario de emisiones atmosféricas facilitado por el ayuntamiento, como los mecanismos de dispersión atmosféricas (Barone-Adesi et al., 2015). Estos niveles difieren de manera relevante en la metodología de análisis, por lo que no son completamente comparables. Sin embargo, todos contrastan con los encontrados en China, por ejemplo, uno de los países más contaminados por sus elevadas tasas de emisión de contaminantes atmosféricos relacionados con el tráfico y las industrias, donde los niveles de NO₂ son elevados (e.g.: rango 22,0-145,5 µg/m³ en el artículo de revisión de Zhang et al., 2016).

En cuanto a los niveles de exposición a NO₂ por cohorte, fueron mayores en Valencia y Sabadell. Los niveles en Valencia entre el periodo prenatal y postnatal descendieron de forma considerable (37,7 µg/m³ y 30,9 µg/m³, respectivamente). También en Asturias se produjo una reducción, aunque no tan destacada (18,2 µg/m³ y 19,4 µg/m³, respectivamente). En la diferencia de los niveles podrían estar afectando múltiples factores: desde políticas públicas medio-ambientales hasta los efectos de la crisis económica en los estilos de vida (Ballester et al., 2014), así como el cambio de la metodología entre los dos periodos y factores geográficos. Las ciudades pertenecientes al área de estudios de las cohortes de Asturias y Gipuzkoa tienen menor tamaño y en general hay un volumen menor de tráfico rodado. Pertenecen a

la región bioclimática eurosiberiana en el norte de España, que se caracteriza por un clima húmedo e inviernos fríos, con mayor densidad de vegetación. En cambio, las cohortes de Sabadell y Valencia se sitúan en el este de la península, con veranos cálidos e inviernos templados (AEMET, 2011; Alcaraz et al., 2006). En cuanto a la metodología utilizada, fue similar en las 4 cohortes para el período prenatal (Tabla 11). En el periodo postnatal solo Gipuzkoa y Valencia realizaron campañas de medición, aunque con ciertos cambios en la metodología (número y duración de las campañas, tipo de captadores y límite de detección).

Considerando el valor de referencia de calidad del aire establecido en 40 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (VL UE y VG OMS), un porcentaje no despreciable de participantes superó este valor, siendo mayor en el embarazo que en el período postnatal (21% y 15% respectivamente), y por cohorte, siendo mayor en Valencia y Sabadell. La comparación entre la exposición medida en INMA y los niveles de referencia en la legislación es solo orientativa, puesto que la metodología de evaluación de la exposición es diferente. Sin embargo, este tipo de comparaciones sirve en el ámbito de la salud pública para tener una idea sobre la población que puede estar en riesgo.

Los niveles de NO_2 en el aire ambiente derivan principalmente de emisiones de los motores de combustión de tráfico urbano (HEI 2010). De acuerdo con esto, los niveles de exposición estimados en el aire ambiente fueron mayores en zonas no rurales.

Prevalencia de los problemas respiratorios

En nuestro estudio se ha encontrado una prevalencia de asma entre el 9,1% y el 17,6%, siendo la más alta en la cohorte de Sabadell y la más baja en Gipuzkoa. El diagnóstico de asma solo fue informado por entre un 0,9-5,3% de los padres (menor prevalencia en Sabadell y mayor para Gipuzkoa), lo que parece sugerir un infradiagnóstico de la enfermedad a la edad de 4 años. Esto podría ser razonable teniendo en cuenta que no es hasta esta edad cuando se empieza a diagnosticar el asma en la infancia (López-Silvarrey y Korta, 2012). La prevalencia de rinitis alérgica fue de 1,5-4,3% (mayor en Asturias y menor en Sabadell) y de eczema atópico de 8-22,4% (mayor en Sabadell y menor en Asturias). Estos resultados difirieron a los encontrados en el estudio ISAAC en niños españoles de 6-7 años (Arnedo-Pena et al., 2009). La prevalencia encontrada fue de 10,1-24,7% para rinitis

y 4,3-8,7% para eczema. Comparando la prevalencia de estos problemas alérgicos en ambos estudios parece que esté invertida. También en INMA se han encontrado prevalencias superiores (16,4-38,6%) de eczema al año de edad (Aguilera et al., 2013). Probablemente pueda ser debido a la diferencia de edades en la evaluación, ya que el eczema atópico suele ser más común en niños preescolares y la rinitis alérgica empieza a ser común en la edad escolar. En la literatura clásica se habla de la progresión atópica (*atopic march*) o de las enfermedades mediadas por IgE para hacer referencia a la evolución del eczema atópico en edades tempranas a la rinitis y el asma en etapas más avanzadas de la infancia. Sin embargo, esta progresión no se da en todos los niños/as atópicos, por lo que actualmente esta hipótesis está siendo cuestionada (Dharmage et al., 2014). Se están desarrollando nuevas metodologías para evaluar la evolución de síntomas y problemas alérgicos, relacionados con la IgE, utilizando enfoques estadísticos no supervisados por el investigador (Custovic et al., 2015; Pinart et al., 2014; Rancièrè et al., 2013; Savenije et al., 2011). La aplicación de estos nuevos enfoques metodológicos permitirá la comprensión de un síndrome tan complejo como el asma.

Otros síntomas relacionados con el asma son las sibilancias o pitos provenientes del pecho. Aunque este síntoma es inespecífico y también está asociado a otras patologías respiratorias como las infecciones respiratorias, muy comunes en la infancia (WHO, 2013b). La severidad y recurrencia de los mismos a la edad de 4 años podría ser indicativo de asma, que a menudo aún no ha sido diagnosticada y, por tanto, tampoco controlada. En nuestro estudio se ha encontrado una prevalencia de pitos entre 14,1-37,7%, siendo menor en Gipuzkoa y mayor en Asturias; y una prevalencia de pitos severos de 8,7-14,1%, siendo menor en Sabadell y mayor en Asturias. Al año de edad la prevalencia de pitos (25,7-59,3%, mayor en Asturias e inferior en Valencia) fue superior que a la edad de 4 años. En el estudio ISAAC se encontraron prevalencias inferiores (8,4-12,2%) a los 6-7 años de edad en niños españoles (Arnedo-Pena et al., 2009).

El descenso de la prevalencia de sibilancias en las diferentes etapas de la infancia es ampliamente conocido, y va asociado a un descenso de la prevalencia de infecciones respiratorias (WHO, 2013b). De acuerdo con esto, la prevalencia de IRVB al año de edad en los participantes INMA fue superior (29-44,7%; Aguilera et al., 2013) que a los 4 años de edad (13,3-

28,8%; presente estudio). La misma tendencia se encuentra para otitis (al año de edad: 24,4-43,1%; Aguilera et al., 2013 y a los 4 años de edad: 20,8-30,2%). Entre las IRVB más prevalentes se encuentran las menos específicas (como la bronquitis). En INMA encontramos una prevalencia de 8,8-25,2% a los 4 años de edad. La infección vírica menos prevalente, la más específica en cuanto a agentes bacterianos implicados (*Chlamydophilia pneumoniae* y *Mycoplasma pneumoniae*), es la neumonía (prevalencia de 3-6,6% a los 4 años de edad en INMA).

NO₂ e infecciones respiratorias

Debido a la diferente prevalencia de los problemas respiratorios estudiados en las diferentes cohortes, los modelos de asociación se ajustaron y construyeron de forma específica para cada cohorte. Los resultados obtenidos fueron en cierta medida controvertidos, ya que la exposición a NO₂ en la mayoría de periodos estudiados resultó protectora para IRVB, y más concretamente para bronquitis. Existen pocas claves que permitan interpretar correctamente estos resultados. Esta asociación negativa no fue consistente en todos los análisis de sensibilidad, lo que podría ser debido a la disminución de la potencia estadística. En todo caso, las infecciones respiratorias como la bronquitis son habitualmente diagnosticadas en la infancia en ausencia de prueba diagnóstica, ya que se caracterizan por ser muy inespecíficas en cuanto al agente vírico causante. En un estudio previo realizado en INMA se encontró que la exposición a NO₂ y benceno durante el primer y segundo trimestre resultaba de riesgo para padecer IRVB al año de edad (Aguilera et al., 2013). Por otra parte, en el presente estudio también la exposición a NO₂ durante el primer trimestre resultó de riesgo para padecer neumonía (OR [IC95%] de 1,019 [1,001-1,038] por un incremento de 1 µg/m³ en los niveles de NO₂), la infección respiratoria más específica en cuanto al agente causante (*Chlamydophilia pneumoniae* y *Mycoplasma pneumoniae*). Esto supone un incremento clínicamente relevante y significativo del riesgo en 1,9% por cada incremento en 1 µg/m³ en la exposición a NO₂ durante el segundo trimestre de embarazo. Este resultado fue consistente en todos los análisis de sensibilidad seleccionando la población menos vulnerable (niños nacidos a término, no pequeños para edad gestacional, excluyendo los valores extremos de contaminación) y con mejor aproximación de los niveles de exposición (para mujeres que pasaban

más de 15 horas diarias en casa durante el embarazo). En un estudio de revisión sobre los factores de riesgo para neumonía en niños menores de 5 años encontraron 5 estudios que evaluaban la contribución de la exposición a fuentes de energía fósil en cada y 3 que evaluaban la contribución de la exposición a tabaco materno, todos en países en desarrollo (OR[IC95%] de 1,6 [1,1; 2,3] y 2,7 [1,0; 7,8], respectivamente) (Jackson et al., 2013) (Tabla 38). Otra revisión anterior sobre exposición en ambientes interiores a contaminantes atmosféricos solo encontró un estudio en el que se evaluaba la relación entre la exposición a NO₂ e IRVB y no se encontró relación (Fuentes-Leonarte et al., 2009; Sunyer et al., 2004). Tampoco Esplugues et al, (2011) encontraron relación con la exposición a NO₂ en el interior y en el exterior de las casas con las IRVB (bronquitis, bronquiolitis y neumonía) al año de edad. En cambio, recientemente Liu et al. (2016) han encontrado una relación con la exposición ambiental a NO₂ en niños de entre 4-6 años de edad en Shangai (N=3358). La exposición a NO₂ se evaluó a través de los niveles diarios registrados en 16 estaciones de calidad del aire y se ajustó por los factores más relevantes relacionados con las infecciones respiratorias. Tanto la exposición prenatal como la postnatal se asoció con un aumento de neumonía de forma consistente (durante el primer año de vida 1,53 [1,28 ; 1,79] y durante la gestación 1,38 [1,13 ; 1,67] para un incremento de 15 µg/m³). Cuando se ajustaba por la exposición a SO₂ y PM en los mismos periodos la asociación perdía significación. En nuestro estudio, también se ha encontrado que la exposición a NO₂ durante el periodo postnatal resulta de riesgo para padecer neumonía a los 4 años de edad (en la población de niños no pequeños para edad gestacional, análisis de sensibilidad s₂, Figura 36). Todo ello parece indicar que tanto el primer trimestre de gestación, como el periodo postnatal puede ser un período crítico de susceptibilidad para los efectos de la contaminación atmosférica.

Otra de las infecciones comunes en la infancia es la otitis. Aunque en los análisis principales no se encontró una asociación significativa entre la exposición a NO₂ y esta infección, en el análisis de sensibilidad considerando solo a las madres que pasaron más de 15 horas diarias en casa se encontró una asociación significativa con la exposición a NO₂ durante el segundo trimestre (1,012 [1,001 ; 1,025]). También otros dos estudios han encontrado relación entre la exposición prenatal a NO₂ y la otitis en la infancia. En la cohorte INMA, Aguilera et al. (2013) encontraron una relación entre la

exposición durante el primer trimestre a NO₂ y benceno, y la exposición a benceno en el segundo trimestre, con la otitis al año de edad. En la cohorte holandesa PIAMA, la exposición a NO₂ estimada (modelos LUR) para las residencias en el nacimiento se asoció positivamente con infecciones de oído/nariz (1,3 [1,0-1,7] para un incremento del rango intercuartílico). Estos resultados sugieren que el periodo prenatal, y el primer y segundo trimestre de gestación, son ventanas críticas de susceptibilidad para el desarrollo de infecciones de oído en la infancia.

NO₂ y asma, alergias y función pulmonar

En nuestro estudio, no se han encontrado asociaciones significativas con el asma, síntomas relacionados, rinitis alérgica o eczema. Tan solo rinitis pareció estar relacionada con la exposición en el cuarto año de edad (en la población de niños a término; 1,041 [1,001 ; 1,082]). Los problemas como la rinitis alérgica y el diagnóstico de asma fueron problemas muy poco prevalentes, por lo que esto dificulta la interpretación de los resultados. Se necesitaría un tamaño muestral mayor para poder detectar un eventual efecto de la exposición a NO₂.

Son pocos los estudios en la literatura que evalúan la relación entre la exposición a contaminación atmosférica relacionada con el tráfico y la rinitis alérgica o eczema atópico. Un estudio de revisión sistemática y meta-análisis ha encontrado 4 estudios de cohortes que evalúan la relación con NO₂, ninguno de ellos encontró una asociación significativa (Bowatte et al., 2015) (Tabla 39). Estudios más recientes han encontrado una relación con rinitis alérgica a los 3-6 años de edad tanto de la exposición el periodo prenatal (Liu et al., 2016), en el tercer trimestre (Deng et al., 2016) como en el postnatal (Liu et al., 2016). En el estudio ISAAC en España también se ha encontrado relación entre la exposición media anual a NO₂ y padecer rinitis alérgica y eczema atópico a los 6-7 años de edad (Arnedo-Pena et al., 2009). Sin duda se necesitan más estudios que confirmen esta relación.

En cuanto a asma, existe un número elevado de estudios que evalúan su incidencia o aparición en relación a la exposición a contaminación atmosférica (Tabla 39, Bowatte et al., 2015; Burte et al., 2016; Lin et al., 2013). Sin embargo, los resultados son inconsistentes e insuficientes. Para lo que sí que parece existir una evidencia clara es para la exacerbación y agudización de episodios de asma como consecuencia de una exposición

aguda a contaminación atmosférica (Tabla 39, Rodríguez-Villamizar et al., 2016; Zhang et al., 2016; Zheng et al., 2015).

Evaluar el efecto de la exposición a NO₂ con la función pulmonar no es objetivo de este estudio, aunque dada la relación con la temática del estudio se ha presentado un estudio de revisión y meta-análisis reciente sobre esta temática. Aún existen pocos estudios (N=15) en edad preescolar y escolar. Sin embargo, parecen ser más consistentes y heterogéneos (Tabla 39, (Barone-Adesi et al., 2015). La reducción en mL en la capacidad pulmonar por cada incremento de 10 µg/m³ es clínicamente relevante en edades tempranas (-8 [-14 ; -1]).

Tabla 38. Revisiones sistemáticas recientes encontradas en la literatura sobre exposición a contaminación atmosférica y asma y alergias en la infancia.

Ref.	Objetivo	Diseño estudios	Período revisión	Protocolo revisión	N	Edad participantes	Contaminante (incremento)	Efecto	Meta-análisis	Resultados (medida asoc. [IC95%])
Asma y alergias										
<i>Rodriguez-Villamizar 2016</i>	Clase social como modificadora de efecto (asma)	Estudios observacionales	1950-2015	Especificado. Publicado en PROSPERO (CRD42015 022166)	10	0-14 años	Exposición a corto plazo: CO, NO ₂ , SO ₂ , O ₃ , PM	Uso de servicios de salud por asma	NO	Evidencia débil sobre la clase social como modificadora de efecto (N=6, interacción sign. N=1)
<i>Zheng 2015</i>	Ingresos hospitalarios por asma	Series temporales	Hasta 2015	Especificado. No publicado.	87	Todas las edades (estratificado para niñez)	Exposición a corto plazo: NO ₂ (10 µg/m ³) CO, SO ₂ , O ₃ , PM	Uso de servicios de salud por asma	SI	Datos diarios de ingresos y visitas hospitalarias 1,018 (1,013 ; 1,023) Significativo para todos los contaminantes
<i>Zhang 2016</i>	Ingresos hospitalarios por asma en el este asiático	Series temporales	Hasta 2014	Especificado. No publicado.	30	Todas las edades (estratificado 0-14 años)	Exposición a corto plazo: NO ₂ (10 µg/m ³) CO, SO ₂ , O ₃ , PM	Uso de servicios de salud por asma	SI	Datos diarios de ingresos y visitas hospitalarias 1,035 (1,025 ; 1,046) Significativo para todos los contaminantes
<i>Bowatte 2015</i>	Asma, alergias y sensibilización alérgica	Estudios de cohortes de nacimiento	1960-2014	Especificado. No publicado.	19	1-12 años	Exposición durante infancia: NO ₂ (6,4-10,4 µg/m ³) O ₃ , PM	1.Asma 2.Sensibiliz. alérgica (IgE) 3.Eczema 4.Rinitis	SI	<u>Incidencia de asma (N=5):</u> 1,09 (0,96 ; 1,23) I ² =75,5% <u>Sensibiliz alérgica (N=3):</u> 1,10 (0,92 ; 1,30) I ² =36,3% <u>Eczema y Rinitis (N=4):</u> No meta-analizados.
<i>Lin, 2013</i>	Asma y sibilancias	Estudios observacionales	1977-2013	Especificado. No publicado.	41	0-18 años	Exposición en interiores a: cocina de gas y NO ₂ (15 µg/m ³)	Asma y sibilancias	SI	<u>Asma:</u> Cocina de gas (N=19) 1,32 (1,18 ; 1,48) I ² =19,8% NO ₂ interior (N=5) 1,09 (0,91 ; 1,31) I ² =35,5% <u>Sibilancias:</u> Cocina de gas (N=30) 1,06 (0,99 ; 1,13) I ² =42,8% NO ₂ interior (N=7) 1,12 (1,04 ; 1,21) I ² =11,3%

Tabla 39. Revisiones sistemáticas recientes encontradas en la literatura sobre exposición a contaminación atmosférica y problemas respiratorios en la infancia

Ref.	Objetivo	Diseño estudios	Período revisión	Protocolo revisión	N	Edad participantes	Contaminante (incremento)	Efecto	Meta-análisis	Resultados (medida asoc. [IC95%])
Función pulmonar y otros problemas respiratorios										
<i>Barone-Adesi 2016</i>	Función pulmonar	Estudios observacionales transversales	1990-2015	Especificado. No publicado.	13	4-16 años	NO ₂ (10 µg/m ³)	Descenso FEV1	SI	<u>Regresión lineal (N=6):</u> - 8 [-14 ; -1] mL I ₂ =32% <u>Regresión logística (N=9):</u> - 0,7 [-1,1 ; -0,3] % I ₂ =1%
<i>Vieira 2015</i>	Resultados al nacimiento y problemas respiratorios	Estudios de cohortes de nacimiento	Últimos 5 años	Especificado. No publicado.	13	Niñez (No especificada edad)	Exposición prenatal: PM, HAP, NO ₂ , humos negros, tabaco	Problemas respiratorios	NO	Solo 2 estudios sobre NO ₂ : Esplugues 2011 Gehring 2013
<i>Jackson 2013</i>	Factores de riesgo de neumonía y bronquiolitis	Ensayos controlados aleatorizados u observacionales	1990-2012	Especificado. No publicado.	36	< 5 años	Exposición en interiores a: Humo de tabaco o Fuentes de energía fósil	Hospitalizaciones por neumonía o bronquiolitis	SI	<u>Fuentes energía fósil (N=5):</u> 1,6 [1,1; 2,3] I ₂ =81,5 <u>Madre fumadora (N=3)</u> 2,7 [1,0; 7,8] I ₂ =84,4
<i>Fuentes-Leonarte 2009</i>	Salud respiratoria en preescolares	Estudios observacionales	1996-2007	Especificado. No publicado.	14	< 5 años	Exposición en interiores a: NO ₂ , CO, PM, COV, ftalatos	Problemas respiratorios	NO	7 estudios evaluaron la relación con NO ₂ : - 1 para asma, - 4 para sibilancias - 3 para tos - 1 IRVB Asociaciones positivas principalmente con sibilancias y tos.

Ref.: Referencias; *N:* Numero de estudios; *PM:* Material particulado; *medida asoc. [IC95%]:* Medida de asociación [Intervalo de confianza al 95%].
HAP: Hidrocarburos aromáticos policíclicos, *CO:* Monóxido de carbono; *O₃:* ozono; *SO₂:* dióxido de azufre; *COV:* Compuestos orgánicos volátiles.
I₂: Índice de heterogeneidad de Higgins. *IRVB:* Infecciones respiratorias de vías bajas.

Modificación de efecto

En el presente estudio se han testado las interacciones con algunos de los factores para los que se ha descrito en la literatura una modificación de efecto. En concreto, se han testado para la exposición en todo el periodo prenatal y en todo el periodo postnatal. Se ha encontrado una **interacción por sexo** en la relación entre la exposición prenatal y las sibilancias a los 4 años de edad (OR en niñas de 0,975, $p < 0,023$; y en niños de 0,999, no significativo; $p_{\text{interacción}} < 0,045$). En un estudio de la cohorte de Tucson (EEUU) se investigó la prevalencia de diagnóstico de asma, así como los síntomas y el tratamiento de este síndrome, en niños y niñas hasta los 18 años de edad (Wright et al., 2006). Encontraron que los niños experimentaban más síntomas de asma durante los primeros 10 años de vida respecto a las niñas. Por otra parte encontraron que las niñas que presentaban síntomas relacionados eran menos propensas que los niños a ir al médico por esta causa y que eran menos diagnosticadas por asma. Otros estudios han encontrado que las sibilancias y el diagnóstico de asma es más común en niños que en niñas (Almqvist et al., 2008). Esto podría ser debido a que el proceso de maduración y producción de surfactantes durante la organogénesis pulmonar es diferente según sexo y ocurre antes en niñas, por lo que los niños serían más propensos a padecer dificultad respiratoria aguda durante la primera infancia (Gortner et al., 2013). Esta tendencia se invierte tras la pubertad, siendo más prevalente en las niñas, lo que podría ser debido por la diferencia en los cambios hormonales entre sexos y también por las diferencias en la exposición ambiental según género (Almqvist et al., 2008). En un estudio de revisión sistemática sobre los efectos a largo plazo de la exposición a contaminación atmosférica en la incidencia de asma se encontraron 7 estudios que evaluaban la modificación de efecto por sexo (Burte et al., 2016). Solo en dos de ellos se encontró alguna diferencia por sexo, siendo los niños los más susceptibles a padecer asma. Sin embargo, en uno de ellos la interacción fue significativa solo para la exposición a $PM_{2,5}$ durante el embarazo (Hsu et al., 2015), y en el segundo, no se dio información sobre la modificación de efecto por sexo (Carlsten et al., 2011a). Nuestro estudio solo sugiere una menor susceptibilidad de las niñas a padecer sibilancias en relación a la exposición a NO_2 , aunque no se ha encontrado para otros problemas relacionados con el asma (diagnóstico de asma, pecho cargado o asma actual -definido como aquellos participantes

que contestaron positivamente a 2 de las siguientes preguntas: medicación por asma, diagnóstico de asma y sibilancias-).

En cuanto a la **interacción por tabaco**, la asociación negativa que se encontraba en los análisis principales entre NO₂ y bronquitis, es solamente significativa en los hijos de madres fumadoras durante el embarazo (interacción significativa tanto para NO₂ prenatal como postnatal). En el período postnatal, se encontró que los niños de madres fumadoras durante el embarazo tenían más riesgo de ser diagnosticados por asma.

La **ingesta de frutas y verduras**, así como los niveles de **vitamina D y E** estimados, a los 4 años de edad parecía modificar el efecto de la exposición a contaminación atmosférica en el periodo prenatal para asma y pecho cargado, tal y como se ha sugerido anteriormente (Morales et al., 2015; Romieu et al., 2008; Tashakkor et al., 2011). Aunque los resultados no fueron consistentes en todos los análisis de interacción y para todos los síntomas y problemas relacionados con el asma.

Debido al escaso número de estudios que evalúan estas interacciones y la heterogeneidad en los resultados obtenidos, se necesitan estudios adicionales que confirmen estos posibles factores de susceptibilidad.

Mecanismos

La toxicidad de los contaminantes atmosféricos puede ser inducida a nivel molecular, celular y fisiológico a través de procesos complejos en el que el estrés oxidativo juega un papel relevante. La evidencia epidemiológica demuestra que la alteración en el desarrollo del sistema inmune durante la infancia en el asma y las alergias puede ser debida a las deficiencias en la producción de interferón- γ y de las células regulatorias T, que consecuentemente alteran las respuestas inmunológicas mediadas por linfocitos Th2. Otro de los mecanismos implicados es la disfunción mitocondrial a nivel epitelial, uno de los primeros puntos de contacto de los tóxicos inhalados. Las mitocondrias son una diana subcelular de los contaminantes atmosféricos y su disfunción se ha relacionado con fenotipos estables y agudos de asma en la infancia. Todas estas alteraciones pueden estar influenciadas por la exposición a contaminantes ambientales ya desde el periodo prenatal, provocando paralelamente inflamación y cambios estructurales en las vías aéreas y los pulmones (Wright y Brunst, 2013).

Los mecanismos epigenéticos parecen ser la base para la programación del desarrollo pulmonar e inmunológico. La epigenética puede operar a nivel basal de la plasticidad del desarrollo de los sistemas respiratorio e inmunológico, imprimiendo memoria en el genoma sobre las exposiciones ambientales durante la vida. Los contaminantes atmosféricos y otros factores ambientales pueden producir metilación en ciertas regiones del ADN, que silencian o expresan microRNA específicos para ciertas funciones. En la última década se están llevando a cabo estudios epigenéticos para identificar y validar biomarcadores epigenéticos relacionados con la contaminación atmosférica que predisponen a padecer asma y problemas respiratorios (Bousquet et al., 2004; Ji et al., 2016).

En cuanto al metabolismo de detoxificación, existen enzimas que son cruciales para la detoxificación de los contaminantes en los pulmones, atenuando los efectos de la contaminación atmosférica. Una de estas enzimas es la Glutación S-Transferasa (GST). En niños asmáticos se ha encontrado disminuida su expresión en comparación con los no atópicos y no asmáticos, lo que podría suponer que los asmáticos tienen alterada la capacidad de detoxificación para hacer frente al estrés oxidativo inducido por la contaminación atmosférica (Carlsten et al., 2011b; Wright and Brunst, 2013).

5.3 Fortalezas y limitaciones

El estudio de revisión sobre las evidencias epidemiológicas de la relación entre la exposición a benceno y salud respiratoria en la infancia fue realizado de forma exhaustiva, con búsquedas sistemáticas en 2 bases de datos bibliográficas (PubMed y Web of Science) y fijando criterios claros de inclusión y exclusión. Se utilizó el diagrama de flujo propuesto por el grupo PRISMA (Moher et al., 2009) para resumir el proceso de búsqueda y la selección de artículos científicos, además se ha presentado la información relevante de cada estudio según los ítems de la *check-list* PRISMA (Moher et al., 2009). No fue posible realizar análisis conjuntos de los resultados a través de metanálisis debido al escaso número de estudios, así como la heterogeneidad en las edades de las diferentes poblaciones, diseños y metodologías empleadas. Se han actualizado los resultados de la revisión sistemática hasta mayo de 2017 siguiendo la misma estrategia de búsqueda. Los resultados van en la misma línea que los de la revisión anterior.

En cuanto al tamaño muestral de los estudios realizados para la presente tesis doctoral, fue moderadamente limitado para el estudio de benceno con salud respiratoria en la cohorte de Valencia (N=352). Aunque para el estudio con la exposición a NO₂ en las 4 cohortes se consiguió un tamaño considerable (N=1862). En general, la población para la que se disponía de información de salud y exposición a contaminación atmosférica en ambos estudios fue representativa respecto a la población global en las cohortes INMA al inicio del estudio. Si bien, los niños de mayor clase social, de madres con mayor edad y de origen español estuvieron ligeramente más representados en la población de estudio. Que permanezcan en los estudios de cohortes los participantes con ese perfil es bastante habitual (Argimon, 2013; DeVita et al., 2009). En nuestro caso, la estabilidad laboral y madurez hace que este tipo de mujeres tengan mayor facilidad para asistir a las visitas. Esto podría haber afectado a la representatividad de la población. Sin embargo, dado que el resto de características de la población no varió, no estaría afectando a la validez interna del estudio.

Otra de las fortalezas del estudio INMA reside en los enfoques apropiados para la caracterización de la exposición a contaminación atmosférica y en las cuidadas metodologías empleadas para tal fin. En los estudios epidemiológicos, los mejores enfoques para medir la exposición a contaminación atmosférica son tres: (i) el análisis de biomarcadores de exposición en orina, que dan idea de la exposición efectiva o interna; (ii) las medidas directas y a tiempo real a través de captadores activos colocados en la ropa y cerca de la zona de inhalación (principalmente en el pecho), y/o (iii) medidas directas en el aire de las viviendas (Nieuwenhuijsen y Brunekreef, 2008). El primero de los enfoques es especialmente relevante para COVs como el benceno, ya que tienen como principal vía de entrada al organismo la inhalatoria, producen metabolitos específicos para estos compuestos (S-fenilmercaptúrico o fenol, entre otros) y su detección en orina indica claramente la exposición a benceno (ATSDR, 2007; Protano et al., 2012). En el caso del NO₂, este enfoque no es aplicado, ya que no existe un biomarcador específico para esta exposición. Los tres enfoques mencionados son también los que suponen mayor coste y requieren mayores recursos, por lo que no es muy común que se realicen en estudios con elevados tamaños poblacionales (Nieuwenhuijsen y Brunekreef, 2008).

Para el caso del estudio INMA en Valencia sobre la exposición a benceno, los niveles medidos en el interior de las viviendas en niños de 1 año de edad pueden ser considerados como una buena aproximación de la exposición personal, ya que los niños pasan una proporción considerable de tiempo en casa (alrededor del 90% del tiempo, según regiones) (Delfino et al., 2003; Landrigan et al., 2004). Por razones logísticas, este estudio solo se pudo realizar en cerca de la mitad de los participantes de la cohorte. Aunque la evaluación de la exposición se inició a la mitad del período de seguimiento (marzo de 2006) y desde ese momento se propuso la participación en el estudio de evaluación de la exposición en las casas a todos los que realizaron la visita del 1 año de edad. Otra posible limitación de este estudio reside en los límites de detección de benceno del método analítico (1,04 µg/m³), que implicaría una mala clasificación de los niveles de exposición en las casas con muy bajos niveles de benceno (Nieuwenhuijsen y Brunekreef, 2008). A pesar de ello, se pudo cuantificar los niveles de benceno en una proporción considerable de las casas (64% en el interior y 58% en el exterior). En este punto es importante destacar que las medidas obtenidas por los captadores pasivos no son directamente comparables con las obtenidos a través de

captadores activos y no registran la variabilidad temporal en los niveles durante el período de estudio. Sin embargo, son capaces de registrar y detectar los niveles de contaminación en condiciones reales y son válidos para la evaluación de los efectos en salud (Begerow et al., 1999; Zabiegała et al., 2010). Por otra parte, una única campaña de medición es insuficiente para registrar la variabilidad anual/estacional en la exposición, especialmente para contaminantes atmosféricos con un patrón muy claro de estacionalidad como es el benceno. Además, esta medida no fue realizada simultáneamente en todos los participantes del estudio, por lo que la variabilidad estacional supone un sesgo en la evaluación de la exposición. Para salvar esta limitación se ha considerado en el ajuste de las asociaciones la variable estación de muestreo. Adicionalmente, se ha realizado un análisis de sensibilidad para desestacionalizar los niveles de benceno. Las asociaciones no han cambiado sustancialmente cuando se ha utilizado esta nueva variable (Tabla 27).

En el caso del estudio INMA en las 4 cohortes *de novo* sobre la exposición a NO₂ se utilizó un método de estimación de la exposición a partir de mediciones directas en un número considerable de puntos de muestreo (de 57 a 98, según área de estudio) y variables de usos de suelo obtenidas a partir de SIG (Tablas 10 y 11). Aunque los métodos de estimación de la exposición puedan incurrir en mayor grado a un sesgo en la caracterización de la exposición, son métodos que requieren menos recursos y coste económico. Además, las estimaciones obtenidas son consideradas como buenos indicadores de la exposición a contaminación atmosférica cuanto mayor es el grado de factores determinantes de la exposición considerados en los modelos (usos de suelo, otras variables de contaminación por tráfico, datos meteorológicos y de dispersión de contaminantes) y cuando se consideran patrones de tiempo actividad para la asignación personal de la exposición (Brauer et al., 2003; Iñiguez et al., 2009; Slama et al., 2007). A diferencia de los estudios que caracterizan exposiciones en función de la cercanía a estaciones fijas de las redes de vigilancia, la metodología de la estimación de la exposición a NO₂ mediante modelos LUR permite mejorar la resolución espacial. Los modelos LUR en INMA funcionaron bien a la hora de predecir los niveles y se obtuvieron bondades de ajuste entre moderadas y altas (la más baja en Asturias en embarazo, R²=0,521, y la más alta en Valencia en embarazo R²=0,810). La principal limitación de la metodología utilizada es que en el periodo postnatal no se pudieron realizar

campañas de medición en las cohortes de Sabadell y Gipuzkoa y los niveles de exposición fueron estimados a partir de un solo modelo LUR realizado en el período de embarazo. Los niveles de exposición a NO₂ para estas cohortes, obtenidos a través del LUR del embarazo, fueron escalados para el período postnatal utilizando los niveles medidos en continuo por las estaciones de la red de vigilancia (4 en Sabadell y 3 Gipuzkoa (ANEXO VI)) durante esos periodos. De esta forma, se puede afirmar que, aunque los niveles de exposición a NO₂ estimados para Sabadell y Gipuzkoa en el periodo posnatal podrían no estar registrando de manera fidedigna la variabilidad espacial de los niveles en estas áreas de estudio, al menos son proporcionales a los niveles medios anuales registrados en el área de estudio durante ese periodo. Aun así, no podemos descartar una confusión residual debida a otros factores relevantes en el período postnatal que no hayan sido considerados para estas cohortes. Otra limitación es que los niveles se midieron a la misma altura (3 metros aproximadamente, colocados en farolas), por lo que no se ha considerado la dispersión en altura de los contaminantes.

En cuanto a la evaluación de la salud respiratoria en los estudios de la presente tesis doctoral, se ha realizado a través de cuestionario. Este tipo de metodología no es la más fiable para evaluar la salud respiratoria, debido al sesgo de recuerdo de los participantes. Sin embargo, la infancia es un momento crítico para este tipo de síntomas y problemas, por lo que los padres suelen recordarlos, o al menos es muy probable que lo recuerden los padres durante los primeros años de edad de sus hijos/as. Además, durante los primeros años de vida en que las medidas directas de evaluación de la salud respiratoria (e.g., espirometría) se hacen poco factibles debido a la necesaria colaboración del paciente (WHO, 2013b), los cuestionarios respondidos por los padres resultan una medida de evaluación muy frecuente en estudios epidemiológicos. En estos estudios se ha utilizado un cuestionario basado del estudio europeo AMICS que, aunque aún no ha sido validado, se ha usado en otros estudios internacionales (Atkinson et al., 1999; Esplugues et al., 2011; Fríguls et al., 2009; Fuentes-Leonarte et al., 2015; Polk et al., 2004; Sunyer et al., 2004) desde que se iniciara el estudio en 1994-1998. El presente cuestionario cubre la información sobre los síntomas respiratorios más frecuentes en la infancia. El carácter longitudinal del Proyecto INMA permitirá en el futuro estudiar la salud respiratoria y asma en edades más avanzadas considerando medidas

directas: como la función pulmonar a través de espirometría o la inflamación bronquial a través de marcadores en aire exhalado.

En los estudios de asociación entre la contaminación atmosférica y salud respiratoria no se ha considerado el ajuste por otros contaminantes como pueden ser las partículas o el ozono. Sin embargo, en el primer estudio sobre benceno se ajustó por NO₂. Algunos estudios han encontrado que el NO₂ es un buen marcador de contaminación por tráfico y que el efecto potencial de éste, por estrés oxidativo, es menor que para las PM (Guarnieri y Balmes 2014; Pope y Dockery 2006; HEI 2010). En el segundo estudio, sobre la exposición a NO₂ en las 4 cohortes *de novo* INMA, no se ajustaron las asociaciones por otros contaminantes, por lo que no es posible descifrar la contribución individual del NO₂ a la salud respiratoria. Los resultados de asociación podrían estar indicando el efecto conjunto de la mezcla de gases y partículas derivadas del tráfico. Por otra parte, debido a que los contaminantes atmosféricos tienden a estar muy correlacionados (entre ellos y en diferentes períodos), la inclusión en los modelos de varios contaminantes relacionados entre sí es aún fuente de discrepancias entre la comunidad científica. Se necesitan nuevos enfoques metodológicos que aborden este problema de forma eficaz. Una limitación importante del segundo estudio fue la baja prevalencia de ciertos problemas (diagnóstico de asma, rinitis alérgica y neumonía) lo que no ha permitido evaluar de forma precisa el efecto de la exposición a NO₂ con estos problemas. El asma es un problema cuyo diagnóstico no empieza a realizarse hasta los 4 años de edad, puesto que existen síntomas que coexisten con otros problemas respiratorios en la primera infancia (ERS, 2013b; López-Silvarrey y Korta, 2012). En el Proyecto INMA se ha seguido estudiando este síntoma complejo en edades más avanzadas como consecuencia de la participación en el estudio internacional de MeDALL (Bousquet et al., 2016). Los futuros estudios en el marco de estos proyectos permitirán obtener una evaluación más fiable del asma y su relación con factores ambientales como la contaminación atmosférica.

De manera más general, una de las principales limitaciones en los estudios longitudinales son las pérdidas de seguimiento. En el Proyecto INMA se mantiene una alta adherencia de las familias al estudio. Concretamente, a los 4 años de edad permanecían en el estudio entre el 77 y el 93% de los participantes inicialmente incluidos en el estudio (Figura 17). Esto es gracias a la aplicación de protocolos rigurosos y un trabajo de campo

meticuloso en INMA. Además, se intenta fidelizar regularmente a las familias a través de incentivos y la devolución de información sobre los resultados del proyecto a través de boletines informativos anuales. Otra posible limitación en estudios epidemiológicos reside en la selección de la población participante. En todo caso, en nuestro estudio se ha evaluado la representatividad de las muestras seleccionadas y no supone un sesgo importante puesto que los niveles de exposición no variaron significativamente entre la población total INMA y la población seleccionada.

La principal ventaja de los estudios realizados en la presente tesis doctoral es que utilizan como base la información longitudinal generada en cohortes españolas de mujeres embarazadas y sus hijos hasta los 4 años de edad. A través de este proyecto se dispone de una amplia variedad de información relevante sobre características socio-demográficas, características individuales como antropometría en diferentes etapas de la vida, exposiciones ambientales, estilos de vida y dieta tanto para el período prenatal como el postnatal (Guxens et al., 2012). Estos datos permiten aplicar un ajuste adecuado de las medidas de asociación entre la exposición a contaminación atmosférica y salud respiratoria. Además, todo esto permite evaluar las diferentes ventanas temporales de vulnerabilidad a la exposición a contaminación atmosférica.

5.4 Relevancia en salud pública y políticas ambientales

Los resultados obtenidos en la presente tesis doctoral solo sugieren que podría existir una relación entre la exposición a contaminación atmosférica y la salud en niños y que esta relación debe ser explorada en profundidad en estudios futuros. Se ha encontrado también que los niños/as que comían menos frutas y verduras tenían un riesgo incrementado de padecer algunos efectos respiratorios de la exposición a contaminación atmosférica. Además, en un porcentaje relevante de las casas se registraron niveles de benceno superiores al VG de la OMS asociado un aumento del riesgo de padecer leucemia en 1/100 000 (1,7 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, WHO, 2010). También se superaron, aunque en menor medida, los VL de benceno y NO_2 establecidos por la UE (5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ y 40 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, respectivamente, Comisión Europea, 2008) para asegurar la protección de la salud humana. Estos niveles, especialmente los de exposición a benceno en el interior de las casas, podrían implicar un efecto adverso en la salud. Por otra parte, existe evidencia científica reciente que sugiere que una exposición a contaminación atmosférica, especialmente a contaminación atmosférica *in utero* y en etapas tempranas de la vida, podría estar influyendo en la aparición de asma. Todos estos motivos justifican que se actúe desde las políticas de salud pública para reducir los niveles de contaminantes atmosféricos y minimizar así la exposición a contaminación atmosférica durante etapas críticas del desarrollo.

En este sentido, las políticas públicas deberían apostar por fomentar la movilidad sostenible, dando espacio y prioridad a los transportes menos contaminantes: dotar de estructuras seguras y accesibles para peatones y bicis, favorecer un tejido urbano donde el transporte público se priorice y fomentar el uso de vehículos con motores más eficientes y que funcionen con energías limpias. Algunas políticas interesantes ya se han implantado en ciudades europeas. El caso más extraordinario de planificación urbana que

ha cambiado el esquema de movilidad de la ciudad es el caso de Freiburg (Alemania). En esta ciudad, entre otras medidas, el ayuntamiento prohíbe la instalación de grandes áreas comerciales en la periferia de la ciudad para evitar el acceso sólo en coche o donde en uno de sus barrios (Vauban) existe la mayor tasa de afiliación al car-sharing (o alquiler de vehículos por periodos cortos de tiempo (Noy, 2010). Más recientemente, en Madrid y Barcelona se están empezando a implimentar medidas para hacer frente a los altos niveles de contaminación que superan los valores límite para garantizar la protección de la salud humana establecidos en la Directiva de Calidad del Aire (CE 50/2008). Estas medidas son la limitación de la velocidad o la restricción de vehículos que acceden al centro, entre otros.

Otra de las prioridades de las políticas públicas es el impulso de programas eficaces en educación ambiental y promoción de la salud, destinados tanto a la población más vulnerable (en embarazadas y en centros educativos de educación primaria) como a la población general. De ello dependerá la sensibilización de la población sobre las temáticas y riesgos ambientales, así como la adopción de estilos de vida saludables y conductas proactivas que promuevan, a su vez, ambientes más saludables. Por último, y dada la magnitud del impacto en salud del medio ambiente (contribuye a un 23 % de la mortalidad anual a nivel mundial (Prüss-Ustün et al., 2016)), el estudio de la relación entre el medio ambiente y la salud debería ser una línea prioritaria en la investigación biomédica.

A nivel individual, en espacios interiores es importante mantener elevadas tasas de ventilación, especialmente cuando se estén realizando actividades que impliquen una emisión de benceno (pintura, bricolaje o cocinado con cocinas de gas) y evitar fumar en estos espacios. En ambientes exteriores, una buena recomendación sería utilizar transporte sostenible (ir a pie o en bicicleta en las distancias cortas, preferiblemente, y en caso contrario usar el transporte público). Estos medios de transporte contribuyen positivamente a la calidad del aire, ya que tienen tasas de emisión de contaminante estandarizadas por número de usuarios muy bajas o nulas. Por otra parte, el consumo de una dieta equilibrada con especial presencia de frutas y verduras es una recomendación importante. Algunos estudios han mostrado que las frutas y verduras, por su capacidad antioxidante, puede amortiguar el efecto de la contaminación atmosférica (Romieu et al., 2008; Seyedrezazadeh et al., 2014; Tashakkor et al., 2011; Wegienka et al., 2015).

6. CONCLUSIONES

1. En relación a la exposición a benceno:

- 1.1. Los estudios encontrados hasta la fecha que evalúan la relación de los niveles de benceno en ambientes interiores, exteriores y la exposición personal con salud respiratoria en la infancia son escasos y heterogéneos en cuanto a diseño de los estudios, metodología utilizada y problemas respiratorios estudiados. Algunos de los estudios encontraron un riesgo de padecer problemas respiratorios tras la exposición a benceno (principalmente, asma, función pulmonar e infecciones respiratorias). Sin embargo, las evidencias no son suficientes para confirmar la relación y se encontraron inconsistencias con los resultados obtenidos en otros estudios.
- 1.2. Al año de edad de los niños y niñas de la cohorte INMA de Valencia, se encontraron mayores niveles de exposición a benceno en el interior de las casas, respecto al exterior. Un porcentaje considerable de casas, 42% en el interior y 21% en el exterior, superaron la guía de derivación de la OMS para un incremento en el riesgo de padecer leucemia durante la vida en 1/100.000 (1,7 $\mu\text{g}/\text{m}^3$).
- 1.3. Los factores asociados con una exposición a benceno al año de edad en la cohorte INMA de Valencia fueron los siguientes: estación de muestreo, país de origen de la madre y hábito tabáquico de los padres al año de edad (para ambos padres y la madre en el interior de las casas, y solo para las madres en el exterior). Además, solo para los niveles en el interior de las casas los factores asociados fueron: edad de la madre (hijos e hijas de madres más jóvenes se encontraban más expuestos y expuestas) y tipo de calefacción en el salón (siendo mayor para las que utilizaban carbón o leña). Y, solamente para los niveles en el exterior de las casas: distancia a zona industrial (relación inversa) y tipo de zona (mayor exposición en zonas urbanas y menores en zonas rurales).

1.4. Los niveles de benceno en el interior y el exterior de las casas no estuvieron relacionados con la salud respiratoria en niños y niñas de 1 año de edad de la cohorte INMA de Valencia.

2. En relación a la exposición a NO₂:

2.1 En general, los niveles de exposición a NO₂ ambiental estimados en las 4 cohortes *de novo* INMA fueron mayores en las cohortes de Valencia y Sabadell que en Asturias y Gipuzkoa. En relación al período de estudio, los niveles de exposición fueron mayores durante el embarazo, especialmente en Valencia. Un porcentaje no despreciable de participantes sobrepasó el valor límite establecido en la legislación Europea para la exposición anual (40 µg/m³), siendo este porcentaje mayor durante el embarazo (21%) que en el periodo postnatal (15%).

2.2 La exposición a NO₂ (durante todo el embarazo, en el segundo trimestre y en el primer año de edad) se relacionó negativamente con IRVB (solo bronquitis) a los 4 años de edad. Esta relación se mantuvo en los niños y niñas a término pero no en participantes pequeños para edad gestacional y cuyas madres pasaron más de 15 horas diarias en casa durante el embarazo. La exposición a NO₂ durante el primer trimestre de embarazo se relacionó positivamente con neumonía a los 4 años de edad y se mantuvo significativa en todos los análisis de sensibilidad. La exposición en el segundo trimestre se relacionó con otitis en los niños y niñas cuyas madres pasaban más de 15 horas diarias en casa. La exposición durante el cuarto año de edad se relacionó positivamente con tos persistente y rinitis alérgica cuando se restringía a los participantes nacidos no pequeños para edad gestacional y a término, respectivamente.

2.3 Determinados factores individuales de los participantes (sexo y clase social, la dieta -la ingesta de frutas y verduras a los 4 años de edad- y el estatus antioxidante -niveles de vitamina D y E a los 4 años de edad-, la historia familiar de alergias, y la exposición *in utero* a tabaco) modificaron el efecto de la exposición a NO₂, especialmente la prenatal, en algunos problemas respiratorios. Se necesitan estudios adicionales para confirmar esta modificación de efecto.

6. CONCLUSIONS

1. Related to benzene exposure:

- 1.1 The evidence in the literature on indoor and outdoor benzene levels as well as personal exposure, and their association with respiratory health in childhood is scarce and heterogeneous in terms of the study design, methodology and respiratory problems studied. Some of the studies found an increased risk of respiratory disorders related to benzene exposure (mainly asthma, reduced lung function, and respiratory infections). However, this evidence is inconsistent and not sufficient to confirm the causal relationship.
- 1.2 In the INMA cohort in Valencia, indoor benzene exposure levels were higher than those found outdoors in participants' dwellings at the age of one year. A considerable percentage of dwellings, 42% and 21% indoors and outdoors respectively, exceeded the WHO guideline of 1.7 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ derived from a lifetime risk of leukaemia above 1/100 000.
- 1.3 Associated factors of benzene exposure at the age of one year in dwellings collected from participants in the INMA cohort of Valencia were: monitoring season, maternal country of birth and parental tobacco smoking (for both parents in levels indoors and only for mothers in levels outdoors). Additionally, indoor levels were associated with mother's age and the type of heating, and outdoor levels were linked with distance from industrial areas and residence area (being higher in urban and lower in rural zones).
- 1.4 After adjustment for confounding factors, no significant associations were found between residential benzene exposure levels and respiratory health in infants from the INMA cohort in Valencia.

2. Related to NO₂ exposure:

- 2.1 In general, NO₂ exposure levels estimated in the four INMA cohorts were higher in Valencia and Sabadell than in Asturias and Gipuzkoa. Regarding the study period, exposure levels were higher during pregnancy, especially in Valencia. There were a percentage of participants whose exposure surpassed the WHO guideline and boundary value established in European legislation (40µg/m³), and was higher during pregnancy (21%) than in the postnatal period (15%).
- 2.2 Exposure to NO₂ (during the whole pregnancy, the second trimester and first year of life) was negatively related to lower respiratory tract infections at the age of four years, only when considering bronchitis. In the sensitivity analyses, this relationship was maintained in full-term children but not in small for gestational age children and for those whose mothers spent more than 15 hours a day at home during pregnancy. Exposure during the first trimester of pregnancy was positively related to pneumonia at the age of four years and it remained significant in all sensitivity analyses. Exposure during the second trimester was related to otitis in children whose mothers spent more than 15 hours a day at home during pregnancy. Exposure during the fourth year was positively related to persistent cough and allergic rhinitis when the population was restricted to children who were not small for gestational age and preterm children, respectively.
- 2.3 Some effect-modifier factors of the associations between prenatal NO₂ exposure and children's respiratory health were found, such as sex, social class, diet (fruit and vegetable intake at the age of four years), antioxidant status (vitamins D and E at the age of four years), family history of allergies, and tobacco exposure *in utero*. Additional studies are needed to confirm this effect modification.

7. FUTURAS LINEAS DE INVESTIGACIÓN

Establecer una relación causal entre la exposición a contaminación atmosférica y ciertos eventos de salud, en particular los respiratorios, resulta complejo por la amplia variedad de factores que pueden jugar un papel en esta relación (factores geográficos, duración y período de la exposición, tipos y mezclas de contaminantes (efecto cóctel), factores sociodemográficos, virus respiratorios, características genéticas, etcétera) (Guarnieri y Balmes, 2014). La presente tesis doctoral pone de manifiesto la dificultad en la obtención de medidas precisas y adecuadas de exposición a contaminación atmosférica, así como la dificultad en la estimación del efecto. Se requieren nuevos estudios adicionales que evalúen la relación entre la exposición a contaminación atmosférica y salud respiratoria en la infancia, que tengan en cuenta las siguientes consideraciones metodológicas.

En primer lugar, destacar la necesidad de considerar en los análisis de asociación un ajuste cuidado por otros factores que puedan estar jugando un papel en la relación exposición-salud (factores ambientales, i.e., exposición a tabaco, fuentes de contaminación interior (WHO, 2010), otras variables de estilos de vida y clase social (Abel, 2008; Brown et al., 1994; Havard et al., 2009; WHO, 2003) o individuales como pretérmino, bajo peso al nacer (Estarlich, 2017; Pedersen et al., 2013)). Se necesitan también estudios enfocados a conocer los mecanismos y las interacciones gen-ambiente que podrían contribuir a la remodelación de las vías aéreas y la aparición de asma (especialmente en niños no atópicos) (Guarnieri y Balmes, 2014; Vieira, 2015; WHO, 2013a).

En cuanto a la metodología de evaluación de la exposición, debido a la variabilidad diaria, estacional y espacial de los contaminantes atmosféricos, sería crucial que en los futuros estudios sobre efectos en salud se evaluaran la exposición personal y que, en la medida de lo posible, fueran acompañadas por la medida de biomarcadores de exposición en muestras biológicas. Estas medidas son las más fiables para determinar la exposición real a los contaminantes. En el caso de la evaluación de la exposición a

Exposición a contaminación atmosférica y salud respiratoria en la infancia

través de modelización de niveles como LUR o modelos de dispersión, sería muy conveniente que los estudios consideraran patrones tiempo-actividad para la asignación de la exposición y una mejor caracterización de la misma. Uno de los retos modernos en el ámbito de la evaluación de la exposición a contaminación atmosférica es el estudio de los contaminantes relacionados con el tráfico de manera conjunta. La pregunta clave sería como abordar en los estudios de epidemiología ambiental el hecho de que la gente esté expuesta a una mezcla compleja y dinámica de contaminantes. Actualmente se están desarrollando enfoques metodológicos multi-contaminante en los que se trata de hacer frente al reto de la evaluación de la exposición conjunta a contaminantes atmosféricos e indagar más profundamente en esta cuestión (Buckley and Farraj, 2015). Actualmente en el Proyecto INMA se están llevando a cabo nuevas medidas de la exposición a contaminación atmosférica: medición de la exposición personal a partículas ultrafinas y estimación de la exposición a PM a través de sensores satelitares.

En cuanto a la evaluación del asma y alergias en la infancia, sería importante estudiar estos problemas en edades más avanzadas y desde otras perspectivas metodológicas capaces de registrar su heterogeneidad, como el estudio de patrones de síntomas de forma longitudinal. El asma en la infancia puede darse en diferentes patrones de síntomas y comorbilidades (Antó et al., 2012a; Belgrave et al., 2014; Martinez et al., 1995; Panico et al., 2014; Ranciè, 2013; Savenije et al., 2011; Sbihi et al., 2016). Atendiendo a la cronicidad y a la edad de inicio del asma, en la cohorte de Tucson se han identificado 3 fenotipos (Martinez et al., 1995): 1) asma transitorio se inicia antes de los 3 años y desaparece entre los 6 y los 8 años; representa el 40-50% de todos los casos de asma y no es de origen alérgico; 2) asma persistente precoz: se inicia antes de los 3 años y persiste más allá de los 8 años; representa el 30% de los casos y puede ser de origen alérgico y no-alérgico; y 3) asma tardía: comienza entre los tres y seis años y suele persistir en la adolescencia. Un estudio de cohortes longitudinal encontró que los patrones de asma persistente se relacionaban con la exposición a contaminación atmosférica (un incremento del rango intercuartílico del NO₂ incrementaba el riesgo de estar en estos patrones un 40% en los asmáticos respecto a los no asmáticos (Sbihi et al., 2016)). Se necesitan más estudios acerca de los patrones de síntomas en niños asmáticos, su evolución y su relación con exposiciones ambientales modificables, con el fin de prevenir su aparición. En el Proyecto INMA,

gracias a la participación en el proyecto europeo MeDALL (Anto et al., 2017) se está iniciando una línea de investigación para la evaluación de los patrones y trayectorias de desarrollo pulmonar hasta la pubertad y de los patrones de síntomas relacionados con el asma y las alergias en la infancia (Ferrero et al., 2016). Por otra parte, se necesitan más estudios epidemiológicos acerca de medidas directas y objetivas de salud respiratoria y alergias (función pulmonar, inflamación bronquial y pruebas alérgicas).

Haciendo referencia más ampliamente a la hipótesis DoHAD o del origen fetal de las enfermedades, se necesitan más estudios que evalúen la exposición en períodos críticos de desarrollo como son la gestación y los primeros años de vida. El Proyecto INMA ha generado hasta la fecha una gran cantidad de información valiosa sobre el medio ambiente y la salud en la infancia. Además, ha participado en otros proyectos multicéntricos internacionales con valiosa información longitudinal (ESCAPE, HELIX, ENRIECO, CHICOS, y MeDALL) (Bousquet et al., 2013; Gehring et al., 2013; Vrijheid et al., 2014). En futuros estudios se podrá ampliar la evidencia científica sobre el origen fetal de las enfermedades respiratorias a partir de estudios en el marco de estos estudios de cohortes infantiles de base poblacional.

8. REFERENCIAS

- Abel, T.D. (2008). Skewed riskscales and environmental injustice: a case study of metropolitan St. Louis. *Environ. Manage.* *42*, 232–248. <https://doi.org/10.1007/s00267-008-9126-2>
- AEMET (2011). Atlas climático ibérico (Agencia Estatal de Meteorología. Ministerio de Medio Ambiente y Medio Rural y Marino) [Internet] Accedido: 28 de mayo de 2017. URL: <http://www.aemet.es/documentos/es/conocermas/publicaciones/Atlas-climatologico/Atlas.pdf>.
- Aguilera, I., Pedersen, M., Garcia-Esteban, R., Ballester, F., Basterrechea, M., Esplugues, A., Fernández-Somoano, A., Lertxundi, A., Tardón, A., and Sunyer, J. (2013). Early-life exposure to outdoor air pollution and respiratory health, ear infections, and eczema in infants from the INMA study. *Environ. Health Perspect.* *121*, 387–392. <https://doi.org/10.1289/ehp.1205281>
- Alcaraz, D., Paruelo, J., and Cabello, J. (2006). Identification of current ecosystem functional types in the Iberian Peninsula. *Glob. Ecol. Biogeogr.* *15*, 200–212. <https://doi.org/10.1111/j.1466-822x.2006.00215.x>
- Almqvist, C., Worm, M., Leynaert, B., and for the working group of GA2LEN WP 2.5 “Gender” (2008). Impact of gender on asthma in childhood and adolescence: a GA2LEN review. *Allergy* *63*, 47–57. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2007.01524.x>
- Antó, J.M., Bousquet, J., Akdis, M., Auffray, C., Keil, T., Momas, I., Postma, D.S., Valenta, R., Wickman, M., Cambon-Thomsen, A., et al. (2017). Mechanisms of the Development of Allergy (MeDALL): Introducing novel concepts in allergy phenotypes. *J. Allergy Clin. Immunol.* *139*, 388–399. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.12.940>
- Antó, J.M. (2012a). Recent advances in the epidemiologic investigation of risk factors for asthma: a review of the 2011 literature. *Curr. Allergy Asthma Rep.* *12*, 192–200. <https://doi.org/10.1007/s11882-012-0254-7>
- Antó, J.M., Pinart, M., Akdis, M., Auffray, C., Bachert, C., Basagaña, X., Carlsen, K.-H., Guerra, S., von Hertzen, L., Illi, S., et al. (2012b). Understanding the complexity of IgE-related phenotypes from childhood to young adulthood: a Mechanisms of the Development of Allergy (MeDALL) seminar. *J. Allergy Clin. Immunol.* *129*, 943–954.e4. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.01.047>
- Argimon, J. (2013). Parte IV. Interpretación de resultados: sesgos. In *Métodos de Investigación Clínica y Epidemiológica*, (Elsevier), p. 416.
- Arnedo-Peña, A., García-Marcos, L., Carvajal Urueña, I., Busquets Monge, R., Morales Suárez-Varela, M., Miner Canflanca, I., Batlles Garrido, J., Blanco Quirós, A., López-Silvarrey Varela, A., García Hernández, G., et al. (2009). [Air pollution and recent symptoms of asthma, allergic rhinitis, and atopic eczema in schoolchildren aged between 6 and 7 years]. *Arch. Bronconeumol.* *45*, 224–229. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2008.10.004>
- Asher, M.I., Montefort, S., Björkstén, B., Lai, C.K.W., Strachan, D.P., Weiland, S.K., Williams, H., and ISAAC Phase Three Study Group (2006). Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One

- and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet* 368, 733–743. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)69283-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)69283-0)
- Atkinson, W., Harris, J., Mills, P., Moffat, S., White, C., Lynch, O., Jones, M., Cullinan, P., and Newman Taylor, A.J. (1999). Domestic aeroallergen exposures among infants in an English town. *Eur. Respir. J.* 13, 583–589.
- ATSDR (2007). Toxicological profile: Benzene (Atlanta, Georgia: Agency for toxic substances and disease registry) [Internet] Accedido: 11 de enero de 2017. URL: <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp.asp?id=40&tid=14>
- Aurrekoetxea, J.J., Murcia, M., Rebagliato, M., Fernández-Somoano, A., Castilla, A.M., Guxens, M., López, M.J., Lertxundi, A., Espada, M., Tardón, A., et al. (2014). Factors associated with second-hand smoke exposure in non-smoking pregnant women in Spain: Self-reported exposure and urinary cotinine levels. *Sci. Total Environ.* 470-471, 1189–1196. <https://doi.org/doi.org/10.1016/j.scitotenv.2013.10.110>
- Aurrekoetxea, J.J., Murcia, M., Rebagliato, M., Guxens, M., Fernández-Somoano, A., López, M.J., Lertxundi, A., Castilla, A.M., Espada, M., Tardón, A., et al. (2016). Second-hand smoke exposure in 4-year-old children in Spain: Sources, associated factors and urinary cotinine. *Environ. Res.* 145, 116–125. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2015.11.028>
- Bacharier, L.B., Boner, A., Carlsen, K.-H., Eigenmann, P.A., Frischer, T., Götz, M., Helms, P.J., Hunt, J., Liu, A., Papadopoulos, N., et al. (2008). Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report. *Allergy* 63, 5–34. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2007.01586.x>
- Baker D, and Nieuwenhuijsen M (2008). *Environmental Epidemiology: Study methods and application* (Oxford University Press).
- Ballester, F., Llop, S., Querol, X., and Esplugues, A. (2014). [Trends in environmental risks in the context of the economic crisis. SESPAS report 2014]. *Gac. Sanit. SESPAS* 28 Suppl 1, 51–57.
- Ballester Díez, F., Valcárcel Rivera, Y., and Lacasaña Navarro, M. (2011). Capítulo 46. Epidemiología ambiental. En: *Manual de Epidemiología y Salud Pública para grados en ciencias de la salud*. (Barcelona: Ed. Médica Panamericana), pp. 229–234.
- Ballester Díez, F., Ferrero Sanchis, A., and Merelles Tormo, T. (2017). Capítulo 36. Medio Ambiente y Salud. En: *Manual de Epidemiología y Salud Pública para grados en ciencias de la salud* (En Prensa). (Barcelona: Ed. Médica Panamericana).
- Barker, D., Osmond, C., Golding, J., Kuh, D., and Wadsworth, M. (1989). Growth Inutero, Blood-Pressure in Childhood and Adult Life, and Mortality from Cardiovascular-Disease. *Br. Med. J.* 298, 564–567.
- Barone-Adesi, F., Dent, J.E., Dajnak, D., Beevers, S., Anderson, H.R., Kelly, F.J., Cook, D.G., and Whincup, P.H. (2015). Long-Term Exposure to Primary Traffic Pollutants and Lung Function in Children: Cross-Sectional Study and Meta-Analysis. *PloS One* 10, e0142565. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0142565>
- Begerow, J., Jermann, E., Keles, T., and Dunemann, L. (1999). Performance of two different types of passive samplers for the GC/ECD-FID determination of environmental VOC levels in air. *Fresenius J. Anal. Chem.* 363, 399–403.
- Belgrave, D.C.M., Granell, R., Simpson, A., Guiver, J., Bishop, C., Buchan, I., Henderson, A.J., and Custovic, A. (2014). Developmental profiles of eczema, wheeze, and rhinitis: two population-based birth cohort studies. *PLoS Med.* 11, e1001748. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001748>

- Bell, M.L., and Davis, D.L. (2001). Reassessment of the lethal London fog of 1952: novel indicators of acute and chronic consequences of acute exposure to air pollution. *Environ. Health Perspect.* *109*, 389–394.
- Bharadwaj, P., Zivin, J.G., Mullins, J.T., and Neidell, M. (2016). Early-Life Exposure to the Great Smog of 1952 and the Development of Asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* *194*, 1475–1482. <https://doi.org/10.1164/rccm.201603-0451OC>
- Bleda Hernández, M.J., and Tobías Garcés, A. (2002). Application of tobit regression models in modelling censored epidemiological variables. *Gac. Sanit.* *16*, 188–194. <https://doi.org/10.1590/S0213-91112002000200013>
- BOE (2003). Real Decreto 117/2003, de 31 de enero, sobre limitación de emisiones de compuestos orgánicos volátiles debidas al uso de disolventes en determinadas actividades [Internet] Accedido: 2 de marzo de 2017. URL: http://www.boe.es/diario_boe/txt.php?id=BOE-A-2003-2515
- BOE (2005). LEY 28/2005, de 26 de diciembre, de medidas sanitarias frente al tabaquismo y reguladora de la venta, el suministro, el consumo y la publicidad de los productos del tabaco [Internet] Accedido: 12 de mayo de 2017. URL: <https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-2005-21261>
- BOE (2010). Ley 42/2010, de 30 de diciembre, por la que se modifica la Ley 28/2005, de 26 de diciembre, de medidas sanitarias frente al tabaquismo y reguladora de la venta, el suministro, el consumo y la publicidad de los productos del tabaco [Internet] Accedido: 12 de mayo de 2017. URL: <https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-2010-20138>
- BOE (2011). Real Decreto 102/2011 de 28 de enero, relativo a la mejora de calidad del aire [Internet] Accedido: 6 de marzo de 2017. URL: <https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-2011-1645>
- Bousquet, J., Jacot, W., Yssel, H., Vignola, A.M., and Humbert, M. (2004). Epigenetic inheritance of fetal genes in allergic asthma. *Allergy* *59*, 138–147. <https://doi.org/10.1046/j.1398-9995.2003.00359.x>
- Bousquet, J., Anto, J.M., Akdis, M., Auffray, C., Keil, T., Momas, I., Postma, D.S., Valenta, R., Wickman, M., Cambon-Thomsen, A., et al. (2016). Paving the way of systems biology and precision medicine in allergic diseases: the MeDALL success story: Mechanisms of the Development of ALLergy; EU FP7-CP-IP; Project No: 261357; 2010-2015. *Allergy*. <https://doi.org/10.1111/all.12880>
- Bowatte, G., Lodge, C., Lowe, A.J., Erbas, B., Perret, J., Abramson, M.J., Matheson, M., and Dharmage, S.C. (2015). The influence of childhood traffic-related air pollution exposure on asthma, allergy and sensitization: a systematic review and a meta-analysis of birth cohort studies. *Allergy* *70*, 245–256. <https://doi.org/10.1111/all.12561>
- Brew, B.K., and Marks, G.B. (2012). Perinatal factors and respiratory health in children. *Clin. Exp. Allergy* *42*, 1621–1629. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2012.04056.x>
- Brown, S., Sim, M., Abramson, M., and Gray, C. (1994). Concentrations of Volatile Organic-Compounds in Indoor Air - a Review. *Indoor Air-Int. J. Indoor Air Qual. Clim.* *4*, 123–134.
- Buck, C., Llopis, A., Nájera, E., and Terris, M. (1988). El Desafío de la Epidemiología Problemas y Lecturas Seleccionadas (Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud) [Internet] Accedido: 8 de mayo de 2017. URL:http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=375%3A2008-the-challenge-epidemiology-issues-selected-readings&catid=511%3Ahealth-information-analysis&Itemid=1864&lang=es

- Buckley, B., and Farraj, A. (2015). Conceptual model for assessing criteria air pollutants in a multipollutant context: A modified adverse outcome pathway approach. *Toxicology* *335*, 85–94. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2015.07.007>
- Burri, P.H. (2011). Development and Growth of the Human Lung. In *Comprehensive Physiology*, (John Wiley & Sons, Inc.). URL:<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cphy.cp030101/abstract>
- Burte, E., Nadif, R., and Jacquemin, B. (2016). Susceptibility Factors Relevant for the Association Between Long-Term Air Pollution Exposure and Incident Asthma. *Curr. Environ. Health Rep* *3*, 23-39. <https://doi.org/10.1007/s40572-016-0084-1>
- Cakmak, S., Dales, E.D., Liu, L., Kauri, M.K., Lemieux, C.L., Hebbem, C., and Zhu, J. (2014). Residential exposure to volatile organic compounds and lung function: Results from a population-based cross-sectional survey. *Environ. Pollut.* *194*, 145–151. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2014.07.020>
- Carlsten, C., Dybuncio, A., Becker, A., Chan-Yeung, M., and Brauer, M. (2011a). Traffic-related air pollution and incident asthma in a high-risk birth cohort. *Occup. Environ. Med.* *68*, 291–295. <https://doi.org/10.1136/oem.2010.055152>
- Carlsten, C., Dybuncio, A., Becker, A., Chan-Yeung, M., and Brauer, M. (2011b). GSTP1 polymorphism modifies risk for incident asthma associated with nitrogen dioxide in a high-risk birth cohort. *Occup. Environ. Med.* *68*, 308–308. <https://doi.org/10.1136/oem.2010.063560>
- Chaix, B., Gustafsson, S., Jerrett, M., Kristersson, H., Lithman, T., Boalt, A., and Merlo, J. (2006). Children's exposure to nitrogen dioxide in Sweden: investigating environmental injustice in an egalitarian country. *J. Epidemiol. Community Health* *60*, 234–241. <https://doi.org/10.1136/jech.2005.038190>
- Comisión Europea (2003). EurLex Estrategia Europea de Medio Ambiente y Salud [Internet] Accedido: 2 de marzo de 2017. URL: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CELEX:52003DC0338:ES:HTML>
- Comisión Europea (2008). DIRECTIVA 2008/50/CE DEL PARLAMENTO EUROPEO Y DEL CONSEJO de 21 de mayo de 2008 relativa a la calidad del aire ambiente y a una atmósfera más limpia en Europa [Internet] Accedido: 6 de marzo de 2017. URL: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2008:152:0001:0044:Es:PDF>
- Custovic, A., Sonntag, H.-J., Buchan, I.E., Belgrave, D., Simpson, A., and Prospero, M.C.F. (2015). Evolution pathways of IgE responses to grass and mite allergens throughout childhood. *J. Allergy Clin. Immunol* *136*, 1645-1652.e8. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.03.041>
- D'Andrea, M.A., and Reddy, G.K. (2016). Illness Symptoms Experienced by Children Exposed to Benzene After a Flaring Incident at the BP Refinery Facility in Texas City. *Clin. Pediatr. (Phila.)* *55*, 1143–1151. <https://doi.org/10.1177/0009922816641463>
- Deguen, S., and Zmirou-Navier, D. (2010). Social inequalities resulting from health risks related to ambient air quality--A European review. *Eur. J. Public Health* *20*, 27–35. <https://doi.org/10.1093/eurpub/ckp220>
- Delfino, R.J., Gong, H., Linn, W.S., Hu, Y., and Pellizzari, E.D. (2003). Respiratory symptoms and peak expiratory flow in children with asthma in relation to volatile organic compounds in exhaled breath and ambient air. *J. Expo. Sci. Environ. Epidemiol.* *13*, 348–363. <https://doi.org/10.1038/sj.jea.7500287>
- Deng, Q., Lu, C., Yu, Y., Li, Y., Sundell, J., and Norbäck, D. (2016). Early life exposure to traffic-related air pollution and allergic rhinitis in preschool children. *Respiratory Medicine* *121*, 67–73. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2016.10.016>

- DerSimonian, R., and Laird, N. (1986). Meta-analysis in clinical trials. *Control. Clin. Trials* *7*, 177–188.
- DeVita, D., White, M., Zhao, X., Kaidarova, Z., and Murphy, E. (2009). Determinants of subject visit participation in a prospective cohort study of HTLV infection. *BMC Med. Res. Methodol.* *9*, 9–19. <https://doi.org/10.1186/1471-2288-9-19>
- Dharmage, S.C., Lowe, A.J., Matheson, M.C., Burgess, J.A., Allen, K.J., and Abramson, M.J. (2014). Atopic dermatitis and the atopic march revisited. *Allergy* *69*, 17–27. <https://doi.org/10.1111/all.12268>
- Dietert, R.R. (2009). Developmental immunotoxicology: focus on health risks. *Chem. Res. Toxicol.* *22*, 17–23. <https://doi.org/10.1021/tx800198m>
- Dietert, R.R., Etzel, R.A., Chen, D., Halonen, M., Holladay, S.D., Jarabek, A.M., Landreth, K., Peden, D.B., Pinkerton, K., Smialowicz, R.J., et al. (2000). Workshop to identify critical windows of exposure for children's health: immune and respiratory systems work group summary. *Environ. Health Perspect.* *108 Suppl 3*, 483–490.
- Diez, U., Kroessner, T., Rehwagen, M., Richter, M., Wetzig, H., Schulz, R., Borte, M., Metzner, G., Krumbiegel, P., and Herbarth, O. (2000). Effects of indoor painting and smoking on airway symptoms in atopy risk children in the first year of life results of the LARS-study. Leipzig Allergy High-Risk Children Study. *Int.J.Hyg. Environ. Health.* *203*, 23–28. [https://doi.org/10.1078/S1438-4639\(04\)70004-8](https://doi.org/10.1078/S1438-4639(04)70004-8)
- Diez, U., Rehwagen, M., Rolle-Kampczyk, U., Wetzig, H., Schulz, R., Richter, M., Lehmann, I., Borte, M., and Herbarth, O. (2003). Redecoration of apartments promotes obstructive bronchitis in atopy risk infants - Results of the LARS study. *Int. J. Hyg. Environ. Health* *206*, 173–179. <https://doi.org/10.1078/1438-4639-00218>
- Domingo-Salvany, A., Regidor, E., Alonso, J., and Álvarez-Dardet, C. (2000). [Proposal for a social class measure. Working Group of the Spanish Society of Epidemiology and the Spanish Society of Family and Community Medicine]. *Aten. Primaria* *25*, 350–363.
- Duijts, L. (2012). Fetal and infant origins of asthma. *Eur. J. Epidemiol.* *27*, 5–14. <https://doi.org/10.1007/s10654-012-9657-y>
- EEA (2015). AirBase - The European air quality database [Internet] Accedido: 8 de mayo de 2017. URL: <http://www.eea.europa.eu/data-and-maps/data/airbase-the-european-air-quality-database-7>
- EEA (2016). Air quality in Europe — 2016 report (Oficina de publicaciones de la Unión Europea, Luxemburgo: European Environment Agency). [Internet] Accedido: 8 de mayo de 2017. URL: <http://www.eea.europa.eu/publications/air-quality-in-europe-2016#tab-figures-used>
- Emenius, G., Svartengren, M., Korsgaard, J., Nordvall, L., Pershagen, G., and Wickman, M. (2004). Indoor exposures and recurrent wheezing in infants: a study in the BAMSE cohort. *Acta Paediatr.* *93*, 899–905. <https://doi.org/10.1080/08035250410025582>
- ERS (2013a). Paediatric respiratory medicin. En: European Lung White Book [Internet]. Accedido: 6 marzo de 2017. URL: <http://www.erswhitebook.org/chapters/paediatric-respiratory-medicin>
- ERS (2013b). Acute lower respiratory infections. En: European Lung White Book [Internet] Accedido: 10 mayo de 2017. URL: <http://www.erswhitebook.org/chapters/acute-lower-respiratory-infections/>
- Esplugues, A., Fernández-Patier, R., Aguilera, I., Iñiguez, C., García Dos Santos, S., Aguirre Alfaro, A., Lacasaña, M., Estarlich, M., Grimalt, J., Fernández, M., Sala, M., Tardón, A., Maties, T., Martínez, M.D., Ribas-Fitó, N., Sunyer, J., and Ballester, F. (2007). [Air pollutant exposure

- during pregnancy and fetal and early childhood development. Research protocol of the INMA (Childhood and Environment Project) *Gac. Sanit.* *21*, 162–171.
- Esplugues, A., Ballester, F., Estarlich, M., Llop, S., Fuentes-Leonarte, V., Mantilla, E., and Iñiguez, C. (2010a). Indoor and outdoor air concentrations of BTEX and determinants in a cohort of one-year old children in Valencia, Spain. *Sci. Total Environ.* *409*, 63–69. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2010.09.039>
- Esplugues, A., Ballester, F., Estarlich, M., Llop, S., Fuentes, V., Mantilla, E., and Iñiguez, C. (2010b). Indoor and outdoor concentrations and determinants of NO₂ in a cohort of 1-year-old children in Valencia, Spain. *Indoor Air* *20*, 213–223. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0668.2010.00646.x>
- Esplugues, A., Ballester, F., Estarlich, M., Llop, S., Fuentes-Leonarte, V., Mantilla, E., Vioque, J., and Iñiguez, C. (2011). Outdoor, but not indoor, nitrogen dioxide exposure is associated with persistent cough during the first year of life. *Sci. Total Environ.* *409*, 4667–4673. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2011.08.007>
- Estarlich, M. (2017). Evaluación de la exposición a contaminación atmosférica durante el embarazo y su relación con la antropometría al nacimiento y prematuridad. Universidad Miguel Hernández de Elche. Tesis doctoral. URL: <https://www.educacion.gob.es/teseo/mostrarRef.do?ref=1375719>
- Estarlich, M., Ballester, F., Aguilera, I., Fernández-Somoano, A., Lertxundi, A., Llop, S., Freire, C., Tardón, A., Basterrechea, M., Sunyer, J., et al. (2011). Residential Exposure to Outdoor Air Pollution during Pregnancy and Anthropometric Measures at Birth in a Multicenter Cohort in Spain. *Environ. Health Perspect.* *119*, 1333–1338. <https://doi.org/10.1289/ehp.1002918>
- Favarato, G., Anderson, H.R., Atkinson, R., Fuller, G., Mills, I., and Walton, H. (2014). Traffic-related pollution and asthma prevalence in children. Quantification of associations with nitrogen dioxide. *Air Qual. Atmosphere Health* *7*, 459–466. <https://doi.org/10.1007/s11869-014-0265-8>
- Ferrero, A., Iñiguez, C., Esplugues, A., Estarlich, M., and Ballester, F. (2014). Benzene Exposure and Respiratory Health in Children: A Systematic Review of Epidemiologic Evidences. *J Pollut Eff Cont* *2*, 114. <https://doi.org/10.4172/2375-4397.1000114>
- Ferrero, A., Rancièrè, F., Ballester, F., Iñiguez, C., Estarlich, M., Esplugues, A., Murcia, M., and Momas, I. (2016). Patterns in respiratory symptoms up to 7 years old in children from a Spanish birth cohort. (Roma, Italia: 28th ISEE Congress), pp. P2–272.
- Fríguls, B., García-Algar, O., Puig, C., Figueroa, C., Sunyer, J., and Vall, O. (2009). [Perinatal exposure to tobacco and respiratory and allergy symptoms in first years of life]. *Arch. Bronconeumol.* *45*, 585–590. <https://doi.org/10.4172/2375-4397.1000114>
- Friis, R.H. (2012). Chapter 2: Environmental Epidemiology. In *Essentials of Environmental Health*, (Sudbury, MA (USA): Jones & Bartlett Publishers), pp. 27–47 (442 pp).
- Fuentes-Leonarte, V., Tenias, J.M., and Ballester, F. (2009). Levels of pollutants in indoor air and respiratory health in preschool children: a systematic review. *Pediatr.Pulmonol.* *44*, 231–243. <https://doi.org/10.1002/ppul.20965>
- Fuentes-Leonarte, V., Estarlich, M., Ballester, F., Murcia, M., Esplugues, A., Aurrekoetxea, J.J., Basterrechea, M., Fernández-Somoano, A., Morales, E., Gascón, M., et al. (2015). Pre- and postnatal exposure to tobacco smoke and respiratory outcomes during the first year. *Indoor Air* *25*, 4–12. <https://doi.org/10.1111/ina.12128>
- GBD 2015 Child Mortality Collaborators (2016). Global, regional, national, and selected subnational levels of stillbirths, neonatal, infant, and under-5 mortality, 1980–2015: a systematic analysis for

- the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Lond. Engl.* *388*, 1725–1774. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31575-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31575-6)
- Gehring, U., Gruzieva, O., Agius, R.M., Beelen, R., Custovic, A., Cyrys, J., Eeftens, M., Flexeder, C., Fuertes, E., Heinrich, J., et al. (2013). Air pollution exposure and lung function in children: the ESCAPE project. *Environ. Health Perspect.* *121*, 1357–1364. <https://doi.org/10.1289/ehp.1306770>
- Gilliland, F., Avol, E.L., McConnell, R., Berhane, K.T., Gauderman, W.J., Lurmann, F.W., Urman, R., Chang, R., Rappaport, E.B., and Howland, S. (2017). The Effects of Policy-Driven Air Quality Improvements on Children’s Respiratory Health (Boston, Massachusetts: Health Effects Institute) [Internet] Accedido: el 6 marzo de 2017. URL: <https://www.healtheffects.org/publication/effects-policy-driven-air-quality-improvements-childrens-respiratory-health>
- Godoi, R.H.M., Godoi, A.F.L., Gonçalves Junior, S.J., Paralovo, S.L., Borillo, G.C., Gonçalves Gregório Barbosa, C., Arantes, M.G., Charello, R.C., Rosário Filho, N.A., Grassi, M.T., et al. (2013). Healthy environment - indoor air quality of Brazilian elementary schools nearby petrochemical industry. *Sci. Total Environ.* *463-464C*, 639–646. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2013.06.043>
- Gordian, M.E., Stewart, A.W., and Morris, S.S. (2010). Evaporative gasoline emissions and asthma symptoms. *Int. J. Environ. Res. Public Health* *7*, 3051–3062. <https://doi.org/10.3390/ijerph7083051>
- Gortner, L., Shen, J., and Tutdibi, E. (2013). Sexual Dimorphism of Neonatal Lung Development. *Klin Padiatr* *223*, 64–69. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1333758>
- Gray, D., Willemsse, L., Visagie, A., Czövek, D., Nduru, P., Vanker, A., Stein, D.J., Koen, N., Sly, P.D., Hantos, Z., et al. (2016). Determinants of early-life lung function in African infants. *Thorax* *0*, 1–6. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2015-207401>
- Gref, A., Rautiainen, S., Gruzieva, O., Håkansson, N., Kull, I., Pershagen, G., Wickman, M., Wolk, A., Melén, E., and Bergström, A. (2017). Dietary total antioxidant capacity in early school age and subsequent allergic disease. *Clin. Exp. Allergy J. Br. Soc. Allergy Clin. Immunol.* Publicado en red. <https://doi.org/10.1111/cea.12911>
- Grieger, J.A., Clifton, V.L., Tuck, A.R., Wooldridge, A.L., Robertson, S.A., and Gatford, K.L. (2016). In utero Programming of Allergic Susceptibility. *Int. Arch. Allergy Immunol.* *169*, 80–92. <https://doi.org/10.1159/000443961>
- Guarnieri, M., and Balmes, J.R. (2014). Outdoor air pollution and asthma. *Lancet Lond. Engl.* *383*, 1581–1592. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60617-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60617-6)
- Guo, H., Kwok, N.H., Cheng, H.R., Lee, S.C., Hung, W.T., and Li, Y.S. (2009). Formaldehyde and volatile organic compounds in Hong Kong homes: concentrations and impact factors. *Indoor Air* *19*, 206–217. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0668.2008.00580.x>
- Guxens, M., Ballester, F., Espada, M., Fernández, M.F., Grimalt, J.O., Ibarluzea, J., Olea, N., Rebagliato, M., Tardón, A., Torrent, M., et al. (2012). Cohort Profile: the INMA--Infancia y Medio Ambiente--(Environment and Childhood) Project. *Int. J. Epidemiol.* *41*, 930–940. <https://doi.org/10.1093/ije/dyr054>
- Harding, R., and Maritz, G. (2012). Maternal and fetal origins of lung disease in adulthood. *Semin. Fetal. Neonatal Med.* *17*, 67–72. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2012.01.005>
- Hastie, T.J., and Tibshirani, R.J. (1990). *Generalized Additive Models* (Chapman and Hall/CRC Press).

- HEI (2010). Traffic-Related Air Pollution: A Critical Review of the Literature on Emissions, Exposure, and Health Effects (Health Effects Institute). [Internet] Accedido: 23 de enero de 2017. URL: <https://www.healtheffects.org/publication/traffic-related-air-pollution-critical-review-literature-emissions-exposure-and-health>
- Heinrich, J. (2011). Influence of indoor factors in dwellings on the development of childhood asthma. *Int. J. Hyg. Environ. Health* 214, 1–25. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2010.08.009>
- Higgins, J.P.T., Thompson, S.G., Deeks, J.J., and Altman, D.G. (2003). Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 327, 557–560. <https://doi.org/10.1136/bmj.327.7414.557>
- Hirsch, T., Weiland, S.K., von Mutius, E., Safeca, A.F., Gräfe, H., Csaplovics, E., Duhme, H., Keil, U., and Leupold, W. (1999). Inner city air pollution and respiratory health and atopy in children. *Eur. Respir. J.* 14, 669–677.
- Holgate, S.T., Samet, J.M., Koren, H., and Maynard, R.L. (1999). *Air pollution and Health* (San Diego, California, USA: Academic Press).
- HSDB. (2011). Hazardous Substances Data Bank. Nitrogen dioxide. CASRN: 10105-44-0. Substance number in HSDB 718 [Internet] Accedido: 6 de marzo de 2017. URL: <https://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search2/f?./temp/~mRovjZ:1>
- HSDB. (2014). Hazardous Substances Data Bank. Benzene. CASRN: 71-43-2. Substance number in HSDB 35. [Internet] Accedido: 6 de marzo de 2017. URL: <https://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search2/f?./temp/~2Djkbn:1>
- Hsu, H.-H., Chui, Y.-H. and Coull, B. (2015). Prenatal particulate air pollution and asthma onset in urban children: identifying sensitive windows and sex differences. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 1, 150715082344002. <https://doi.org/doi:10.1164/rccm.201504-0658OC>
- Hulin, M., Caillaud, D., and Annesi-Maesano, I. (2010). Indoor air pollution and childhood asthma: variations between urban and rural areas. *Indoor Air* 20, 502–514. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0668.2010.00673.x>
- Hwang, G., Yoon, C., and Choi, J. (2011). A Case-Control Study: Exposure Assessment of VOCs and Formaldehyde for Asthma in Children. *Aerosol Air Qual. Res.* 11, 908–914. <https://doi.org/10.4209/aaqr.2011.05.0072>
- IARC (2012). A Review of Human Carcinogens: Chemical Agents and Related Occupations. IARC Monogr. Eval. Carcinog. Risks Hum. World Health Organ. Int. Agency Res. Cancer 100F, 249–294. [Internet] Accedido: 18 de noviembre de 2013. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK304416/>
- IARC (2016). Outdoor air pollution (Lyon, France) [Internet] Accedido: 12 de mayo de 2017. URL: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol109/index.php>
- Iñiguez, C., Ballester, F., Estarlich, M., Llop, S., Fernandez-Patier, R., Aguirre-Alfaro, A., and Esplugues, A. (2009). Estimation of personal NO₂ exposure in a cohort of pregnant women. *Sci. Total Environ.* 407, 6093–6099. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2009.08.006>
- Iñiguez, C., Esplugues, A., Sunyer, J., Basterrechea, M., Fernández-Somoano, A., Costa, O., Estarlich, M., Aguilera, I., Lertxundi, A., Tardón, A., et al. (2016). Prenatal Exposure to NO₂ and Ultrasound Measures of Fetal Growth in the Spanish INMA Cohort. *Environ. Health Perspect.* 124, 235–242. <https://doi.org/10.1289/ehp.1409423>
- ISTAS RiseTox - Ficha e identificación de sustancias: Benceno. [Internet] Accedido: 2 de marzo de 2017. URL: http://www.istas.net/risctox/dn_risctox_ficha_sustancia.asp?id_sustancia=956772

- Jaakkola, J.J.K., Parise, H., Kislitsin, V., Lebedeva, N.I., and Spengler, J.D. (2004). Asthma, wheezing, and allergies in Russian schoolchildren in relation to new surface materials in the home. *Am. J. Public Health* *94*, 560–562. <https://doi.org/10.2105/AJPH.94.4.560>
- Jackson, S., Mathews, K.H., Pulanic, D., Falconer, R., Rudan, I., Campbell, H., and Nair, H. (2013). Risk factors for severe acute lower respiratory infections in children: a systematic review and meta-analysis. *Croat. Med. J.* *54*, 110–121. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3641871/pdf/CroatMedJ_54_0110.pdf#page=2&zoo m=auto,0,699
- Jáuregui, I., Zubeldía, J.M., Baeza, M.L., and Senent, C.J. (2012). El libro de las enfermedades alérgicas (Bilbao: Fundación BBVA). [Internet] Accedido: 11 de mayo de 2017. URL: <http://www.alergiafbvva.es/el-tratamiento-de-las-enfermedades-alergicas/>
- Jerrett, M. (2009). Global geographies of injustice in traffic-related air pollution exposure. *Epidemiol. Camb. Mass* *20*, 231–233. <https://doi.org/10.1097/EDE.0b013e31819776a1>
- Ji, H., Myers, J., Brandt, E., Brokamp, C., Ryan, P.H., and Khurana Hershey, G. (2016). Air pollution, epigenetics and asthma. *Allergy Asthma Clin. Immunol.* *51*, 1–14. <https://doi.org/10.1186/s13223-016-0159-4>
- Juniper, E.F., Gruffydd-Jones, K., Ward, S., and Svensson, K. (2010). Asthma Control Questionnaire in children: validation, measurement properties, interpretation. *Eur. Respir. J.* *36*, 1410–1416. <https://doi.org/10.1183/09031936.00117509>
- Kajekar, R. (2007). Environmental factors and developmental outcomes in the lung. *Pharmacol. Ther.* *114*, 129–145. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2007.01.011>
- Khalequzzaman, M., Kamijima, M., Sakai, K., Chowdhury, N.A., Hamajima, N., and Nakajima, T. (2007). Indoor air pollution and its impact on children under five years old in Bangladesh. *Indoor Air* *17*, 297–304. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0668.2007.00477.x>
- Khalequzzaman, M., Kamijima, M., Sakai, K., Hoque, B.A., and Nakajima, T. (2010). Indoor air pollution and the health of children in biomass- and fossil-fuel users of Bangladesh: situation in two different seasons. *Environ. Health Prev. Med.* *15*, 236–243. <https://doi.org/10.1007/s12199-009-0133-6>
- Kim, Y.M., Harrad, S., and Harrison, R.M. (2002). Levels and sources of personal inhalation exposure to volatile organic compounds. *Environ. Sci. Technol.* *36*, 5405–5410. <https://doi.org/>
- Komarow, H.D., Myles, I.A., Uzzaman, A., and Metcalfe, D.D. (2011). Impulse oscillometry in the evaluation of diseases of the airways in children. *Ann. Allergy Asthma Immunol. Off. Publ. Am. Coll. Allergy Asthma Immunol.* *106*, 191–199. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2010.11.011>
- Kotzias, D., Geiss, O., and Tirendi, S. (2005). [Evaluation of total exposure to benzene and formaldehyde in the European countries]. *Epidemiol. Prev.* *29*, 17–21.
- Landrigan, P.J., Kimmel, C.A., Correa, A., and Eskenazi, B. (2004). Children's health and the environment: public health issues and challenges for risk assessment. *Environ. Health Perspect.* *112*, 257–265.
- Lehmann, I., Rehwagen, M., Diez, U., Seiffart, A., Rolle-Kampczyk, U., Richter, M., Wetzig, H., Borte, M., and Herbarth, O. (2001). Enhanced in vivo IgE production and T cell polarization toward the type 2 phenotype in association with indoor exposure to VOC: results of the LARS study. *Int. J. Hyg. Environ. Health* *204*, 211–221. <https://doi.org/10.1078/1438-4639-00100>
- Levin, K.A. (2006). Study design III: Cross-sectional studies. *Evid. Based Dent.* *7*, 24–25. <https://doi.org/10.1038/sj.ebd.6400407>

- Li, M.-H., Fan, L.-C., Mao, B., Yang, J.-W., Choi, A.M.K., Cao, W.-J., and Xu, J.-F. (2016). Short term exposure to ambient fine particulate matter (PM_{2.5}) increases hospitalizations and mortality of chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review and meta-analysis. *Chest* *149*, 447-458. <https://doi.org/10.1378/chest.15-0513>
- Lim, S.S., Vos, T., Flaxman, A.D., Danaei, G., Shibuya, K., Adair-Rohani, H., AlMazroa, M.A., Amann, M., Anderson, H.R., Andrews, K.G., et al. (2012). A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet* *380*, 2224–2260. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61766-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61766-8)
- Lin, W., Brunekreef, B., and Gehring, U. (2013). Meta-analysis of the effects of indoor nitrogen dioxide and gas cooking on asthma and wheeze in children. *Int. J. Epidemiol.* *42*, 1724–1737. <https://doi.org/10.1016/10.1093/ije/dyt150>
- Liu, W., Huang, C., Hu, Y., Fu, Q., Zou, Z., Sun, C., et al. (2016). Associations of gestational and early life exposures to ambient air pollution with childhood respiratory diseases in Shanghai, China: A retrospective cohort study. *Environment International*, *92-93*, 284–293. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2016.04.019>
- Llop, S., Ballester, F., Aguilera, I., Estarlich, M., Fernández-Patier, R., Sunyer, J., et al. (2010). Outdoor, indoor and personal distribution of BTEX in pregnant women from two areas in Spain – Preliminary results from the INMA project. *Atmospheric Pollution Research*, *1*, 147–154. <https://doi.org/10.5094/APR.2010.019>
- Lopez-Espinosa, M.-J., Murcia, M., Iñiguez, C., Vizcaino, E., Costa, O., Fernández-Somoano, A., Basterrechea, M., Lertxundi, A., Guxens, M., Gascon, M., et al. (2016). Organochlorine Compounds and Ultrasound Measurements of Fetal Growth in the INMA Cohort (Spain). *Environ. Health Perspect.* *124*, 157–163. <https://doi.org/10.1289/ehp.1408907>
- López-Silvarrey, A., and Korta, J. (2012). El asma en la infancia y adolescencia (Bilbao: Fundación BBVA). [Internet] Accedido: 2 de marzo de 2017. URL: http://www.fbbva.es/TLFU/mult/ASMA_INTERACTIVO.pdf
- Louis, G.B.; Inter-Organization Programme for the Sound Management of Chemicals; World Health Organization Dept of Protection of the Human Environment (2006). Principles for evaluating health risks in children associated with exposure to chemicals [Internet] Accedido: 9 de mayo de 2017. URL: <http://www.who.int/iris/handle/10665/43604>
- Lubin, J.H., Colt, J.S., Camann, D., Davis, S., Cerhan, J.R., Severson, R.K., Bernstein, L., and Hartge, P. (2004). Epidemiologic evaluation of measurement data in the presence of detection limits. *Environ. Health Perspect.* *112*, 1691–1696.
- Macedo, M., and Mateos, S. (2009). Infecciones respiratorias, temas de bacteriología y virología médica (Montevideo, Uruguay: Universidad de la República de Uruguay. Facultad de Medicina). [Internet] Accedido: 10 de mayo de 2017. URL: <http://www.higiene.edu.uy/cefa/2008/Infeccionesrespiratorias.pdf>
- Macintyre, E.A., Gehring, U., Mölter, A., Fuertes, E., Klümper, C., Krämer, U., Quass, U., Hoffmann, B., Gascon, M., Brunekreef, B., et al. (2013). Air Pollution and Respiratory Infections during Early Childhood: An Analysis of 10 European Birth Cohorts within the ESCAPE Project. *Environ. Health Perspect.* *122*, 107–113. <https://doi.org/10.1289/ehp.1306755>
- MacIntyre, E.A., Brauer, M., Melén, E., Bauer, C.P., Bauer, M., Berdel, D., Bergström, A., Brunekreef, B., Chan-Yeung, M., Klümper, C., et al. (2014). GSTP1 and TNF Gene variants and associations between air pollution and incident childhood asthma: the traffic, asthma and

- genetics (TAG) study. *Environ. Health Perspect.* *122*, 418–424. <https://doi.org/10.1289/ehp.1307459>
- De Marco, R., Marcon, A., Rava, M., Cazzoletti, L., Pironi, V., Silocchi, C., and Ricci, P. (2010). Proximity to chipboard industries increases the risk of respiratory and irritation symptoms in children The Viadana study. *Sci. Total Environ.* *408*, 511–517. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2009.10.024>
- Martinez, F.D., Wright, A.L., Taussig, L.M., Holberg, C.J., Halonen, M., and Morgan, W.J. (1995). Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. *N. Engl. J. Med.* *332*, 133–138. <https://doi.org/10.1056/NEJM199501193320301>
- Martínez, C., Fu, M., Martínez-Sánchez, J.M., Antón, L., Fernández, P., Ballbè, M., Andrés, A., Riccobene, A., Sureda, X., Gallart, A., et al. (2014). Impact of a long-term tobacco-free policy at a comprehensive cancer center: a series of cross-sectional surveys. *BMC Public Health* *14*, 1228. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-14-1228>
- Mascelloni, M., Delgado-Saborit, J.M., Hodges, N.J., and Harrison, R.M. (2015). Study of gaseous benzene effects upon A549 lung epithelial cells using a novel exposure system. *Toxicol. Lett.* *237*, 38–45. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2015.05.015>
- Mata Fernández, C., Fernández-Benítez, M., Pérez Miranda, M., and Guillén Grima, F. (2005). Validation of the Spanish version of the Phase III ISAAC questionnaire on asthma. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* *15*, 201–210.
- Mendell, M.J. (2007). Indoor residential chemical emissions as risk factors for respiratory and allergic effects in children: a review. *Indoor Air* *17*, 259–277. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0668.2007.00478.x>
- Miller, L., Xu, X., Grgicak-Mannion, A., Brook, J., and Wheeler, A. (2012). Multi-season, multi-year concentrations and correlations amongst the BTEX group of VOCs in an urbanized industrial city. *Atmos. Environ.* *61*, 305–315. <https://doi.org/10.1016/j.atmosenv.2012.07.041>
- Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., Altman, D.G., and Group, T.P. (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLOS Med* *6*, e1000097. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000097>
- Moher, D., Shamseer, L., Mike, C., Gherzi, D., Liberati, A., Petticrew, M., Shekelle, P., Stewart, L.A., and Group, T.P. (2015). Preferred Reporting Items for systematic reviews and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 Statement. *Syst. Rev.* *4*, 1. URL: <http://www.systematicreviewsjournal.com/content/4/1/1>
- Moraes, A.C.L. de, Ignotti, E., Netto, P.A., Jacobson, L. da S.V., Castro, H., and Hacon, S. de S. (2010). Wheezing in children and adolescents living next to a petrochemical plant in Rio Grande do Norte, Brazil. *J. Pediatr. (Rio J.)* *86*, 337–344. <https://doi.org/10.2223/JPED.2020>
- Morales, E., Romieu, I., Guerra, S., Ballester, F., Rebagliato, M., Vioque, J., Tardón, A., Rodriguez Delhi, C., Arranz, L., Torrent, M., et al. (2012). Maternal vitamin D status in pregnancy and risk of lower respiratory tract infections, wheezing, and asthma in offspring. *Epidemiol. Camb. Mass* *23*, 64–71. <https://doi.org/10.1097/EDE.0b013e31823a44d3>
- Morales, E., Garcia-Esteban, R., de la Cruz, O.A., Basterrechea, M., Lertxundi, A., de Dicastillo, M.D.M.L., Zabaleta, C., and Sunyer, J. (2015). Intrauterine and early postnatal exposure to outdoor air pollution and lung function at preschool age. *Thorax* *70*, 64–73. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2014-205413>

- Moya, J., Bearer, C.F., and Etzel, R.A. (2004). Children's behavior and physiology and how it affects exposure to environmental contaminants. *Pediatrics* *113*, 996–1006.
- Newnham, J.P. (2007). The developmental origins of health and disease (DOHaD) - why it is so important to those who work in fetal medicine. *Ultrasound Obstet Gynecol* *29*, 121–123. <https://doi.org/10.1002/uog.3938>
- Nicolai, T., Carr, D., Weiland, S.K., Duhme, H., von Ehrenstein, O., Wagner, C., and von Mutius, E. (2003). Urban traffic and pollutant exposure related to respiratory outcomes and atopy in a large sample of children. *Eur. Respir. J.* *21*, 956–963.
- Nieuwenhuijsen, M., and Brunekreef, B. (2008). Chapter 3. Environmental exposure assessment. In *Environmental Epidemiology. Study Methods and Applications.*, (United States: Oxford University Press Inc., New York), pp. 171–225.
- Nieuwenhuijsen, M.J. (2003). Chapter 5. Personal exposure monitoring. En: *Exposure Assessment in Occupational and Environmental Epidemiology*. In *Exposure Assessment in Occupational and Environmental Epidemiology*, M.J. Nieuwenhuijsen, ed. (Oxford University Press), pp. 71–84.
- Noy, P. (2010). Freiburg, una gran trayectoria de movilidad sostenible, saludable y segura. Semana de la movilidad sostenible y segura. DGT, Madrid, 21 de Septiembre de 2010. [Internet] Accedido: 8 de mayo de 2017. URL: http://www.mapama.gob.es/es/calidad-y-evaluacion-ambiental/temas/medio-ambiente-urbano/210910_Pau_Noy_tcm7-3529.pdf
- Pañella, P., Casas, M., Donaire-Gonzalez, D., Garcia-Esteban, R., Robinson, O., Valentín, A., Gulliver, J., Momas, I., Nieuwenhuijsen, M., Vrijheid, M., et al. (2017). Ultrafine particles and black carbon personal exposures in asthmatic and non-asthmatic children at school age. *Indoor Air*. <https://doi.org/10.1111/ina.12382>
- Paneth, N., and Susser, M. (1995). Early origin of coronary heart disease (the “Barker hypothesis”). *BMJ* *310*, 411–412.
- Panico, L., Stuart, B., Bartley, M., and Kelly, Y. (2014). Asthma trajectories in early childhood: identifying modifiable factors. *PloS One* *9*, e111922. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0111922>
- Pariselli, F., Sacco, M.G., Ponti, J., and Rembges, D. (2009). Effects of toluene and benzene air mixtures on human lung cells (A549). *Exp. Toxicol. Pathol. Off. J. Ges. Für Toxikol. Pathol.* *61*, 381–386. <https://doi.org/10.1016/j.etp.2008.10.004>
- Pawankar, R., Holgate, S.T., Canonica, G.W., Lockey, R.F., and Blaiss, M.S. (2013). *White Book on Allergy* (World Allergy Organization). [Internet] Accedido: 12 de mayo de 2017. URL: <http://www.worldallergy.org/wao-white-book-on-allergy>
- Pedersen, M., Giorgis-Allemand, L., Bernard, C., Aguilera, I., Andersen, A.-M.N., Ballester, F., Beelen, R.M.J., Chatzi, L., Cirach, M., Danileviciute, A., et al. (2013). Ambient air pollution and low birthweight: a European cohort study (ESCAPE). *Lancet Respir. Med.* *1*, 695–704. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(13\)70192-9](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(13)70192-9)
- Penard-Morand, C., Raheison, C., Charpin, D., Kopferschmitt, C., Lavaud, F., Caillaud, D., and Annesi-Maesano, I. (2010). Long-term exposure to close-proximity air pollution and asthma and allergies in urban children. *Eur. Respir. J.* *36*, 33–40. <https://doi.org/10.1183/09031936.00116109>
- Perez, L., Declercq, C., Iñiguez, C., Aguilera, I., Badaloni, C., Ballester, F., Bouland, C., Chanel, O., Cirarda, F.B., Forastiere, F., et al. (2013). Chronic burden of near-roadway traffic pollution in 10 European cities (APHEKOM network). *Eur. Respir. J.* *42*, 594–605. <https://doi.org/10.1183/09031936.00031112>

- Pijnenburg, M.W., Baraldi, E., Brand, P.L.P., Carlsen, K.-H., Eber, E., Frischer, T., Hedlin, G., Kulkarni, N., Lex, C., Mäkelä, M.J., et al. (2015). Monitoring asthma in children. *Eur. Respir. J.* *45*, 906–925. <https://doi.org/10.1183/09031936.00088814>
- Pinart, M., Benet, M., Annesi-Maesano, I., von Berg, A., Berdel, D., Carlsen, K.C.L., Carlsen, K.-H., Bindslev-Jensen, C., Eller, E., Fantini, M.P., et al. (2014). Comorbidity of eczema, rhinitis, and asthma in IgE-sensitised and non-IgE-sensitised children in MeDALL: a population-based cohort study. *Lancet Respir. Med.* *2*, 131–140. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(13\)70277-7](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(13)70277-7)
- Polk, S., Sunyer, J., Muñoz-Ortiz, L., Barnes, M., Torrent, M., Figueroa, C., Harris, J., Vall, O., Antó, J.M., and Cullinan, P. (2004). A prospective study of Fel d1 and Der p1 exposure in infancy and childhood wheezing. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* *170*, 273–278. <https://doi.org/10.1164/rccm.200310-1348OC>
- Pope, C., III, and Dockery, D. (2006). Health effects of fine particulate air pollution: lines that connect. *J Air Waste Manag. Assoc.* *56(6)*, 709–742.
- Porta, M. (2014). A dictionary of epidemiology (On-line: Oxford University Press). [Internet] Accedido: 23 de enero de 2017. URL: <http://irea.ir/files/site1/pages/dictionary.pdf>
- Protano, C., Andreoli, R., Manini, P., and Vitali, M. (2012). Urinary trans, trans-muconic acid and S-phenylmercapturic acid are indicative of exposure to urban benzene pollution during childhood. *Sci. Total Environ.* *435–436*, 115–123. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2012.07.004>
- Prüss-Ustün, A.J.W., Corvalán, C., Bos, R., and Neira, M. (2016). Preventing disease through healthy environments. A global assessment of the burden of disease from environmental risks (Ginebra, Suiza: OMS). [Internet] Accedido: 23 de enero de 2017. URL: http://www.who.int/quantifying_ehimpacts/publications/preventing-disease/en/
- Puranitee, P., Siwarom, S., Plitponkarnpim, A., Manuyakorn, W., Sinitkul, R., and Arj-Ong Vallipakorn, S. (2016). Association of indoor air quality and preschool children's respiratory symptoms. *Asian Pac. J. Allergy Immunol.* <https://doi.org/10.12932/AP0838>
- R Core Team (2013). R: A language and environment for statistical computing. (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria.). URL: <https://www.r-project.org/>
- Ramón, R., Ballester, F., Rebagliato, M., Ribas, N., Torrent, M., Fernández, M., Sala, M., Tardón, A., Marco, A., Posada, M., et al. (2005). [The Environment and Childhood Research Network ("INMA" network): study protocol]. *Rev. Esp. Salud Pública* *79*, 203–220. <https://doi.org/>
- Rancière, F. (2013). Phénotypes respiratoires et allergiques chez l'enfant jusqu'à l'âge de 4 ans en relation avec son environnement de vie: étude de la cohorte de naissances Paris. Université Paris Descartes. Tesis doctoral.
- Rancière, F., Nikasinovic, L., Bousquet, J., and Momas, I. (2013). Onset and persistence of respiratory/allergic symptoms in preschoolers: new insights from the PARIS birth cohort. *Allergy* *68*, 1158–1167. <https://doi.org/10.1111/all.12208>
- Ribas-Fito, N., Ramon, R., Ballester, F., Grimalt, J., Marco, A., Olea, N., Posada, M., Rebagliato, M., Tardon, A., Torrent, M., et al. (2006). Child health and the environment: the INMA Spanish Study. *Paediatr.Perinat.Epidemiol.* *20*, 403–410.
- Rive, S., Hulin, M., Baiz, N., Hassani, Y., Kigninlman, H., Toloba, Y., Caillaud, D., and Annesi-Maesano, I. (2013). Urinary S-PMA related to indoor benzene and asthma in children. *Inhal. Toxicol.* *25*, 373–382. <https://doi.org/10.3109/08958378.2013.790522>

- Roda, C., Kousignian, I., Guihenneuc-Jouyaux, C., Dassonville, C., Nicolis, I., Just, J., and Momas, I. (2011). Formaldehyde exposure and lower respiratory infections in infants: findings from the PARIS cohort study. *Environ. Health Perspect.* *119*, 1653–1658. <https://doi.org/10.1289/ehp.1003222>
- Roda, C., Guihenneuc-Jouyaux, C., and Momas, I. (2013). Environmental triggers of nocturnal dry cough in infancy: new insights about chronic domestic exposure to formaldehyde in the PARIS birth cohort. *Environ. Res.* *123*, 46–51. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2013.03.001>
- Rodriguez-Villamizar, L.A., Berney, C., Villa-Roel, C., Ospina, M.B., Osornio-Vargas, A., and Rowe, B.H. (2016). The role of socioeconomic position as an effect-modifier of the association between outdoor air pollution and children's asthma exacerbations: an equity-focused systematic review. *Rev. Environ. Health* *31*, 297-309. <https://doi.org/10.1515/reveh-2016-0005>
- Romieu, I., Castro-Giner, F., Kunzli, N., and Sunyer, J. (2008). Air pollution, oxidative stress and dietary supplementation: a review. *Eur. Respir. J.* *31*, 179–197. <https://doi.org/10.1183/09031936.00128106>
- Rumchev, K., Spickett, J., Bulsara, M., Phillips, M., and Stick, S. (2004). Association of domestic exposure to volatile organic compounds with asthma in young children. *Thorax* *59*, 746–751. <https://doi.org/10.1136/thx.2003.013680>
- Rusconi, F., Catelan, D., Accetta, G., Peluso, M., Pistelli, R., Barbone, F., Di Felice, E., Munnia, A., Murgia, P., Paladini, L., et al. (2011). Asthma symptoms, lung function, and markers of oxidative stress and inflammation in children exposed to oil refinery pollution. *J. Asthma Off. J. Assoc. Care Asthma* *48*, 84–90. <https://doi.org/10.3109/02770903.2010.538106>
- Saracci, R. (2001). Introducing the history of epidemiology. In *Teaching Epidemiology. A Guide for Teachers in Epidemiology, Public Health and Clinical Medicine*. Editores: Olsen J, Saracci R Y Trichopoulos D., (New York: Oxford University Press).
- Savenije, O.E., Gran-ell, R., Caudri, D., Koppelman, G.H., Smit, H.A., Wijga, A., de Jongste, J.C., Brunekreef, B., Sterne, J.A., Postma, D.S., et al. (2011). Comparison of childhood wheezing phenotypes in 2 birth cohorts: ALSPAC and PIAMA. *J. Allergy Clin. Immunol.* *127*, 1505–1512.e14. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.02.002>
- Sbihi, H., Koehoorn, M., Tamburic, L., and Brauer, M. (2016). Asthma Trajectories in a Population-based Birth Cohort: Impacts of Air Pollution and Greenness. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* *123*, 902-908. <https://doi.org/10.1164/rccm.201601-0164OC>
- Seyedrezazadeh, E., Moghaddam, M.P., Ansarin, K., Vafa, M.R., Sharma, S., and Kolahdooz, F. (2014). Fruit and vegetable intake and risk of wheezing and asthma: a systematic review and meta-analysis. *Nutr. Rev.* *72*, 411–428. <https://doi.org/10.1111/nure.12121>
- Shi, W., Bellusci, S., and Warburton, D. (2007). Lung development and adult lung diseases. *Chest* *132*, 651–656. <https://doi.org/10.1378/chest.06-2663>
- Slama, R., Morgenstern, V., Cyrys, J., Zutavern, A., Herbarth, O., Wichmann, H.-E., Heinrich, J., and LISA Study Group (2007). Traffic-related atmospheric pollutants levels during pregnancy and offspring's term birth weight: a study relying on a land-use regression exposure model. *Environ. Health Perspect.* *115*, 1283–1292. <https://doi.org/10.1289/ehp.10047>
- Smargiassi, A., Goldberg, M.S., Wheeler, A.J., Plante, C., Valois, M.-F., Mallach, G., Kauri, L.M., Shutt, R., Bartlett, S., Raphoz, M., et al. (2014). Associations between personal exposure to air pollutants and lung function tests and cardiovascular indices among children with asthma living

- near an industrial complex and petroleum refineries. *Environ. Res.* *132C*, 38–45. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2014.03.030>
- Smedje, G., Norback, D., and Edling, C. (1997). Asthma among secondary schoolchildren in relation to the school environment. *Clin. Exp. Allergy* *27*, 1270–1278. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2222.1997.1780977.x>
- StataCorp (2009). *Stata Statistical Software: Release 11*. (College Station, TX: StataCorp LP).
- Stokholm, J., Sevelsted, A., Anderson, U.D., and Bisgaard, H. (2017). Preeclampsia Associates with Asthma, Allergy, and Eczema in Childhood. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* *195*, 614–621.
- Sunyer, J., Puig, C., Torrent, M., Garcia-Algar, O., Calicó, I., Muñoz-Ortiz, L., Barnes, M., Cullinan, P., and Asthma Multicentre Infants Cohort Study (2004). Nitrogen dioxide is not associated with respiratory infection during the first year of life. *Int. J. Epidemiol.* *33*, 116–120. <https://doi.org/10.1093/ije/dyh037>
- Sureda, X., Martínez-Sánchez, J.M., Fu, M., Pérez-Ortuño, R., Martínez, C., Carabasa, E., López, M.J., Saltó, E., Pascual, J.A., and Fernández, E. (2014). Impact of the Spanish smoke-free legislation on adult, non-smoker exposure to secondhand smoke: cross-sectional surveys before (2004) and after (2012) legislation. *PloS One* *9*, e89430. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0089430>
- Tashakkor, A.Y., Chow, K.S., and Carlsten, C. (2011). Modification by antioxidant supplementation of changes in human lung function associated with air pollutant exposure: a systematic review. *BMC Public Health* *11*, 532. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-11-532>
- Topp, R., Cyrus, J., Gebefugi, I., Schnelle-Kreis, J., Richter, K., Wichmann, H.E., and Heinrich, J. (2004). Indoor and outdoor air concentrations of BTEX and NO₂: correlation of repeated measurements. *J. Environ. Monit.* *6*, 807–812.
- Universitat de València (2012). Guía de uso para un lenguaje igualitario. [Internet] Accedido: 28 de mayo de 2017. URL: http://www.uv.es/igualtat/GUIA/GUIA_CAS.pdf
- Valero, N., Aguilera, I., Llop, S., Esplugues, A., de Nazelle, A., Ballester, F., and Sunyer, J. (2009). Concentrations and determinants of outdoor, indoor and personal nitrogen dioxide in pregnant women from two Spanish birth cohorts. *Environ. Int.* *35*, 1196–1201. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2009.08.002>
- Vieira, S.E. (2015). The health burden of pollution: the impact of prenatal exposure to air pollutants. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* *10*, 1111–1121. <https://doi.org/10.2147/COPD.S40214>
- Vrijheid, M., Slama, R., Robinson, O., Chatzi, L., Coen, M., van den Hazel, P., Thomsen, C., Wright, J., Athersuch, T.J., Avellana, N., et al. (2014). The Human Early-Life Exposome (HELIX): Project Rationale and Design. *Environ. Health Perspect.* *122*, 535–544. <https://doi.org/10.1289/ehp.1307204>
- Wang, F., Li, C., Liu, W., Jin, Y., and Guo, L. (2014). Effects of subchronic exposure to low-dose volatile organic compounds on lung inflammation in mice. *Environ. Toxicol.* *29*, 1089–1097. <https://doi.org/10.1002/tox.21844>
- Ward, D.J., and Ayres, J.G. (2004). Particulate air pollution and panel studies in children: a systematic review. *Occup. Environ. Med.* *61*, e13.
- Wegienka, G., Havstad, S., Zoratti, E.M., Kim, H., Ownby, D.R., and Johnson, C.C. (2015). Association between vitamin D levels and allergy-related outcomes vary by race and other factors. *J. Allergy Clin. Immunol.* *136*, 1309–1314.e4. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.04.017>

- Weisel, C.P. (2002). Assessing exposure to air toxics relative to asthma. *Environ. Health Perspect.* 110, 527–537.
- WHO (1987). Air quality guidelines for Europe. (Copenhagen: WHO).
- WHO (2000). Air quality guidelines for Europe (WHO Regional Office for Europe. Copenhagen, Denmark). [Internet] Accedido: 23 de enero de 2017. URL: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0005/74732/E71922.pdf
- WHO (2003). Aspects of Air Pollution with Particulate Matter, Ozone and Nitrogen Dioxide. (Informe del Grupo de Trabajo de la OMS, reunido en Bonn WHO Working Group Meeting Bonn). [Internet] Accedido: 23 de enero de 2017. URL: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/environment-and-health/air-quality/publications/pre2009/health-aspects-of-air-pollution-with-particulate-matter,-ozone-and-nitrogen-dioxide>
- WHO (2004). Children's Environment and Health Action Plan for Europe. Fourth Ministerial Conference on Environment and Health (Budapest, Hungary). [Internet] Accedido: 8 de mayo de 2017. URL: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0006/78639/E83338.pdf?ua=1
- WHO (2005a). Air quality guidelines - global update (WHO Regional Office for Europe. Copenhagen, Denmark). [Internet] Accedido: 23 de enero de 2017. URL: <http://www.euro.who.int/en/publications/abstracts/air-quality-guidelines.-global-update-2005.-particulate-matter,-ozone,-nitrogen-dioxide-and-sulfur-dioxide>
- WHO (2005b). Effects of air pollution on children's health and development: a review of the evidence (WHO Regional Office for Europe. Copenhagen, Denmark). [Internet] Accedido: 8 de mayo de 2017. URL: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0010/74728/E86575.pdf
- WHO (2010). WHO Guidelines for indoor air quality. Selected pollutants (WHO Regional Office for Europe. Copenhagen, Denmark). [Internet] Accedido: 23 de enero de 2017. URL: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0009/128169/e94535.pdf
- WHO (2013a). Review of evidence on health aspects of air pollution – REVIHAAP project: final technical report (WHO Regional Office for Europe. Copenhagen, Denmark).
- WHO (2013b). Pocket Book of Hospital Care for Children: Guidelines for the Management of Common Childhood Illnesses (Geneva: World Health Organization). [Internet] Accedido: 10 de mayo de 2017. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK154447/>
- WHO (2014). Nota de prensa: 7 million premature deaths annually linked to air pollution [Internet] Accedido: 10 de mayo de 2017. URL: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2014/air-pollution/en/>
- WHO (2016). WHO Expert Consultation: Available evidence for the future update of the WHO Global Air Quality Guidelines (AQGs). Meeting report. Bonn, Germany. 30 September-1 October 2015 (WHO Regional Office for Europe.). [Internet] Accedido: 11 de mayo de 2017. URL: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0013/301720/Evidence-future-update-AQGs-mtg-report-Bonn-sept-oct-15.pdf
- WHO (2017). About the Global Burden of Disease (GBD) project. [Internet] Accedido: 8 de mayo de 2017. URL: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/about/en/
- Wieslander, G., Norback, D., Bjornsson, E., Janson, C., and Boman, G. (1997). Asthma and the indoor environment: The significance of emission of formaldehyde and volatile organic compounds from newly painted indoor surfaces. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 69, 115–124.

- Wilkinson, P., Smith, K.R., Beevers, S., Tonne, C., and Oreszczyn, T. (2007). Energy, energy efficiency, and the built environment. *Lancet Lond. Engl.* *370*, 1175–1187. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61255-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61255-0)
- Wright, R.J., and Brunst, K.J. (2013). Programming of respiratory health in childhood: influence of outdoor air pollution. *Curr. Opin. Pediatr.* *25*, 232–239. <https://doi.org/10.1097/MOP.0b013e32835e78cc>
- Wright, A.L., Stern, D.A., Kauffmann, F., and Martinez, F.D. (2006). Factors Influencing Gender Differences in the Diagnosis and Treatment of Asthma in Childhood: The Tucson Children's Respiratory Study. *Pediatr. Pulmonol.* *41*, 318–352.
- Yu, C.H., Morandi, M.T. and Weisel, C.P. (2008). Passive dosimeters for nitrogen dioxide in personal/indoor air sampling: A review. *J. Expo. Sci. Environ. Epidemiol.* *18*, 441-451. <https://doi.org/10.1038/jes.2008.22>
- Zabiegała, B., Urbanowicz, M., Szymanska, K., and Namiesnik, J. (2010). Application of passive sampling technique for monitoring of BTEX concentration in urban air: field comparison of different types of passive samplers. *J. Chromatogr. Sci.* *48*, 167–175.
- Zhang, S., Li, G., Tian, L., Guo, Q., & Pan, X. (2016). Short-term exposure to air pollution and morbidity of COPD and asthma in East Asian area: A systematic review and meta-analysis. *Environmental Research*, *148*, 15–23. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2016.03.008>
- Zheng, X.-Y., Ding, H., Jiang, L.-N., Chen, S.-W., Zheng, J.-P., Qiu, M., Zhou, Y.-X., Chen, Q., and Guan, W.-J. (2015). Association between Air Pollutants and Asthma Emergency Room Visits and Hospital Admissions in Time Series Studies: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PloS One* *10*, e0138146. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0138146>
- Zora, J.E., Sarnat, S.E., Raysoni, A.U., Johnson, B.A., Li, W.-W., Greenwald, R., Holguin, F., Stock, T.H., and Sarnat, J.A. (2013). Associations between urban air pollution and pediatric asthma control in El Paso, Texas. *Sci. Total Environ.* *448*, 56–65. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2012.11.067>

ANEXO I:

Benzene exposure and respiratory health in children: a systematic review of epidemiologic evidences.

J Pollut Eff Cont 2014. 2:2

<http://dx.doi.org/10.4172/2375-4397.1000114>

Benzene Exposure and Respiratory Health in Children: A Systematic Review of Epidemiologic Evidences

Amparo Ferrero^{1,2}, Carmen Iñiguez^{1,2,3}, Ana Esplugues^{2,3}, Marisa Estarlich^{1,2,3} and Ferran Ballester^{*1,2,3}

¹Foundation for the Promotion of Health and Biomedical Research in the Valencian Region, FISABIO –Public Health, Valencia, Spain

²Spanish Consortium for Research on Epidemiology and Public Health (CIBERESP), Madrid, Spain

³Faculty of Nursing, University of Valencia, Valencia, Spain

Abstract

The aim of this review is to summarize epidemiological studies on the relationship between air exposure to benzene and respiratory health among children and adolescents. To the best of our knowledge, no previous review on this topic has been published. An exhaustive search in on-line bibliographic databases (PubMed and Web of Science) was carried out in April 2014. We selected observational analytical studies with individual data analyzing outdoor, indoor and personal exposure to benzene, and their association with at least one respiratory health outcome in children aged up to 18 years old. Fourteen papers published between 1999 and 2014 were selected (five for indoor, six for outdoor and three for personal exposure). In general, benzene exposure levels found in the studies were low, ranging between 1.5 and 24.8 $\mu\text{g}/\text{m}^3$. Indoor exposure was higher than outdoor and personal exposure. Overall findings suggest that an increase in benzene exposure could impair respiratory health (asthma, lung function and pulmonary infections) in children aged up to 18 years old. However, since great diversity in methods and study designs exist, comparisons between results are hampered. Further research is needed to broaden knowledge on the effects of benzene on respiratory health during childhood.

Keywords: Air pollution; Benzene; Respiratory health problems; Children; Adolescents

Introduction

Seven million premature deaths in the year 2012 could be attributable to air pollution, according to the World Health Organization (WHO) in its last Burden of Disease report [1]. Around 4.3 out of 7 million were caused by ambient air pollution and 3.7 million by household air pollution. In recent years, evidence regarding air pollution effects on the child respiratory system are growing considerably and they are observable at normal levels [2,3]. An impairment of respiratory health during childhood has been related with both indoor [4,5] and outdoor [6,7] air pollution.

Respiratory diseases are among the main causes of child morbidity and mortality. Currently, pneumonia along with diarrhea is the major cause of death in children under five years old [8]. Moreover, because of their physiologic and behavioral features, children are more exposed to air pollutants than adults and their vulnerability to respiratory illnesses is also higher [6,8-10]. Consequently, studies conducted to broaden knowledge about risk factors for respiratory child health are relevant.

Benzene, which is a volatile organic compound (VOC), is a constituent of petroleum and a well-known solvent. Therefore, traffic vehicles, gas station emissions, some industries, tobacco smoke, and some cleaning products are the main emission sources of this pollutant [11]. The potential of carcinogenic and immunologic effects after chronic exposure is well known [11-13]. Furthermore, chronic benzene exposure has also been related to respiratory problems, such as asthma and lung infections in children [14,15] and/or adults [16,17].

A wide variety of reference levels for benzene exposure exists worldwide. In the US, the Integrated Risk Information System (IRIS) of the Environmental Protection Agency (EPA) established 30 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ as reference concentration for inhalation (RfC) [18]. In addition, the Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR) proposed as the minimal risk level (MRL) for benzene inhalation the levels of 0.009 ppm (2.8 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) and 0.006 ppm (1.9 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) for an acute and

intermediate term exposure, respectively. In occupational exposure, the National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH, [19]) also established 0,1 ppm (31.3 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) as recommended exposure limits (REL) for a 10-hour exposure to benzene. More recently, a European regulation established an annual boundary value in ambient air for benzene ensuring human health of 5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (CE 50/2008 [20]). However, due to the sufficient evidences for categorizing benzene as a carcinogen, WHO has not considered any threshold level devoid of risks for exposure to this compound [13]. A level of 1.7 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ is considered by this organization as a guideline not to be exceeded since it has been associated with an increase of 1/100000 in the lifetime risk of suffering cancer [21].

Summaries of the scientific knowledge could help to update the state-of-the-art and to address preventive and regulatory measures. Previously, other reviews have already summarized indoor and outdoor exposure to air pollutants in relation with respiratory health in children and adults, including a general section for VOCs within the pollutants assessed [4,15,22]. However, to the best of our knowledge, no review studies have been carried out to summarize the relationship between benzene exposure and respiratory health in child populations. The aim of this review is to summarize the epidemiological studies on the relationship between air exposure to benzene, directly measured, and respiratory problems among children.

***Corresponding author:** Ferran Ballester, Environment and Health Area, Foundation for the Promotion of Health and Biomedical Research in the Valencian Region, FISABIO –Public Health, Valencia, Spain, Tel: +34 961 92 57 79; E-mail: ballester_fer@gva.es

Received July 18, 2014; **Accepted** August 11, 2014; **Published** August 22, 2014

Citation: Ferrero A, Iñiguez C, Esplugues A, Estarlich M, Ballester F (2014) Benzene Exposure and Respiratory Health in Children: A Systematic Review of Epidemiologic Evidences. J Pollut Eff Cont 2: 114 doi: [10.4172/2375-4397.1000114](http://dx.doi.org/10.4172/2375-4397.1000114)

Copyright: © 2014 Ballester F, et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Methods

We carried out a literature search from 20th to 30th April 2014 (Figure 1). The study period covered papers published in the last 16 years (1999-2014). Eligibility criteria were:

- Literature published on-line in the bibliographic databases PubMed and Web of Science. Terms used were “benzene” AND “children” AND “respiratory”. After that, we also combined the following MeSH terms (“benzene”, “child”, “respiratory tract infections”, “respiratory sounds”, “signs and symptoms, respiratory”). However, the resulting papers were duplicated and were fewer than in the previous search.
- Relevant studies found on reference lists of the selected papers if fulfilling the eligibility criteria.
- Articles published in English or Spanish.
- Studies on associations between indoor, outdoor and personal exposure to benzene and respiratory problems in children up to 18 years old.
- Observational analytical studies based on individual data (i.e.: cohort, panel study, case-control and cross-sectional reports) were selected.

In a first phase, the information was assessed by reviewing the titles and abstracts. Then, the whole content was carefully read and references were checked.

Information was summed up in tables. Eight main rubrics were considered: Paper reference (Author, year of publication), year of study and location, study design, population according to age and sample size, outcome and tools used, benzene exposure assessment (divided into data source, levels found and interpolation method, when applied), other pollutants measured in the study apart from benzene, adjusted variables in the analysis, and results (that is associations between benzene and respiratory outcomes). We classified all papers into three categories according to benzene exposure assessment: those analyzing indoor air (Table 1), outdoor air (Table 2) and personal exposure (Table 3). All benzene exposure levels reported were converted to the same unit ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) and presented graphically (Figure 2) in order to enable comparisons between levels obtained from different studies.

Results

After the literature search, 75 papers were retrieved and 14 of these were selected according to eligibility criteria (Figure 1). Five articles were found for indoor air [17,23-26] (Table 1), six for outdoor air [27-32] (Table 2) and another three for personal exposure [33-35] (Table 3). Regarding study design, cohort and panel study design were the most commonly found followed by cross-sectional and case-control studies ($n=6$ and $n=4$, respectively).

Study population

With regards to population age, the largest amount of studies was carried out on schoolchildren, i.e. between 6 and 12 years old (60% of the total). A couple of studies were done on infants and another on preschool children (2-5 years old). Only one of the studies focused on adolescents (13-14 years old) and another study was carried out in all childhood ages (0-19 years old). Population size ranged considerably. Classifying sample size into three categories, low (up to 100 children), medium (100-500 children) and large (more than 500 children), approximately a third of studies would be at each category. Most of the

studies were carried out in Europe (three in Germany, three in France, one in Spain and one in Portugal). Other studies were conducted in North America (three in USA (Alaska, Texas and Los Angeles) and one in Canada), one in Asia (South Korea), and one in Oceania (Australia).

Respiratory outcomes

The most often studied health problem was asthma ($n=11$), assessed by different outcomes. Asthma symptoms (e.g. those related to wheezing, cough -particularly dry cough at night-, shortness of breath or chest tightness) or asthma diagnosis were found in 7 articles. Asthma control questionnaire score (ACQ) and rescue medication were the outcomes studied in one paper each. Two remaining papers were case-control studies and they defined asthmatic cases as children having doctor-diagnosed asthma, having had wheezing in the past 12 months or having already taken medications for onset of asthma. The questionnaire was the most frequently used instrument to measure those outcomes ($n=10$). Of those, the one most widely used was that developed by the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) ($n=7$) [36]. In one case, daily diaries were used by children to report asthma. Apart from asthma, lung function, pulmonary infections and bronchitis were studied in four, two and one paper, respectively. Wheezing was analyzed as an isolated symptom in three articles.

Benzene exposure assessment

The methodology for benzene exposure assessment was similar among the reports on indoor air pollution. In general, benzene concentrations were measured continuously and passively for 1, 2 or 4 weeks using different devices. Samplers in dwellings were located in living rooms in four studies. Diez et al. [26] did not specify the sampler location indoors.

Studies on outdoor compared to indoor exposure used a wider range of methods for benzene exposure assessment. Three studies used either passive or active samplers. Only half of the papers predicted levels by estimation methods (non-linear regression models taking into account traffic variables, land use regression models -LUR-, and dispersion models).

The three studies assessing personal exposure used passive samplers. However, each one assigned personal exposure using different methods. Smargiassi et al. [33] put the passive samplers in a backpack carried by children for 24 hours. Personal exposure was assigned by means of the mean level registered on the passive sampler for each child. Martins et al. [34] distributed passive samplers among outdoor and indoor spaces. Monitoring points were located over 4 weeks in the city center and school courtyards in order to assess outdoor air. The living rooms of houses or classrooms in schools were the locations for indoor air monitoring. Spatial levels were modeled by a dispersion model. Subsequently, personal exposure was assigned based on children time-activity patterns reported by questionnaire. Finally, Hwang et al. [35] installed passive samplers near to the respiratory area of the children for 3 days to assess personal exposure. During this period, they also placed indoor (living room) and outdoor (veranda) samplers in the children's house. They registered child time-activity patterns. However, the methodology for personal assignment is not stated in the text.

Benzene exposure levels

Benzene levels were expressed as different central tendency measures in the studies reviewed. Median benzene exposure levels ranged between 1.8 and 24.8 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ in indoor air (Table 1). In outdoor

REFERENCE	YEAR OF STUDY AND LOCATION	STUDY DESIGN	POPULATION		OUTCOME (INSTRUMENT ^a)	BENZENE EXPOSURE ASSESSMENT		OTHER ^d LUTANTS	ADJUSTED ^e VARIABLES	RESULTS		
			AGE	SAMPLE SIZE		LEVELS ^c Median (range) in µg/m ³	DATA SOURCE ^b			Unit of benzene increase	OR (95%CI)	
INDOOR EXPOSURE												
Rive et al. [23]	1999-2000 Clermont-Ferrand (France)	Case-control	13-14 years	Case (asthmatics) 32 Controls (non-asthmatic) 31	Asthma symptoms (ISAAC Q)	Passive samplers Living room 1 week	Total 2.4 (0.5,53.5) Cases 3.9 (0.8,53.5) Controls: 1.9 (0.4,14.5) (p<0.05)	Urinary S-PMA	Age Sex ETS Atopic status Familial allergy	High exposure (>2.4 µg/m ³) in reference to low exposure	Woken up by a breathlessness crisis 10.10 (2.06-49.78) Urinary S-PMA levels higher in asthmatic children and correlated with benzene.	
Gordian et al.[17]	2008-2009 Anchorage (Alaska)	Cross-sectional	Children (0-19 years) Adults	1484 458	Asthma symptoms (ISAAC Q)	Passive samplers Living room 1 week	Median (min, max): 9.3 (<1.28, 186.0)	Other VOC	-	High exposure (> 28.7 µg/m ³) in reference to low exposure (< 9.6)	Severe asthma 2.49 (1.22, 5.07)	
Hulin et al. [24]	2003-2004 – Urban area 2006-2007 – Rural area Clermont-Ferrand (France)	Case-control	10-14 years	Urban area Case (asthmatics) 32 Controls (non-ast) 31 Rural area Asthmatic 24 Non-asthmatic 27	Asthma (ISAAC Q)	Passive samplers Living room 1 week	Acetaldehyde 13.6 (5.9,158.7) Benzene: 1.8 (0.3,53.5) Toluene: 20.2 (2.1,522.5)	NO ₂ PM Other VOC	Age Sex Familial allergy ETS Allergic rhinitis Location Season	Benzene (for >1.8 µg/m ³)	Asthma 1.30 (0.40-3.80)	
Rumchev et al. [25]	1997-1999 Perth (Australia)	Case-control	6 months to 3 years	Case (asthmatic) 88 Controls (non-asthmatic) 104	First diagnostic of Asthma (emergency department)	Passive samplers Living room 2 weeks each season (winter and summer)	Cases 24.8 (0.01,81.9) Controls 11.8 (0.01,58.9) p<0.01	Other VOC	Age, sex, atopy, socioeconomic status Smoking indoors, presence of air conditioning and house dust mites	10µg/m ³	Asthma 2.92 (2.25-3.80)	
Diez et al. [26]	1995-1996 Leipzig (Germany)	Cohort	6 weeks 1 years Children with allergic risk factors ^f	475	Pulmonary infections Wheezing (Q)	Passive samplers Dwellings 4 week Period: pregnancy	Smoker dwellings 6.1 (SD: 5.3) Non smoker dwellings 4.7 (SD: 4.8)	Styrene Other variables by Q: Restoration, smoking	Gas cooking Heating Flat size New furniture Domestic animals	>5.6 µg/m ³	Pulmonary infections In week 6: 2,40 (1,30-4,50) Analysis for benzene were not done for the first year of life	

^a Asthma symptoms were considered as those related to wheezing, cough (specially, dry cough at night), shortness of breath or chest tightness.

^b Q: Questionnaire; ISAAC Q: Questionnaire designed by The International Study of Asthma and Allergies in Childhood.

^c We summarized the method for benzene in: Instrument (design), location, monitoring time.

^d SD: Standard deviation

^e S-PMA: S-phenylmercapturic acid. VOC: Volatile organic compounds.

^f ETS: Exposure to tobacco smoke.

^g Three risk groups were recruited: Group 1, children with elevated cord-blood-IgE-level (>0.9 kU/l); group 2, children with two family members suffering from atopic diseases; Group 3, children with birth-weight between 1500 and 2500 g

Table 1: Summarized results from studies analyzing the relationship between indoor exposure to benzene and respiratory health in children.

Reference	Year of study and location	Study design	Population		Outcome (instrument)	Benzene exposure assessment ^b			Other pollutant	Adjusted variables	Results ^a	
			Age	Sample size		Data source	Individual assignment	Levels Mean (SD) in $\mu\text{g}/\text{m}^3$			Unit of benzene increase	OR (95%CI)
OUTDOOR EXPOSURE												
Zora et al. [27]	2010 El Paso, Texas (USA)	Panel study	6-12 years	36	Asthma (asthma control questionnaire score –ACQ-)	Passive samplers In the roof or in fenced area in 2 elementary schools near/far of major roadways 5 days	- Individual exposure according to nearest sampler	School 1 1.5 (0.5) School 2 0.5 (0.2)	PM BC NO ₂ Toluene O ₃	Relative humidity Temperature School	IQR (0.8 mg/m ³)	ACQ increase 0.03 (-0.07,0.13) Daily ICS increase: 0.17 (0.04,0.31)
Aguilera et al. [28]	2003-2008 Asturias Gipuzkoa Sabadell Valencia (Spain)	Cohort	12-18 months	2199	Diagnosed LRTI Wheezing (Q)	Passive sampler Ambient air 4 weeks Period: pregnancy	LUR models Residential Predictions temporally adjusted for trimester pregnancy and first year of life	<u>Pregnancy estimates</u> 1.6 (0.9) <u>1st trimester</u> 1.6 (1.2) <u>2nd trimester</u> 1.5 (1.1) <u>3rd trimester</u> 1.5 (1.1) <u>First year estimates</u> 1.6 (0.9)	NO ₂	Breastfeeding, Child care attendance, Sib- lings at birth, Familial history of asthma and allergies Maternal age at delivery BMI Prepregnancy Cotinine	1 mg/m ³	RR (95%CI) 2 nd trimester pregnancy LRTI 1.10 (1.01, 1.20) Wheezing 1.02 (0.96, 1.09) POSTNATAL LRTI 1.01 (0.94, 1.09) Wheezing 0.97 (0.90, 1.05)
Penard-Mo- rand et al. [29]	1999-2000 Bordeaux, Cler- mont-Ferrand, Créteil, Mar- seille, Stras- bourg and Reims (France)	Cross- sectional	9-11 years	6683	Exercise induced asthma –EIA (Spirometry) Asthma symp- toms and diag- nosis (ISAAC Q)	Active sampler Central Site mea- surements Annual mean con- centrations (3 years averaged)	Dispersion model Predictions for 108 school ad- dresses	<u>More and less contaminated cities</u> Marseille 3.3 (min : 2.2, max : 5.1) Reims 1.5 (1.3,2.0)	Other VOC CO NO ₂ NO _x PM ₁₀ SO ₂	Age, Sex Older siblings Family history of allergy Parental educa- tion Mother's origin Smoking at home Mould or damp- ness Natural gas used for heat- ing, cooking or for water-heater at home, and pets at home	IQR (2 $\mu\text{g}/\text{m}^3$)	EIA 1.32 (1.03, 1.82) Asthma current 1.36 (1.00, 1.96) Asthma ever 1.25 (1.08, 1.43)

Delfino et al. [30]	1999 Los Angeles (United States USA)	Panel study	10-16 years	21 Asthmatic children	Lung Function (Spirometry) Asthma severity (Daily diary)	Active sampler Central Site measurements 24 hours	- Mean exposure levels obtained by samplers in the same day as symptom reports	Ambient In Breath in ng/L 2.2 (2.7) Correlations Breath-Ambient air 0.3 (p<0,01)	Other VOC O ₃ NO ₂ SO ₂ CO VOC.In EBC	Respiratory infections Temperature Two pollutants models	(mean concentration)	Breath benzene Asthma severe symptoms 2.06 (0.85,4.96) Ambient benzene Asthma severe symptoms 5.93 (1.64,21.4) PEF deficit -26.3 l/min (-51.4,-1.3) When other ambient pollutants were introduced in the models the association became non significant for benzene.
Nicolai et al. [31]	1995-1996 Munich (Germany)	Cross-sectional	5-7 years 9-11 years	7509	Asthma symptoms (ISAAC Q)	Passive samplers 18 heavy traffic sites 16 low-to-medium traffic sites – schools- in the city. 4 weeks	Non-linear regression model, taking into account traffic variables Residential predictions	City 8.7 (2.4) Schools 2.6 (0.6)	Daily traffic counts Soot NO ₂	Age Sex Socioeconomic status Family history of asthma Hay fever, or eczema.	1 µg/m ³	Current asthma 2.05 (1.23,3.41) Current wheeze 1.65 (1.06,2.55) Cough 1.42 (1.01,2.01) Current asthma with Benzene+ETS 2.41(1.24,4.69)
Hirsch, et al. [32]	1995-1996 Dresden (Germany)	Cross-sectional	5-11 years	2796	Asthma symptoms (ISAAC Q) Bronchitis (ISAAC Q) Lung Function (Spirometry)	Active sampler Monitored in 182 points in a 1kmx1 km grid over the area. Annual immission	Residential and school exposure according to nearest sampler	4.0 (min:1.9, max:8.7)	SO ₂ NO ₂ CO O ₃	Sex Age group Birth weight Parental education Maternal smoking Season of testing Central heating Furry pets Damp housing Carpets Floor level	1 µg/m ³	Exposure at home: MORNING COUGH 1.15 (1.04,1.27) No-atopics 1.26(1.08,1.46) ASTHMA 1.11(0.97,1.25) FEF25-75 1.27(1.03,1.58) BRONCHITIS 1.11(1.03,1.19) Exposure at school: MORNING COUGH 1.21(1.04,1.40) ASTHMA 1.21 (1.01, 1.45) FEF ₂₅₋₇₅ 1.27 (1.03,1.58) BRONCHITIS 1.16 (1.04,1.29)

^a Asthma symptoms were considered as those related to wheezing, cough (specially, dry cough at night), shortness of breath or chest tightness. LRTI: Low respiratory tract infections. Q: Questionnaire. ISAAC Q: Questionnaire designed by The International Study of Asthma and Allergies in Childhood; Spirometry, parameters considered in most papers: FEV1 (forced expiratory volume in 1 second, litres), FVC (Forced vital capacity, in litres), FEF25-75% (Forced expiratory flow 25-75%, litres per second), predicted FEV1% (FEV1/FVC); we only show significant results for these parameters. SPT: Skin prick test.

^b On exposure assessment we summarize 1) data source as: Instrument, location and monitoring time; 2) individual assignment as: Exposure modeling method, individual assignment. We depict a dash in interpolation method when no predictions were done in the study. SD: Standard deviation

^c PM: Particulate matter. BC: Black Carbon. PAH: Polycyclic aromatic hydrocarbon. S-PMMA: S-phenylmercapturic acid. VOC: Volatile organic compounds. EBC: Exhaled breath condensed.

^d BMI: Body mass index.

^e IQR: interquartile range. OR: Odds ratio. ICS: Inhaled corticosteroids. ACCQ: Asthma Control Questionnaire score. EIA: Exercise induced asthma.

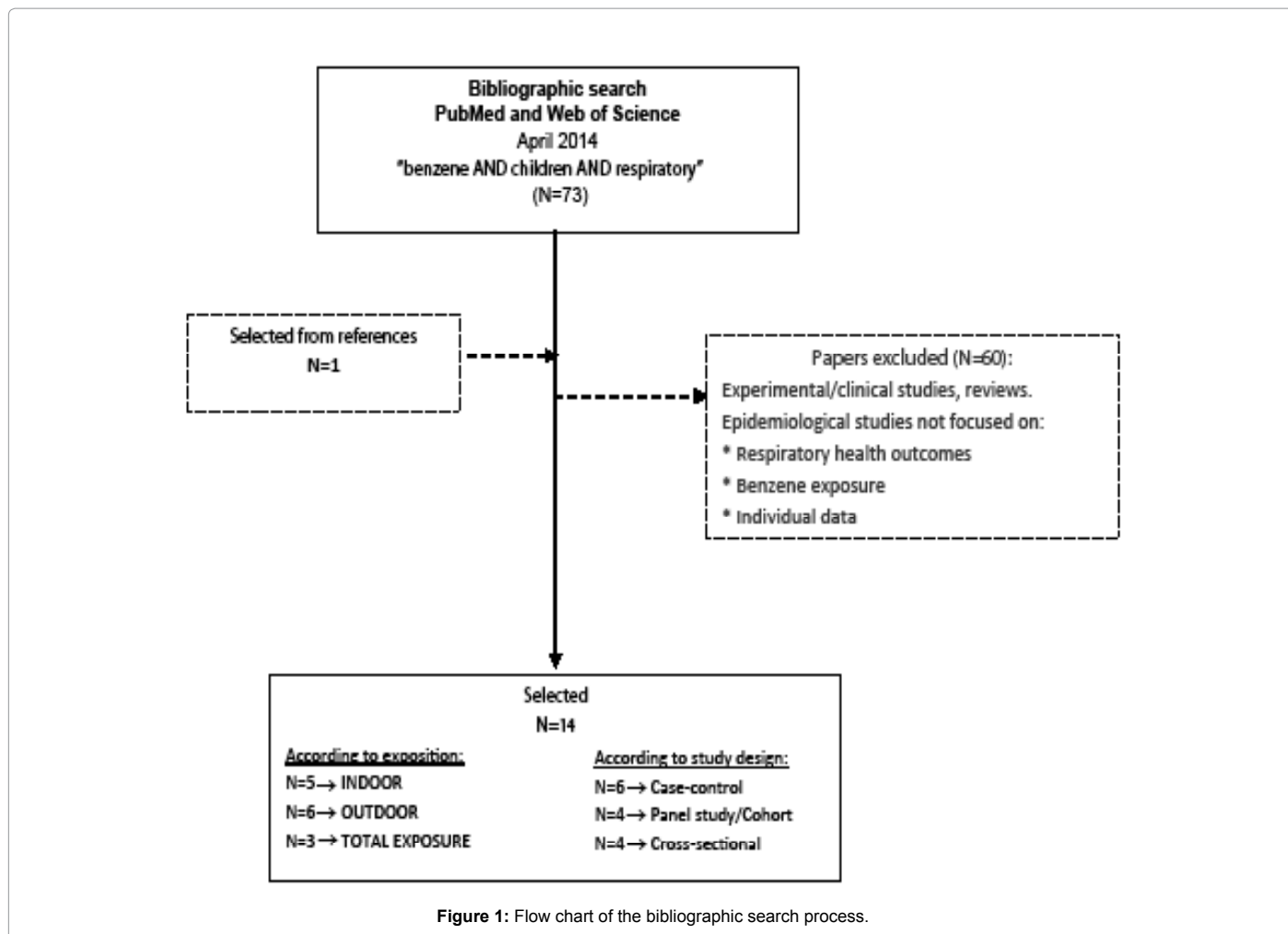
Table 2: Summarized results from studies analyzing the relationship between outdoor exposure to benzene and respiratory health in children.

REFERENCE	YEAR OF STUDY AND LOCATION	STUDY DESIGN	POPULATION		OUTCOME (INSTRUMENT ^a)	BENZENE EXPOSURE ASSESSMENT ^b			OTHER ^c POLLUTANT	ADJUSTED ^d VARIABLES	RESULTS	
			AGE	SAMPLE SIZE		DATA SOURCE	PERSONAL ASSIGNMENT	LEVELS in µg/m ³			Unit of benzene increase	OR (95%CI)
PERSONAL EXPOSURE												
Smargiassi et al. 2014 [33]	2009-2010 Montreal (Canada)	Panel study	7-12 years Asthmatics	72	Lung Function (Spirometry)	Passive sampler Personal monitoring (samplers in backpack) 24 hour	Personal exposure according to sampler levels	Mean (SD)= 2.8 (2.3)	SO ₂ PM _{2.5} NO ₂ PAH	Age Sex Height Ethnicity Level of education Caregiver Temperature Humidity Use of bronchodilators Steroids Hay fever Eczema Allergies Asthma Mother smoker	IQR (2.4 µg/m ³)	Mean change in FVC: -1.80 (-15.90, +12.20) -0.70 (-14.70, +13.20) -1.20 (-15.20, +12.70) -2.50 (-16.40, +11.50) Mean change in FEV1, FEF25-75 are neither significant.
Martins et al. 2012 [34]	2006-2007 Viseu (Portugal)	Panel study	6-8 years Wheezing children	51	Wheezing (ISAAC Q) Need of rescue medication (Q)Lung Function (Spirometry)	Passive samplers OUTDOOR Mobile laboratories: -In the city center -School courtyards -Houses (bedroom) -Schools (classroom) 4 weeks	Dispersion model Personal exposure estimations based on time-activity patterns	Mean (min, max) Visit 1: 2.9 (1.2,25.7) Visit 2: 1.0 (0.5,3.5) Visit 3: 10.7 (3.6,39.2) Visit 4: 1.6 (0.7,13.9)	OUTDOOR: Other VOC O ₃ NO ₂ PM ₁₀ INDOOR: Other VOC O ₃ NO ₂	Sex, Age Atopy, Height, Weight, Older siblings, Parental education Parental smoking, Temperature, Humidity, Pets at home, Fireplace at home, and Mould or Dampness at home	10 µg/m ³	Regression coefficients Wheezing -0.23 (-1.07, + 0.61) Rescue medication + 0.76 (-0.11, +1.62) Change in FEV1% -4.33 (-7.13, -1.53) Change in FEV1/FVC -1.71 (-3.24, -0.18) Change in FEF25-75 -5.89 (-10.16, -1.62) Change FEV1% +2.79 (+0.92, +4.65)

Hwang et al. 2011 [35]	2008 Seoul (South Korea)	Case- control	8-9 years 10-13 years	33 Case (asthmatics) 40 Controls (non-asth- matics)	Asthma (ISAAC Q)	Passive samplers Personal Exposure (attached to respiratory area) Indoor exposure (in living room) Outdoor exposure (in veranda) In 3 working days	NS Time-activity patterns	GM (GSD) Personal: 2.4 Cases 2.5 (2.6) Controls 2.3 (3.2) Indoor: 2.2 Cases 2.8(2.6) Controls 1.7(2.7) (p<0.01) Outdoor: 2.1 Cases 2.7(2.1) Controls 1.6(2.9) (p<0.01)	Other VOC	Age Sex Income background Level of education Passive smoking	NS	Asthma 1.00 (0.90,1.20)
-------------------------------	-----------------------------------	------------------	-----------------------------	---	---------------------	--	---------------------------------	--	-----------	---	----	----------------------------

^a Q: Questionnaire, ISAAC Q: Questionnaire designed by The International Study of Asthma and Allergies in Childhood; Spirometry, parameters considered in most papers: FEV1 (forced expiratory volume in 1 second, liters), FVC (Forced vital capacity, in liters), FEF25-75% (Forced expiratory flow 25-75%, liters per second), predicted FEV1% (FEV1/FVC), %FEV1% (increase of FEV1 as a percentage of the initial value after bronchodilator); we only show significant results for these parameters. SPT: Skin prick test, pH-EBC: pH measured in exhaled breath condensed.
^b On exposure assessment we summarize 1) data source as: Instrument, location and monitoring time; 2) personal assignment as: Exposure modeling method, personal assignment. NS: non stated. SD: Standard deviation, min: minimum, max: maximum, GM: Geometric mean, GSD: geometric standard deviation.

Table 3: Summarized results from studies analyzing the relationship between personal exposure to benzene and respiratory health in children.



and personal exposure, mean benzene levels were in a range of 1.5-8.7 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ and 2.8-4.0 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, respectively (Tables 2 and 3).

Apart from benzene, other pollutants were assessed in the articles but results are not shown in this review. Excluding the study by Delfino et al. [30] in which two model pollutants were conducted, the rest of articles did not adjust associations by other air pollutants.

Associations

The associations between benzene exposure and respiratory outcomes were quantified and expressed mainly as odds ratio or as change in the outcome per increase of the pollutant. Excluding one study [17], most authors adjusted associations between exposures and respiratory outcomes by child sex and age, socio-demographic variables, family history of asthma or allergy, atopic status and other exposures (e.g. environmental tobacco smoke or redecoration activities in the dwellings).

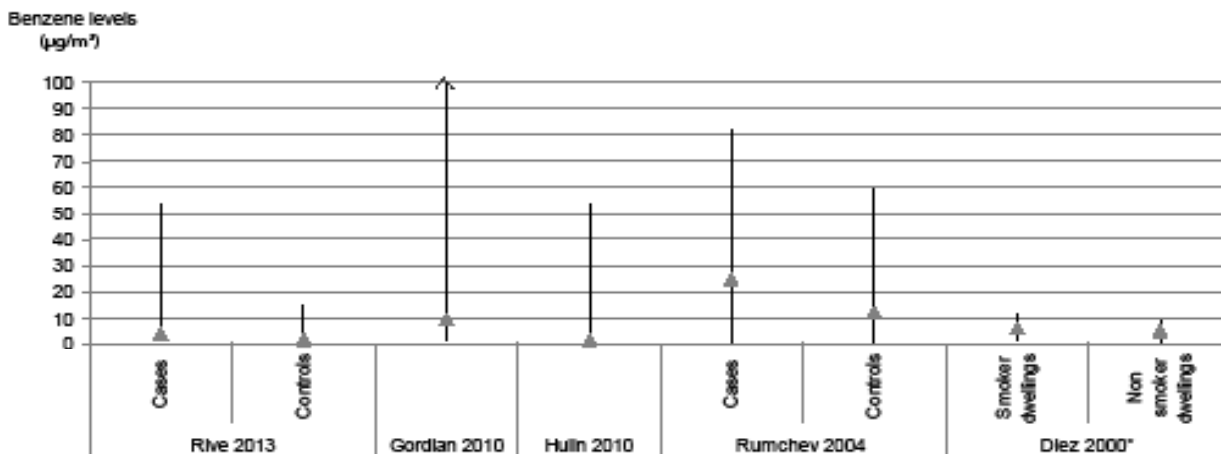
Four out of the six papers on indoor air found statistically significant associations between benzene exposure and health outcomes, specifically, asthma symptoms [17,23], first diagnosis of asthma [25] and pulmonary infections [26]. Regarding outdoor exposure, almost all papers reported statistically significant relations between benzene exposure and respiratory health, explicitly, asthma [27,29-32], lung function [30,32] and bronchitis [32]. Aguilera et al. [28], found

suggestive associations between benzene and pulmonary infections or wheezing, being stronger for exposure in the 2nd trimester of pregnancy. Studies on personal exposure to benzene, reported statistically significant associations between exposure and lung function [34], albeit not significant for asthma [35].

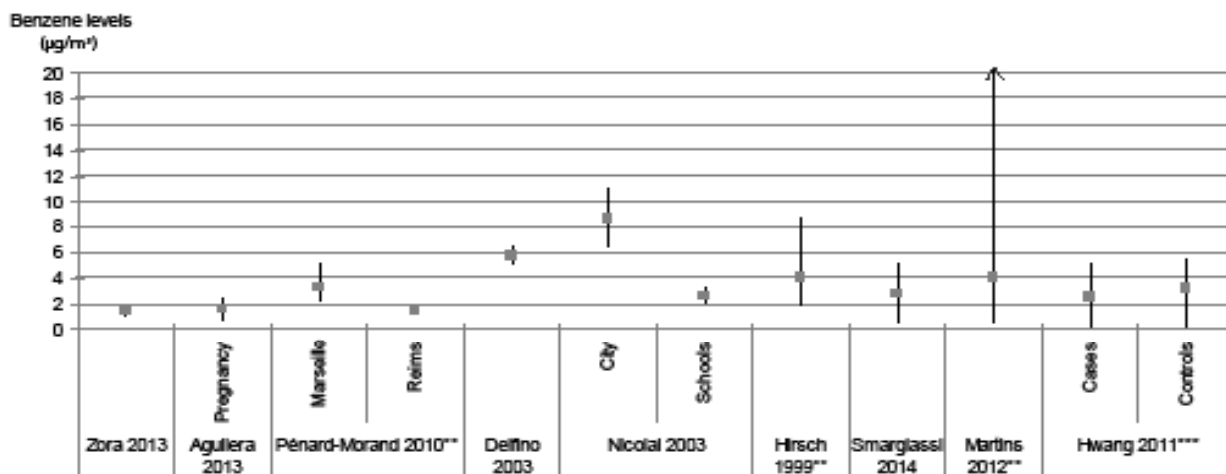
Benzene in indoor air

Three case-control studies on asthma assessing indoor air obtained different results for benzene exposure. Thus, a case-control study [23] carried out in adolescents from six French cities in 1999-2000 found a higher risk of asthma symptoms, specifically, woken up by a breathlessness crisis (OR[95%CI]: 10.10 [2.06-49.78]), related to a benzene exposure higher than 2.4 $\mu\text{g}/\text{m}^3$. Urinary S-phenylmercapturic acid, a benzene metabolite considered as a benzene exposure biomarker, was higher in asthmatic children and was correlated with benzene exposure. Other asthma symptoms were not significantly related to benzene exposure. Conversely, another study conducted some years later (2003-2007) [24] in the same French region reported non statistically significant associations between benzene exposure (levels higher than 1.8 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) and asthma in schoolchildren aged 10-14 years old. The main limitation for the first study was its sample size (n=32 cases; n=31 controls). The second study almost duplicated the sample size (n=113; 63 living in urban and 51 in rural areas) and adjusted by additional variables, monitoring season and children location. The third

A) INDOOR AIR STUDIES



B) OUTDOOR AIR AND PERSONAL EXPOSURE STUDIES



* Diez et al. expressed levels as Median (SD)

**Pénard-Morant et al., Hirsch et al. and Martins et al. expressed levels as Mean (min, max). Martins et al. reported personal estimated levels (mean(min,max)) in 4 visits. In this graphic are presented mean of the 4 means and minimum and maximum of these data

*** Hwang expressed levels as geometric mean and geometric standard deviation (GM (GSD))

Figure 2: Benzene levels ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) found in different studies selected. A) Indoor air levels expressed as median (range). B) Outdoor air and personal exposure levels expressed as mean (SD).

case-control study [25] was conducted in preschool children ($n=192$) living in Perth (Australia). Authors reported a statistically significant increase in asthma risk ($\text{OR}[95\% \text{CI}]: 2.92[2.25-3.80]$) associated with every $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ increase in benzene exposure in child bedrooms. In two last case-control studies [24,25] asthma was associated with exposure to other VOCs (acetaldehyde, toluene and total VOCs) (data not shown).

The LARS cohort study in Leipzig (Germany) [26] assessed benzene exposure in dwellings during pregnancy. They found a statistically significant increase in pulmonary infections at 6 weeks of age ($n=475$) associated with an increase of $5.6 \mu\text{g}/\text{m}^3$ in benzene levels ($\text{OR}[95\% \text{CI}]: 2.40 [1.30-4.50]$). Wheezing at first year of life was not related to prenatal exposure to benzene. Other VOCs were related with asthma and pulmonary infections. Despite the adjustment by other exposures,

they neither adjusted by socioeconomic status nor family history of allergies. In a cross-sectional study [17], asthma was associated with high benzene exposure levels measured in living rooms of children between 0-19 years old ($n=458$; $\text{OR}[95\% \text{CI}]: 2.49 [1.22-5.07]$; higher exposure than $28.7 \mu\text{g}/\text{m}^3$ in reference to lower exposure than $9.6 \mu\text{g}/\text{m}^3$). The important limitations of this cross-sectional study were the study design and lack of adjustment for co-variables and confounders.

Benzene in outdoor air

In a panel study conducted by Zora et al. [27], passive samplers were installed outside two schools and individual exposure was assigned according to the nearest sampler. They found low levels of exposure, also for the school near to major roadways ($1.5 \mu\text{g}/\text{m}^3$). No significant associations between benzene and other pollutants with an

increase in ACQ score were found. However, an increase in 0.17 ACQ score units (95%CI: 0.04-0.31) was related with an increase in benzene levels of 0.8 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ among subjects inhaling corticosteroids daily. They did not adjust for socio-economic variables or other possible exposures. In the INMA Spanish cohort, Aguilera et al. [28], found an association between an increase in 1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ of benzene exposure estimated in the second trimester of pregnancy and lower respiratory tract infections (LRTI) in a large sample of infants (n=2199). Delfino et al. [30] conducted a panel study on 21 asthmatic children aged between 10-16 years old. They assigned individual benzene levels from nearer central site measurement the same day symptoms were reported. They found statistically significant associations between an increase in mean concentrations of benzene (5.7 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) and both asthma and lung function. But when other pollutants were added to the models, the statistically significant association was diluted. They did not adjust by socioeconomic status, other exposure or history of asthma or allergies.

Three cross-sectional studies on outdoor air exposure [29,31,32] were retrieved and asthma related outcomes were studied in all of them. Additionally, Hirsch et al. [32] studied bronchitis and lung function. In the later study, 182 grid-points for monitoring annual levels of benzene by means of active samplers were distributed over the area. No modeling methods were used to predict spatial levels in the study area. Residential and school exposure levels were assigned from the nearest sampler. An increase of 1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ in both benzene exposures, residential and school, was associated with morning cough (more significant for non atopic children), bronchitis and asthma. In addition, residential exposure to benzene was associated with lung function. As part of phase II of the ISAAC project, Penard-Morand and Nicolai et al. [29,31] conducted similar studies in different countries (France and Germany, respectively) to assess outdoor exposure to benzene and asthma symptoms and obtain similar results. The first was conducted in 1999-2000 in schoolchildren (children between 9-11 years old, n=6683) within the French Six Cities Studies [29]. An increase of 2 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ in benzene exposure levels was associated with exercise-induced asthma, asthma current and asthma ever. Another study was conducted in 1995-1996 in two groups of German schoolchildren (5-7 and 9-11 years old, n=7509) [31]. An increase of 1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ in exposure levels was associated with current asthma, current wheeze, cough and current asthma when also considering ETS. Despite some similarities, the methodology used for benzene exposure assessment was different in the two articles (Table 2). While Pénard-Morand et al. [29] obtained annual mean concentrations of benzene from central sites measurements actively monitoring quality air, Nicolai et al. [31] monitored different levels by means of passive samplers located in 18 heavy traffic and 16 low-to-medium traffic points for 4 weeks. Additionally, Pénard-Morand et al. [29] spatially modeled benzene annual mean levels and exposure levels were predicted for each school address and Nicolai et al. [31] also modeled exposure levels but with a non-linear regression model and taking into account traffic variables. Individual assignment was done for residences. Hirsch et al. [32] monitoring annual levels of benzene by means of active samplers distributed in 182 grid-points over the area. No modeling methods were used to predict spatial levels in the study area. Residential and school exposure levels were assigned from the nearest sampler. An increase of 1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ in both benzene exposures, residential and school, was associated with morning cough (more significant for non-atopic children), bronchitis and asthma. In addition, residential exposure to benzene was associated with lung function.

Personal exposure to benzene

There are some scientific evidences showing higher levels of personal

exposure to air pollutants than those for indoor or outdoor exposure [22,37,38]. Nevertheless, this pattern was not obtained in the results of this review. Possible explanations are due to (1) the heterogeneity in methods assessing different types of exposures, and (2) spatial and temporal variability between studies. In general, personal exposure levels were lower than indoor exposure and similar for outdoor exposure. In a panel study conducted in asthmatic schoolchildren (n=72) from Montreal (Canada) no association between personal exposure to moderate levels of benzene and lung function-related outcomes was found [33]. Asthma association for schoolchildren (n=73) from Seoul (South Korea) was also not significant [35]. It should be pointed out that interpolation methods, as well as increased benzene level assessed, were not stated in this study. Only Martins et al. [34] reported a significant relationship for personal exposure to benzene. They carried out a study in wheezing children (n=52) from Viseu (Portugal), monitored indoor and outdoor benzene levels for 4 weeks, estimated levels spatially using dispersion model and assigned personal exposure based on time-activity patterns according to the estimations. They found significant associations between an increment in 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ of benzene with all lung function-related outcomes assessed also when adjusting for confounding factors such as degree of dust mites infestation. However, no significant associations were obtained for wheezing or need of rescue medication. The very low sample size of the studies hindered detection of the potential respiratory effect of benzene exposure.

Discussion

The literature reviewed shows the interest in studying the role played by exposure to benzene on respiratory problems in children. However, very few studies were found. Summing up globally the results from the studies selected, benzene exposure among children was associated with asthma [17,23,25,29-32], lung function [30,32,34], pulmonary infections [26,28] and bronchitis [32]. Overall findings in this literature review seem to indicate that benzene exposure is related with respiratory health in children and adolescents.

This review was focused on children up to 18 years old. We did not remove studies carried out on the adolescent population (13 to 18 years old) to increase the number of studies analyzing the relationship between benzene exposure and respiratory health. Some studies have analyzed associations between the presence of benzene sources in the dwellings [39-44] or living near to petrochemical industries [45-47] with respiratory health in children. They found significant associations between being exposed to these sources and suffering from wheezing episodes, asthma, obstructive bronchitis or impaired lung function. However, taking into account the fact that these sources are also sources for other pollutants as well as not providing us with reliable information about direct connection between benzene exposure and respiratory health, we excluded them from the review. We selected only papers that measure benzene levels quantitatively, in order to minimize misclassification exposure bias.

In general, benzene exposure levels in these studies were low compared with RfC for inhalation reported by IRIS (30 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) [18], however, they varied within a similar range to MRL recommended by ATSDR for acute and intermediate exposure terms (2.8 and 1.9 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) [48]). Benzene exposure levels indoors were higher than both personal and outdoor levels. Some additional studies have found a slightly different trend: personal exposure levels higher than indoor levels and this, in turn, higher than outdoor levels [22,37,38].

Comparisons between benzene exposure levels found in this review are untrustworthy due to three main reasons: methodological diversity, studies conducted in different years and geographical areas, and very scarce personal exposure studies. Comparisons should have been made with caution also when three measures, indoor, outdoor and personal exposure levels, were carried out in the studies. Taking into account boundary levels for ensuring human health established by European Regulation ($5 \mu\text{g}/\text{m}^3$ [20]) and WHO guidelines ($1.7 \mu\text{g}/\text{m}^3$ [21]), indoor exposure levels were moderate-high, outdoor levels were moderate-low and personal levels were moderate. In this case, it is also important to note that reference exposure levels were defined in different units (annual means) and methodologies (measured in outdoor ambient air by means of active samplers). Briefly, benzene exposure levels found were low, ranging in $\mu\text{g}/\text{m}^3$ and higher for indoor air.

Major findings in health respiratory effects were for indoor and outdoor air and were scarce for studies assessing personal exposure. The number of studies was very low. Related symptoms and problems seem to be related more to benzene exposure in indoor air than outdoor air, since magnitude associations were higher indoors. It is not due to higher levels of exposure being found indoors but to the higher levels of increase assessed in the association models (2.4 - $28.7 \mu\text{g}/\text{m}^3$ for indoor air versus 0.8 - $5.7 \mu\text{g}/\text{m}^3$ for outdoor air). There is no clear consistency between studies on the association between benzene exposure and different respiratory diseases in children [28,30,32-34], but, a more clear pattern between these contaminant and asthma has been found [17,23,25,27,29-32]. If a variety of studies using different designs and methodologies found significant associations with a health problem and air pollutant exposure the likelihood of making the same mistake is minimized. However, additional studies are needed to confirm this association.

Regarding time latency effects, most of the articles studied a chronic disease, asthma [24,25,29,31,32,35]. Nevertheless, some of them assess short-term effects outcomes related to exacerbation of asthma or severe asthma symptoms in case-control and panel control studies [23,27,30,34]. Panel studies, together with time-series studies, have been used widely to assess short-term effects of air pollution [49-51]. Individual availability of the data on exposure and health are the major strengths for panel study designs. Additional panel studies in this review assessed lung function and wheezing as respiratory indices and symptoms that could be affected by short-term exposure to air pollution [30,32-34], but only in a couple of those the respiratory problems were negatively related to benzene exposure [30,32]. Apart from asthma, effects, bronchitis and pulmonary infections were related in the long-term with benzene exposure [28,43]. Despite the fact that the results varied considerably, findings of this review suggested adverse effects of benzene exposure in the short and long-term.

Studies reviewed used a wide range of approaches relying on study design, children's age studied, outcomes analyzed, benzene exposure assessment methods and association measures used. This fact prevented comparisons from being made between results. Regarding the methodology used among the studies, by sampling exposure levels in different ways we could obtain different results (e.g., all types known of passive samplers are effective and reliable collectors under real-life conditions [52,53], but they could be different regarding uptake rates and detection limits [50]). Another limitation lies in the four cross-sectional studies included. This type of studies, based on a punctual picture of the matter and usually with a single exposure measure, holds limitations to the etiologic study of a health problem and did not allow us to establish the temporality of exposures [54]. However, in one of the

cross-sectional studies found [29], authors considered time of residence in the study area in the association analysis in order to minimize time exposure bias. The strength for including cross-sectional studies in this review was their statistical power due to their large sample size (ranging from 458 to 7509 individuals). Another deficiency of some of the studies selected rests on the lack of some adjusting variables. One of these reports [17] did not include any covariables in the association models. More than half of the studies did not adjust by socio-demographic status. Some studies neither adjusted by other exposures or familial history of allergies [27,30,32,35,43].

Since different methodologies were applied in the studies and a low number of studies were found, the evidences are scarce and inconclusive. Additional research on this topic is needed to broaden knowledge on the relationship between benzene and respiratory health in children. In our opinion, more studies on personal exposure assessment would be crucial, as these measurements are the most reliable to determine real exposure to air pollutants. Besides, more studies should be addressed at improving exposure assessment considering time-activity patterns as well as the use of prospective designs. Additional studies based on multicenter projects using common methodology are needed. Some examples of these multicenter studies could be ESCAPE [55], HELIX [56], ENRIECCO, CHICCOS, GA2LEN, MeDALL [57] in Europe, National Children Study in the United States or ISAAC [36,58] and ICAPPO [59] worldwide projects. Finally, it is important to consider in the analyses adjusting factors related with other exposures (tobacco smoke, combustion sources in the household and other variables about lifestyles [13]), social factors [60-63], annual variability in VOC levels [64], preterm birth and low birth weight [65,66].

In conclusion, the effect of benzene exposure on children's respiratory health at usual current levels has still not been confirmed. However, some considerations for preventing hazards from benzene exposure could be recommended [67]. In indoor air, it is important to maintain high rates of ventilation at home during benzene-emitting activities (e.g. redecorating, painting works) or avoiding tobacco smoke. In outdoor air, a useful recommendation included using ecologic transport (e.g. bicycle, public transport or electric cars). All these recommendations are of course also good for improving air quality in general. Further research is needed to broaden knowledge on the effects of benzene on respiratory health during childhood.

Acknowledgment

This work was supported by grants from the Health Institute Carlos III (PI13/02032, PI12/00610, PI11/02591). The first author wants to thank to Dr. Maria-Jose Lopez-Espinosa for writing assistance.

References

1. WHO (2014) Ambient and household air pollution and health.
2. Schwartz J (2004) Air pollution and children's health. *Pediatrics* 113: 1037-1043.
3. Weinmayr G, Romeo E, De Sario M, Weiland SK, Forastiere F (2010) Short-term effects of PM10 and NO2 on respiratory health among children with asthma or asthma-like symptoms: a systematic review and meta-analysis. *Environ Health Perspect* 118: 449-457.
4. Fuentes- Leonarte V, Tenías JM, Ballester F (2009) Levels of pollutants in indoor air and respiratory health in preschool children: a systematic review. *Pediatr Pulmonol* 44: 231-243.
5. Jackson S, Mathews KH, Pulanic D, Falconer R, Rudan I, et al. (2013) Risk factors for severe acute lower respiratory infections in children: a systematic review and meta-analysis. *Croat Med J* 54: 110-121.
6. Macintyre EA, Gehring U, Mölter A, Fuertes E, Klümper C, et al (2013) Air Pollution and Respiratory Infections during Early Childhood: An Analysis of 10 European Birth Cohorts within the ESCAPE Project. *Environ Health Perspect* 122: 107-113.

7. Mölter A, Agius RM, de Vocht F, Lindley S, Gerrard W, et al. (2013) Long Term Exposure to PM10 and NO2 in Association with Lung Volume and Airway Resistance in the MAAS Birth Cohort. *Environ Health Perspect* 121:1232-1238.
8. WHO (2013) Ending Preventable Child Deaths from Pneumonia and Diarrhoea by 2025: Global Action Plan for Prevention and Control of Pneumonia and Diarrhoea, Switzerland.
9. Faustman EM, Silbernagel SM, Fenske RA, Burbacher TM, Ponce RA (2000) Mechanisms underlying Children's susceptibility to environmental toxicants. *Environ Health Perspect* 1: 13-21.
10. Landrigan PJ, Kimmel CA, Correa A, Eskenazi B (2004) Children's health and the environment: public health issues and challenges for risk assessment. *Environ Health Perspect* 112: 257-265.
11. ATSDR (2007) Aire: Contaminación de la atmósfera. .
12. IARC (2012) A Review of Human Carcinogens: Chemical Agents and Related Occupations. IARC Monographs on the Evaluation of carcinogenic Risks to Humans. 100: 249-294.
13. WHO (2010) Regional office for Europe. WHO Guidelines for indoor air quality. Selected pollutants.
14. Heinrich J (2011) Influence of indoor factors in dwellings on the development of childhood asthma. *Int J Hyg Environ Health* 214: 1-25.
15. Mendell MJ (2007) Indoor residential chemical emissions as risk factors for respiratory and allergic effects in children: a review. *Indoor Air* 17: 259-277.
16. Arif AA, Shah SM (2007) Association between personal exposure to volatile organic compounds and asthma among US adult population. *Int Arch Occup Environ Health* 80: 711-719.
17. Gordian ME, Stewart AW, Morris SS (2010) Evaporative gasoline emissions and asthma symptoms. *Int J Environ Res Public Health* 7: 3051-3062.
18. IRIS (2002) Toxicological review of benzene (noncancer effects). U.S. Environmental Protection Agency: Integrated Risk Information System. Washington, DC.
19. NIOSH (2010) Benzene. NIOSH pocket guide to chemical hazards. Atlanta, GA: National Institute for Occupational Safety and Health, Centers for Disease Control and Prevention.
20. European Commission (2009) Directive 2008/50/EC of the European Parliament and of the Council of 21 May 2008 on ambient air quality and cleaner air for Europe, Brussels. Commission of the European Communities.
21. WHO (2000) Air quality guidelines for Europe. Regional office for Europe, Copenhagen, Denmark.
22. Weisel CP (2002) Assessing exposure to air toxics relative to asthma. *Environ Health Perspect* 110: 527-537.
23. Rive S, Hulin M, Baiz N, Hassani Y, Kigninman H, Toloba Y, et al. (2013) Urinary S-PMA related to indoor benzene and asthma in children. *Inhal Toxicol* 25: 373-382.
24. Hulin M, Caillaud D, Annesi-Maesano I (2010) Indoor air pollution and childhood asthma: variations between urban and rural areas. *Indoor Air* 20: 502-514.
25. Rumchev K, Spickett J, Bulsara M, Phillips M, Stick S (2004) Association of domestic exposure to volatile organic compounds with asthma in young children. *Thorax* 59: 746-751.
26. Diez U, Kroessner T, Rehwagen M, Richter M, Wetzig H, et al. (2000) Effects of indoor painting and smoking on airway symptoms in atopy risk children in the first year of life results of the LARS-study. Leipzig Allergy High-Risk children study. *Int J Hyg Environ Health* 203: 23-28.
27. Zora JE, Sarnat SE, Raysoni AU, Johnson BA, Li W-W, et al. (2013) Texas. *Sci Total Environ* 448: 56-65.
28. Aguilera I, Pedersen M, Garcia-Esteban R, Ballester F, Basterrechea M, et al (2013) Early-Life Exposure to Outdoor Air Pollution and Respiratory Health, Ear Infections, and Eczema in Infants from the INMA Study. *Environ Health Perspect* 121: 387-392.
29. Penard-Morand C, Raheison C, Charpin D, Kopferschmitt C, Lavaud F, et al. (2010) Long-term exposure to close-proximity air pollution and asthma and allergies in urban children. *Eur Respir J* 36: 33-40.
30. Delfino RJ, Gong H, Linn WS, Hu Y, Pellizzari ED (2003) Respiratory symptoms and peak expiratory flow in children with asthma in relation to volatile organic compounds in exhaled breath and ambient air. *J Expo Anal Sci Environ Epidemiol* 13: 348-363.
31. Nicolai T, Carr D, Weiland SK, Duhme H, Von Ehrenstein O, et al. (2003) Urban traffic and pollutant exposure related to respiratory outcomes and atopy in a large sample of children. *Eur Respir J* 21: 956-963.
32. Hirsch T, Weiland SK, von Mutius E, Safeca AF, Gräfe H, et al. (1999) Inner city air pollution and respiratory health and atopy in children. *Eur Respir J* 14: 669-677.
33. Smargiassi A, Goldberg MS, Wheeler AJ, Plante C, Valois M-F, et al. (2014) Associations between personal exposure to air pollutants and lung function tests and cardiovascular indices among children with asthma living near an industrial complex and petroleum refineries. *Environ Res* 132: 38-45.
34. Martins PC, Valente J, Papoila AL, Caires I, Araújo-Martins J, et al. (2012) Airways changes related to air pollution exposure in wheezing children. *Eur Respir J* 39: 246-253.
35. Hwang G, Yoon C, Choi J (2011) A Case-Control Study: Exposure Assessment of VOCs and Formaldehyde for Asthma in Children. *Aerosol Air Qual Res* 11: 908-914.
36. Asher MI, Keil U, Anderson HR, Beasley R, Crane J, et al. (1995) International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): rationale and methods. *Eur Respir J* 8: 483-491.
37. Llop S, Ballester F, Aguilera I, Estarlich M, Fernandez-Patier R, et al. (2010) Outdoor, indoor and personal distribution of BTEX in pregnant women from two areas in Spain – Preliminary results from the INMA project. *Atmospheric Pollut Res* 1: 147-154.
38. Topp R, Cyrus J, Gebefugi I, Schnelle-Kreis J, Richter K, et al. (2004) Indoor and outdoor air concentrations of BTEX and NO2: correlation of repeated measurements. *J Environ Monit* 6:807-812.
39. Khalequzzaman M, Kamijima M, Sakai K, Chowdhury NA, Hamajima N, et al. (2007) Indoor air pollution and its impact on children under five years old in Bangladesh. *Indoor Air* 17:297-304.
40. Khalequzzaman M, Kamijima M, Sakai K, Hoque BA, Nakajima T (2010) Indoor air pollution and the health of children in biomass- and fossil-fuel users of Bangladesh: situation in two different seasons. *Environ Health Prev Med* 15: 236-243.
41. Emenius G, Svartengren M, Korsgaard J, Nordvall L, Pershagen G (2004) Indoor exposures and recurrent wheezing in infants: a study in the BAMSE cohort. *Acta Paediatr* 93: 899-905.
42. Jaakkola JJK, Parise H, Kislitsin V, Lebedeva NI, Spengler JD (2004) Asthma, wheezing, and allergies in Russian school children in relation to new surface materials in the home. *Am J Public Health* 94: 560-562.
43. Diez U, Rehwagen M, Rolle-Kampczyk U, Wetzig H, Schulz R, et al. (2003) Redecoration of apartments promotes obstructive bronchitis in atopy risk infants - Results of the LARS study. *Int J Hyg Environ Health* 206: 173-179.
44. Wieslander G, Norback D, Bjornsson E, Janson C, Boman G (1997) Asthma and the indoor environment: The significance of emission of formaldehyde and volatile organic compounds from newly painted indoor surfaces. *Int Arch Occup Environ Health* 69: 115-124.
45. De Marco R, Marcon A, Rava M, Cazzoletti L, Pironi V, et al. (2010) Proximity to chipboard industries increases the risk of respiratory and irritation symptoms in children: The Viadana study. *Sci Total Environ*, 408: 511-517.
46. Rusconi F, Catelan D, Accetta G, Peluso M, Pistelli R, et al. (2011) Asthma symptoms, lung function, and markers of oxidative stress and inflammation in children exposed to oil refinery pollution. *J Asthma Off J Assoc Care Asthma*, 48: 84-90.
47. Moraes ACL de, Ignotti E, Netto PA, Jacobson L da SV, Castro H, Hacon S de S (2010) Wheezing in children and adolescents living next to a petrochemical plant in Rio Grande do Norte, Brazil. *J Pediatr (Rio J)*, 86: 337-344.
48. ATSDR (2007) Toxicological profile: Benzene. Atlanta, Georgia: Agency for toxic substances and disease registry.
49. Li S, Williams G, Jalaludin B, Baker P (2012) Panel studies of air pollution on children's lung function and respiratory symptoms: a literature review. *J Asthma Off J Assoc Care Asthma*, 49:895-910.
50. Nieuwenhuijsen M, Katsouyanni K, Touloumi G, Jarup L, Best N, et al. (2008) Special study designs and analyses in environmental epidemiology. Environmental epidemiology Study methods and applications. United States: Oxford University Press Inc., New York.
51. Ward DJ, Ayres JG (2004) Particulate air pollution and panel studies in children: a systematic review. *Occup Environ Med*, 61: e13.
52. Zabiegała B, Urbanowicz M, Szymanska K, Namiesnik J (2010) Application of passive sampling technique for monitoring of BTEX concentration in urban air: field comparison of different types of passive samplers. *J Chromatogr Sci*, 48: 167-175.
53. Begerow J, Jermann E, Keles T, Dunemann L (1999) Performance of two different types of passive samplers for the GC/ECD-FID determination of

- environmental VOC levels in air. *Fresenius J Anal Chem*, 363: 399-403.
54. Levin KA (2006) Study design III: Cross-sectional studies. *Evid Based Dent*, 7: 24-25.
55. Gehring U, Gruzjeva O, Agius RM, Beelen R, Custovic A, et al. (2013) Air pollution exposure and lung function in children: the ESCAPE project. *Environ Health Perspect*, 121: 1357-1364.
56. Vrijheid M, Slama R, Robinson O, Chatzi L, Coen M, et al. (2014) The Human Early-Life Exposome (HELIX): Project Rationale and Design. *Environ Health Perspect*, 122: 535-544.
57. Bousquet J, Anto J, Sunyer J, Nieuwenhuijsen M, Vrijheid M, et al. (2013) Pooling birth cohorts in allergy and asthma: European Union-funded initiatives - a MeDALL, CHICOS, ENRIECO, and GA2LEN joint paper. *Int Arch Allergy Immunol*, 161: 1-10.
58. Asher MI, Strachan DP, Pearce N, García-Marcos L (2011) The ISAAC Story: The International Study of Asthma and Allergies in Childhood. Auckland, New Zealand.
59. Parker JD, Rich DQ, Glinianaia SV, Leem JH, Wartenberg D, et al. (2011) The International Collaboration on Air Pollution and Pregnancy Outcomes: initial results. *Environ Health Perspect*, 119: 1023-1028.
60. Brown S, Sim M, Abramson M, Gray C (1994) Concentrations of Volatile Organic-Compounds in Indoor Air - a Review. *Indoor Air-Int J Indoor Air Qual Clim*, 4: 123-134.
61. WHO Regional office for Europe (2003) Health Aspects of Air Pollution with Particulate Matter, Ozone and Nitrogen Dioxide.
62. Abel TD (2008) Skewed riskscapes and environmental injustice: a case study of metropolitan St. Louis. *Environ Manage*, 42: 232-248.
63. Havard S, Deguen S, Zmirou-Navier D, Schillinger C, Bard D (2009) Traffic-related air pollution and socioeconomic status: a spatial autocorrelation study to assess environmental equity on a small-area scale. *Epidemiol Camb Mass*, 20: 223-230.
64. Miller L, Xu X, Grgicak-Mannion A, Brook J, Wheeler A (2012) Multi-season, multi-year concentrations and correlations amongst the BTEX group of VOCs in an urbanized industrial city. *Atmos Environ*, 61: 305-315.
65. Pedersen M, Giorgis-Allemand L, Bernard C, Aguilera I, Andersen A-MN, Ballester F, et al (2013) Ambient air pollution and low birthweight: a European cohort study (ESCAPE). *Lancet Respir Med*, 1: 695-704.
66. Dadvand P, Parker J, Bell ML, Bonzini M, Brauer M, Darrow LA, 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: 267-373.
67. WHO (2010) Preventing disease through healthy environments. Exposure to air pollution: a major public health concern, Geneva.

Citation: Ferrero A, Íñiguez C, Esplugues A, Estarlich M, Ballester F (2014) Benzene Exposure and Respiratory Health in Children: A Systematic Review of Epidemiologic Evidences. *J Pollut Eff Cont* 2: 114 doi: [10.4172/2375-4397.1000114](https://doi.org/10.4172/2375-4397.1000114)

Submit your next manuscript and get advantages of OMICS Group submissions

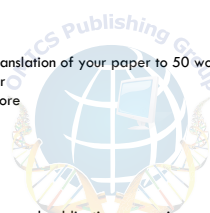
Unique features:

- User friendly/feasible website-translation of your paper to 50 world's leading languages
- Audio Version of published paper
- Digital articles to share and explore

Special features:

- 350 Open Access Journals
- 30,000 editorial team
- 21 days rapid review process
- Quality and quick editorial, review and publication processing
- Indexing at PubMed (partial), Scopus, EBSCO, Index Copernicus and Google Scholar etc
- Sharing Option: Social Networking Enabled
- Authors, Reviewers and Editors rewarded with online Scientific Credits
- Better discount for your subsequent articles

Submit your manuscript at: <http://www.omicsonline.org/submission/>



ANEXO II:

Infants' indoor and outdoor residential exposure to benzene and respiratory health in a Spanish cohort.

Environmental Pollution 2017. 222, 486-494
<http://dx.doi.org/10.1016/j.envpol.2016.11.065>



Infants' indoor and outdoor residential exposure to benzene and respiratory health in a Spanish cohort[☆]



Amparo Ferrero^{a, b, *}, Ana Esplugues^{c, a, b}, Marisa Estarlich^{b, a}, Sabrina Llop^{a, b}, Amparo Cases^{a, b}, Enrique Mantilla^d, Ferran Ballester^{a, c, b}, Carmen Iñiguez^{a, b}

^a Epidemiology and Environmental Health Joint Research Unit, FISABIO–Universitat Jaume I, Universitat de València, Avenida de Catalunya 21, 46020, Valencia, Spain

^b Spanish Consortium for Research on Epidemiology and Public Health (CIBERESP), Melchor Fernández Almagro, 3-5, 28029, Madrid, Spain

^c Faculty of Nursing and Chiropody, Universitat de València, Av. Blasco Ibáñez, 13, 46010 Valencia, Spain

^d Center for Mediterranean Environmental Studies, (CEAM), Parque Tecnológico, Charles R. Darwin, 14, 46980 Paterna, Valencia, Spain

ARTICLE INFO

Article history:

Received 11 October 2016

Received in revised form

20 November 2016

Accepted 21 November 2016

Available online 4 January 2017

Keywords:

Infant

Air pollution

Benzene

Respiratory tract infections

Respiratory signs and symptoms

ABSTRACT

Benzene exposure represents a potential risk for children's health. Apart from being a known carcinogen for humans (group 1 according to IARC), there is scientific evidence suggesting a relationship between benzene exposure and respiratory problems in children. But results are still inconclusive and inconsistent. This study aims to assess the determinants of exposure to indoor and outdoor residential benzene levels and its relationship with respiratory health in infants. Participants were 1-year-old infants (N = 352) from the INMA cohort from Valencia (Spain). Residential benzene exposure levels were measured inside and outside dwellings by means of passive samplers in a 15-day campaign. Persistent cough, low respiratory tract infections and wheezing during the first year of life, and covariates (dwelling traits, lifestyle factors and sociodemographic data) were obtained from parental questionnaires. Multiple Tobit regression and logistic regression models were performed to assess factors associated to residential exposure levels and health associations, respectively. Indoor levels were higher than outdoor ones (1.46 and 0.77 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, respectively; $p < 0.01$). A considerable percentage of dwellings, 42% and 21% indoors and outdoors respectively, surpassed the WHO guideline of 1.7 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ derived from a lifetime risk of leukemia above 1/100 000. Monitoring season, maternal country of birth and parental tobacco consumption were associated with residential benzene exposure (indoor and outdoors). Additionally, indoor levels were associated with mother's age and type of heating, and outdoor levels were linked with zone of residence and distance from industrial areas. After adjustment for confounding factors, no significant associations were found between residential benzene exposure levels and respiratory health in infants. Hence, our study did not support the hypothesis for the benzene exposure effect on respiratory health in children. Even so, it highlights a public health concern related to the personal exposure levels, since a considerable number of children surpassed the abovementioned WHO guideline for benzene exposure.

© 2016 The Authors. Published by Elsevier Ltd. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

1. Introduction

A recent WHO report about “preventing disease through healthy environment” claimed that 12.6 million deaths in 2012, representing almost a quarter of the global deaths worldwide, were

attributable to unhealthy environments (WHO, 2016). Of these, 1.7 million involved children under 5 years of age, the main causes being respiratory tract infections and diarrheic diseases. Regarding household and ambient air pollution, 4.3 and 3.7 million deaths can be attributable to these factors, respectively (Lim et al., 2012).

Due to their behavioral patterns, children are considerably more exposed to air pollution than adults. Inhalation rate is higher than in adults and infants' height places them much closer to the exhaust pipes of cars (Landrigan et al., 2004; Moya et al., 2004). Moreover, children's respiratory system is characterized by its high vulnerability since development of the lungs is not fully completed until around the third year of life (Schittny and Burri, 2007). During

[☆] This paper has been recommended for acceptance by David Carpenter.

* Corresponding author. Epidemiology and Environmental Health Joint Research Unit, FISABIO–Universitat Jaume I, Universitat de València, Avenida de Catalunya 21, 46020, Valencia, Spain.

E-mail address: ferrero_ampsan@gva.es (A. Ferrero).

the developmental period, certain toxic exposures such as tobacco smoke and air pollutants could have an influence on the normal development of the lungs. This, in turn, could determine respiratory illnesses later in childhood and adulthood (Duijts, 2012; Shi et al., 2007).

Benzene, a volatile organic compound (VOC) derived from petroleum, is a common solvent. The main source of benzene is tobacco smoke, but its levels indoors are also increased after using gas stoves, and cleaning or painting products (Kotzias et al., 2005; Topp et al., 2004; WHO, 2010). Outdoor sources are traffic exhaust fumes, and emissions from industrial facilities and/or gas stations. Levels of this pollutant in indoor air are usually higher than outdoors, since it is more commonly derived from household sources and activities.

Apart from being known carcinogens, according to the International Agency for Research on Cancer (IARC, 2012), some VOCs such as formaldehyde or benzene have been suggested to play a role in the development of respiratory diseases (Ferrero et al., 2014; Fuentes-Leonarte et al., 2009; IARC, 2012; WHO, 2010). They could irritate the airways or alter the multipathway inflammation mechanisms in epithelial lung cells after inhalation at normal concentrations indoors (ranging within $\mu\text{g}/\text{m}^3$) (Mascelloni et al., 2015; Pariselli et al., 2009; Wang et al., 2014). However, the strongest and most consistent evidence on respiratory effects in epidemiological studies in children are for formaldehyde, while for benzene exposure evidence is still scarce and inconclusive (Bolden et al., 2015; Heinrich, 2011; Mendell, 2007; Roda et al., 2013).

As part of the multicenter prospective INMA project (for its acronym in Spanish: Infancia y Medio Ambiente) (Guxens et al., 2012), a previous study assessed the relationship between ambient exposure to benzene and NO_2 in residential dwellings in two developmental periods of children (prenatal and during 1st year of life), and respiratory health in children aged 1 in four INMA cohorts (Aguilera et al., 2013). Exposure levels in both periods were estimated by means of land use regression (LUR) models and predicted for residential addresses. LUR models were based on measurements in more than 50 representative locations spread over each study area during the mothers' pregnancy (years 2004–2007). Regarding respiratory health associations, benzene exposure in the prenatal period was not related to respiratory infections or symptoms. In the INMA cohort of Valencia, one study has empirically measured and described residential exposure levels to VOCs (specifically to benzene, toluene, ethyl benzene and xylene, known as BTEX compounds) in indoor and outdoor air in half of the dwellings with an infant population during their first years of life (Esplugues et al., 2010). Here, we examined levels of residential exposure to benzene measured indoors and outdoors at the first year of life, as well as its relationship with respiratory health in infancy.

Thus, the purposes of this study were to assess (i) the environmental, lifestyle and individual factors associated to benzene exposure levels measured directly inside and outside the dwellings at age 1, and (ii) their relationship with respiratory symptoms and problems suffered by infants during their first year of life.

2. Methods

2.1. Study population

The study population consisted of children participating in the INMA Project in Valencia (Spain). Their mothers were recruited during pregnancy between November 2003 and June 2005 at the first prenatal health examination at the reference hospital (Hospital "La Fe" in Valencia) (Guxens et al., 2012; Ramón et al., 2005). At birth, 787 newborns were included in the INMA-Valencia cohort. Of these, 708 participated at follow up at one year of age (2006–2007).

Participants in the present study were a subsample of 352 children with available measurements of any of the pollutants monitored at age 1 (VOC or NO_2) (Supplementary Fig. 1). Written informed consent was obtained from parents and the study was approved by the ethics committee of the reference hospital. The study area of the INMA-Valencia cohort covers around 1372 km^2 including 34 municipalities with a wide range of sociodemographic and environmental traits. The area is made up of a typically urban zone (city of Valencia), a metropolitan area containing the neighboring towns around the city of Valencia, a semi-urban area dedicated to industrial and agricultural activity, and a typically rural zone.

2.2. Benzene exposure assessment

Residential benzene exposure levels were measured inside and outside the dwellings during the children's first year of life (years 2006–2007). They were monitored in a 15-day campaign by means of passive samplers located in the living room of each dwelling and outside the home in a window or on a balcony. The method for benzene level measurement has been described elsewhere (Esplugues et al., 2010a). Briefly, passive samplers were stainless steel tubes 8.9 cm in length and with an internal diameter of 0.5 cm containing a solid sorbent for chemical fixing (Tenax TA 60/80; Analytical Columns, New Addington, Croydon, England). Chemical analyses consisted in thermal desorption of the samples coupled to gas chromatography with flame ionization detection (TD/GC/FID). The detection limit (DL) was $1.04 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Benzene levels for residences below the DL (36% indoors and 42% outdoors) were considered as DL/2.

2.3. Respiratory outcomes

At the first-year follow up, health information was obtained by means of a questionnaire administered to parents by trained personnel. Questions on respiratory symptoms and diagnosis during the previous 12 months were based on a structured questionnaire from the AMICS study (Sunyer et al., 2001; Polk et al., 2004). Respiratory outcomes in the present study were (i) persistent cough (lasting more than 3 weeks), (ii) low respiratory tract infections (LRTI) including doctor's diagnosis of bronchitis, bronchiolitis or pneumonia, and (iii) wheezing, considered as dichotomous variables. Specific questions (in Spanish) and further information can be found in Supplementary Fig. 2.

2.4. Covariates

Information related to environmental exposure or respiratory health was also obtained by a questionnaire administered to parents in different visits. Information gathered during the first trimester of pregnancy were maternal age, educational level, maternal country of birth, familial history of allergies and zone of residence; during the third trimester they were maternal tobacco consumption during pregnancy and social class based on parental occupation; and at the first-year follow up, they were parental tobacco consumption, frequency of traffic in the nearest street, distance to an industrial area, number of rooms and rooms equipped with air conditioning, number of people living at home, daily ventilation rate, household size, attendance at day-care centers, type of cooking and heating, household pesticide use, habitual use of painting and cleaning products such as bleach, ammonia, hydrochloric acid, degreasers, solvent stain-removers, sprays for air fresheners and perfumed products.

In addition, NO_2 exposure levels during pregnancy and at age 1 were tested as confounder variables. Details of the methodology for the estimation of residential ambient exposure levels to NO_2 during

pregnancy by means of LUR models have been presented elsewhere (Iñiguez et al., 2009). At age 1, residential exposure levels to NO₂ were monitored indoors and outdoors in a similar way to the present study (Esplugues et al., 2010b).

2.5. Statistical analysis

A descriptive study was conducted for residential benzene exposure levels and for respiratory health. Indoor and outdoor residential exposure levels and the ratio between indoor and outdoor levels (I/O ratio) were tabulated according to monitoring season and zone of residence, and their distributions were compared by means of a Kruskal-Wallis test. Spearman correlations between benzene and NO₂ exposure levels in different periods were also calculated. For subsequent analysis, logarithmic transformations of residential exposure levels were calculated. Concerning respiratory outcomes, accumulated incidences (AI) in the study population were calculated. A detailed comparison of each respiratory outcome between the whole INMA-Valencia population and the study population (Chi2 test) as well as according to individual factors (logistic regression) is presented in [Supplementary Material Table 2](#).

Factors associated to residential benzene exposure levels were obtained by means of Tobit regression models. These models are appropriate when considering an explanatory continuous variable with left-censored distribution in the DL (Aurrekoetxea et al., 2015; Bleda Hernández and Tobías Garcés, 2002). Multivariate models were constructed considering factors (i) related to exposure in univariate analysis ($p < 0.2$), and (ii) with a significant likelihood ratio test in the multivariate models ($p > 0.1$). In order to adjust for seasonality of benzene levels, monitoring season was included in the models as a forced factor, regardless of its statistical significance.

Associations between residential exposure levels with respiratory health outcomes at age 1 were assessed by means of logistic regression. Variables related with the outcome were selected following previous studies, and confounders were obtained for their relationship with benzene exposure (those found to be significant in previous multivariate Tobit regression analyses). Factors included in multivariate models were selected by one of the following criteria: in a first step, factors related to respiratory outcomes were considered ($p < 0.1$ in likelihood ratio test); and in a second step, covariates modifying effects estimates of each exposure by more than 20% when included in the model. Health associations were expressed as the odds ratio (OR) and the confidence intervals at 95% (CI 95%) derived for an increment of one unit of natural logarithm of residential benzene exposure levels (indoor and outdoor).

3. Results

3.1. Benzene exposure levels

Residential benzene exposure levels were measured in the dwellings of 352 children, which represents more than a half of the population at age 1 ([Supplementary Fig. 1](#)). Valid data were obtained for 341 and 292 dwellings, indoors and outdoors, respectively. Median levels (percentiles 5, 95) for indoors and outdoors were 1.46 (0.52, 8.63) $\mu\text{g}/\text{m}^3$ and 0.77 (0.52, 2.58) $\mu\text{g}/\text{m}^3$, respectively ([Fig. 1](#)). In general, correlations between residential exposure levels (indoors and outdoors) for benzene and NO₂ were low, except for a correlation between residential NO₂ indoors and outdoors, which was moderate-high ($r = 0.65$) ([Supplementary Table 1](#)).

According to season, the highest levels of benzene occurred

during winter and the lowest during summer ([Table 1](#)) for both indoors and outdoors. Children living in rural areas were generally exposed to higher benzene exposure levels indoors than those in urban and metropolitan areas. By contrast, children from metropolitan and urban areas were exposed to higher levels outdoors. The median I/O ratio was close to unity; however, it was higher during winter and spring, and in semi-urban, residential and rural areas.

3.2. Factors associated to residential benzene exposure levels

In the adjusted Tobit regression model ([Table 2](#)), residential benzene exposure levels indoors were significantly associated with season (levels were higher in all the seasons compared to summer), with maternal country of birth (they were higher in the children of non-Spanish women compared to Spanish), with exposure to parental tobacco smoke during age 1 (they were higher for those children whose parents both smoked at home compared to those children whose parents did not smoke during their first year), with maternal age at delivery (they were lower in children from older mothers aged more than 35 years) and with type of heating (they were significantly higher in dwellings with wood or coal heating compared to those with central heating).

Regarding residential exposure outdoors, results from the Tobit regression model showed that levels were significantly associated with season (they were higher during spring months compared to winter), with maternal country of birth (they were higher in dwellings of non-Spanish women compared to Spanish), with parental tobacco smoking at age 1 (levels were higher in dwellings where only mothers smoked at home), with distance to an industrial area (levels were higher in dwellings further than 50 m from an industrial area compared to those closer) and with zone of residence (levels were lower in residential areas in both non-urban zones and in rural zones compared to urban areas).

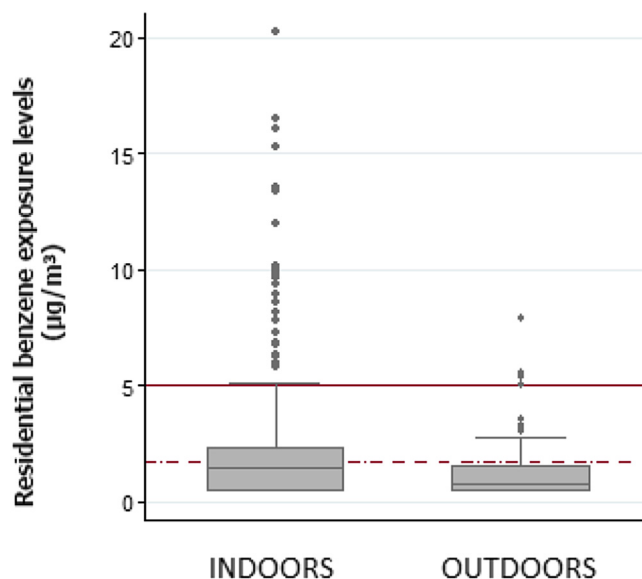


Fig. 1. Benzene exposure levels measured indoors and outdoors of the residences in INMA-Valencia cohort at 1st year of life (2006–2007). Red continuous line indicates the boundary value established by Directive 2008/50/EC on Ambient air quality (5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$). Red discontinuous line indicates the WHO guideline concentration associated with an excess in lifetime risk of leukemia of 1/100 000 (1.7 $\mu\text{g}/\text{m}^3$). In this graphic have not shown 3 outliers for residential exposure indoors (35; 58 and 88.7 $\mu\text{g}/\text{m}^3$).

Table 1

Indoor and outdoor benzene exposure levels measured at the residences in the INMA-Valencia cohort at first year of life (2006–2007), according to monitoring season and zone of residence (expressed in $\mu\text{g}/\text{m}^3$). Ratio of indoor and outdoor benzene levels (I/O ratio) is also presented.

Indoor levels	N	Median	%<LD	P05	P95	p-value ^a
Monitoring season	341					
Summer	107	0.52	52.34	0.52	3.18	
Autumn	85	1.28	37.65	0.52	6.05	
Winter	49	1.92	4.08	1.04	12.00	
Spring	100	1.55	35.00	0.52	11.70	0.001
Zone of residence	341					
Urban	27	1.28	37.04	0.52	5.87	
Metropolitan	150	1.44	37.33	0.52	4.88	
Semi-urban	86	1.54	34.88	0.52	9.82	
Residential area ^b	58	1.23	44.83	0.52	13.56	
Rural	20	2.38	15.00	0.52	9.41	0.212
Outdoor levels	N	Median	%<LD	P05	P95	p-value ^a
Monitoring season	292					
Summer	81	0.52	60.49	0.52	2.25	
Autumn	73	1.11	46.58	0.52	2.64	
Winter	39	1.36	28.21	0.52	3.61	
Spring	99	0.52	52.53	0.52	2.56	0.027
Zone of residence	292					
Urban	23	1.18	47.83	0.52	2.57	
Metropolitan	126	1.21	39.68	0.52	2.77	
Semi-urban	73	0.52	50.68	0.52	2.56	
Residential area ^b	51	0.52	68.63	0.52	1.86	
Rural	19	0.52	68.42	0.52	5.43	0.003
Ratio I/O	N	Median	I/O > 1 (%)	P05	P95	p-value ^a
Monitoring season	290					
Summer	81	1.00	32.10	0.47	3.97	
Autumn	72	1.00	47.22	0.35	7.32	
Winter	39	1.31	79.49	0.61	26.08	
Spring	98	1.23	55.10	0.30	11.29	0.002
Zone of residence	290					
Urban	23	1.00	39.13	0.25	7.32	
Metropolitan	126	1.00	46.03	0.37	4.54	
Semi-urban	73	1.05	50.68	0.35	9.29	
Residential area ^b	50	1.63	56.00	0.49	26.08	
Rural	18	2.52	72.22	0.20	13.11	0.002
Total	290	1.01	50.00	0.37	9.68	

I/O > 1 (%): Percentage of dwellings with a indoors/outdoors ratio of benzene levels above 1.

%<DL: Percentage of dwellings with benzene levels under detection limit (1.04 $\mu\text{g}/\text{m}^3$).

^a Kruskal-Wallis test.

^b Residential area in non-urban zones: urban, metropolitan or suburban.

3.3. Respiratory outcomes

The AI of respiratory outcomes in the study population from the INMA-Valencia cohort at age 1 ($N = 352$) were higher for LRTI and wheezing than for persistent cough (Table 3). Summary statistics describing respiratory health in the study population according to individual factors is presented in Supplementary Material Table 2. Briefly, when comparing the AI in the study population with those found in the general population from the INMA-Valencia cohort at age 1 ($N = 706$), differences in individual factors among populations were not statistically significant, except for familial history of allergies (higher in the study population) and for season of birth. Associated risk factors for LRTI and wheezing were being a boy, more than 3 people living at home, attending day-care centers, and maternal smoking during first trimester of pregnancy. The AI of LRTI were also lower in children who were breastfed during 2–16 weeks compared to those who were breastfed for less than 2 weeks, and related with being born during autumn for LRTI. Persistent cough was not statistically related to any of the risk factors studied (sex, maternal country of birth, social class, education level, maternal age, weeks of breastfeeding, familial history of allergies,

season of birth, number of persons living at home, attendance at day-care centers, maternal smoking during the first 12 weeks of pregnancy, parental smoking at age 1, zone of residence, pets and dampness).

3.4. Benzene and respiratory health associations

Associations between residential benzene exposure levels (measured inside and outside the dwellings) and respiratory health were not statistically significant in any of the models performed: crude models, model 1 adjusted for risk factors, and model 2 adjusted additionally for confounding variables such as NO_2 exposure or zone of residence (Table 3).

4. Discussion

4.1. Residential benzene exposure levels indoors and outdoors

We found that indoor benzene levels during the first year of life were significantly higher than outdoor levels (medians of 1.46 and 0.77 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, respectively). In general, these levels were lower than those found in developing countries, where fuel cooking appliances are more prevalent at home (Khalequzzaman et al., 2007, 2010), or near chemical industries (Moraes et al., 2010). They were also seen to be similar to those found recently in European countries (Hulin et al., 2010; Penard-Morand et al., 2010; Rive et al., 2013; Rolle-Kampczyk et al., 2002).

In general, benzene exposure levels were higher indoors and correlations between indoor and outdoor levels were low ($r = 0.33$) (Supplementary Material Table 1). This result suggests that different sources of benzene exist indoors and outdoors. The benzene load in indoor air is generally higher due to infiltrated air from outdoors plus other indoor sources such as smoking, heating and cooking appliances, solvent-based paintings, redecoration activities and new particleboard materials (Kotzias et al., 2005; Weisel, 2002; WHO, 2010). Hence, the I/O ratio is usually higher than 1, especially in the cold season when indoor sources are more prevalent and when ventilation is used mainly during daytime, i.e. during the hours of the day when traffic is denser (Kotzias et al., 2005; Llop et al., 2010; Topp et al., 2004; Weisel, 2002; WHO, 2010). Accordingly, we found higher I/O ratios during winter (1.31). Seasonal differences are explained by the meteorological conditions (Miller et al., 2012), a lower air exchange rate indoors and the higher presence of emission sources indoors and outdoors during the cold season (use of gas stoves or heating and high traffic density) compared with warmer seasons (Guo et al., 2009; Hulin et al., 2010; WHO, 2010).

On comparing exposure levels in different areas of residence (Tables 1 and 2), children living in dwellings within metropolitan and urban areas were exposed to higher outdoor levels than children from other areas, but, regarding indoor levels, children living in residential and rural areas were the most exposed. Godoi et al. (2013) also found higher benzene exposure levels indoors than outdoors (2.9 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ and 1.8 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, respectively) in the suburban region influenced by the petrochemical industry in Brazil, but not in the urban region. I/O ratios were mostly higher in rural areas (2.52), where traffic density is normally lower than in urban areas and, hence, it is not the main source of benzene levels indoors. Indeed, I/O ratios close to unity (0.96–1.10) have been reported in Asiatic countries where gases from traffic exhaust were especially high; those exceeding 3 units are characteristic in rural areas, where indoor sources of benzene are important, e.g., from kerosene and fuel appliances used indoors (WHO, 2010).

Children whose mothers were not originally from Spain were exposed to higher residential exposure levels indoors and outdoors,

Table 2
Factors associated to residential benzene exposure levels (measured outdoors and indoors) in the INMA-Valencia cohort at first year of life (2006–2007). Benzene levels were transformed logarithmically ($\ln(\mu\text{g}/\text{m}^3)$).

	Indoors				Outdoors					
	N (%)	coef	[95% CI]		p-value ^a	N (%)	coef	[95% CI]		p-value ^a
Monitoring season										
Summer	107 (31.4)	ref				39 (13.4)	ref			
Autumn	85 (24.9)	0.29	−0.01	0.60	0.061	73 (25.0)	0.13	−0.07	0.33	0.203
Winter	49 (14.4)	0.96	0.60	1.31	0.000	81 (27.7)	0.38	0.15	0.61	0.001
Spring	100 (29.3)	0.52	0.23	0.81	0.001	99 (33.9)	0.16	−0.03	0.35	0.098
Maternal country of birth										
Spain	304 (89.1)	ref				264 (90.4)	ref			
Not Spain	37 (10.9)	0.50	0.13	0.88	0.008	28 (9.6)	0.24	0.00	0.48	0.050
Parental tobacco smoking at age 1										
Neither of them smokes	165 (48.4)	ref				138 (47.3)	ref			
Yes, maternal smoking	34 (10.0)	0.37	−0.01	0.76	0.059	31 (10.6)	0.31	0.07	0.55	0.010
Yes, paternal smoking	78 (22.9)	0.02	−0.27	0.31	0.895	68 (23.3)	0.10	−0.08	0.28	0.284
Both parents smoke	64 (18.8)	0.43	0.13	0.74	0.005	55 (18.8)	0.14	−0.05	0.34	0.152
Maternal age at delivery										
<25	28 (8.2)	ref				N.S.				
25–29	116 (34.0)	−0.41	−0.85	0.03	0.066					
30–34	129 (37.8)	−0.33	−0.77	0.10	0.131					
>=35	68 (19.9)	−0.66	−1.14	−0.18	0.007					
Type of heating in the living room										
Central heating	121 (37.1)	ref				N.S.				
Electrical	183 (56.3)	−0.11	−0.35	0.13	0.372					
Gas	12 (3.7)	−0.15	−0.75	0.45	0.626					
Wood or coal	10 (3.1)	0.73	0.09	1.37	0.025					
Distance from an industrial area										
<50 m	N.S.					16 (5.5)	ref			
>=50 m						275 (94.5)	0.36	−0.01	0.73	0.054
Zone of residence										
Urban					N.S.	23 (7.9)	ref			
Metropolitan						126 (43.2)	−0.04	−0.31	0.23	0.772
Semi-urban						73 (25.0)	−0.16	−0.45	0.13	0.266
Residential area						51 (17.5)	−0.48	−0.80	−0.16	0.003
Rural						19 (6.5)	−0.44	−0.84	−0.04	0.033

N.S., not significant.

^a From adjusted Tobit regression models.

and younger mothers (<25 years) were also more exposed indoors (Tables 1 and 2). Social class and educational level were not kept in the final models. However, differences in exposure due to maternal country of origin and age might also be related to social and cultural traits. Many studies have reported that minority groups are more likely to be highly exposed to air pollution because they usually reside close to pollution sources such as industries, incinerators or near roads with high traffic density (Abel, 2008; Brown et al., 1994;

Havard et al., 2009; Jerrett, 2009) and have less access to cleaner energies for indoor appliances or to energy-efficient buildings (Wilkinson et al., 2007). These social inequalities in pollutant exposures also affect the most highly vulnerable groups, e.g., fetuses and children (Chaix et al., 2006; Deguen and Zmirou-Navier, 2010).

Environmental tobacco smoke (ETS) is one of the main sources of benzene indoors (Kim et al., 2002; Mendell, 2007; Protano et al., 2012). We asked parents about their smoking habits when their

Table 3
Crude and adjusted associations between residential benzene exposure levels (measured indoors and outdoors) and respiratory problems (persistent cough, LRTI and wheezing) in the INMA-Valencia cohort at first year of life (2006–2007).

	AI% ^a	Crude model			Model 1 ^d			Model 2 ^e		
		OR	[95% CI]		OR	[95% CI]		OR	[95% CI]	
Cough^b	6.3									
Indoors		0.91	0.57	1.45	0.97	0.57	1.65	0.79	0.34	1.80
Outdoors		0.84	0.35	2.01	0.86	0.34	2.13	0.74	0.29	1.88
LRTI^c	30.4									
Indoors		0.88	0.68	1.17	0.82	0.62	1.09	0.87	0.65	1.16
Outdoors		0.74	0.49	1.13	0.66	0.42	1.05	–	–	–
Wheezing	26.1									
Indoors		0.97	0.75	1.26	0.90	0.68	1.20	0.78	0.56	1.10
Outdoors		0.95	0.62	1.43	0.90	0.58	1.42	0.85	0.51	1.41

^a AI%: Accumulated incidence (percentage of children in the study population who experienced respiratory outcomes at age 1).

^b Cough: Persistent cough lasting more than 3 weeks.

^c LRTI: Low respiratory tract infections, including doctor's diagnosis of bronchitis, bronchiolitis or pneumonia.

^d Model 1 considered risk factors associated to respiratory problems (Supplementary Material Table 2).

^e Model 2 additionally considered confounding variables for exposure levels modifying OR estimates by more than 20%. Final variables included in the model are presented in Supplementary Material Table 4.

children were at age 1 by means of a questionnaire. This self-reported ETS exposure at home has proven to be well correlated with urinary cotinine in children (Aurrekoetxea et al., 2015). In fact, residential benzene exposure levels indoors were associated with a smoking habit in both parents and, to a lesser extent, with a maternal smoking habit (Table 2). An increment of 30–300% of benzene levels indoors can be found in smokers' homes (WHO, 2010). In our study, outdoor benzene exposure levels were only associated with maternal smoking. A possible explanation is that couples who smoke could be more prone to do so within the house, while in couples in which only the woman smokes she might do it outside, probably near the balcony where passive samplers were placed. The daily amount of time spent at home by newborns is nearly 90% (Moya et al., 2004). In our study, 60% of the women were the main caregiver until at least the first 4 months of life of the children. Since a higher percentage of women than men still remain at home to care for the baby during the children's first year of life, it should be reasonable to find this relationship only for the maternal habit. It can be supposed that women smokers do so outside the home near the balcony, while men tend to smoke more outside the home, such as on the way to work, for example.

Further distances from industrial areas were also associated with exposure levels outdoors. In general, our study area is characterized by a low influence of benzene-emitting chemical industries. In addition, industrial estates are placed on the outskirts of municipalities. This could imply that the variable used for distance from industrial areas, reported by parents in the questionnaires, may be indirectly reflecting the distance from an urban built-up area. In any case, our results suggest that different sources apart from industries contribute to benzene exposure levels.

4.2. Benzene and respiratory health

The present study did not find a statistical relationship between residential benzene exposure levels (measured indoors and outdoors) and respiratory health in Valencian children in their first year of life, not even after adjustment for risk factors or confounding variables. There is scientific evidence suggesting adverse effects of VOC exposure on respiratory health and asthma in children (low respiratory tract infections, lung function, wheezing, exhaled nitric oxide, doctor's diagnosis of asthma, and atopy), especially formaldehyde and phthalates, and for being exposed to their main sources indoors (particleboard, plastic materials and painting activities) (Fuentes-Leonarte et al., 2009; Mendell, 2007; Roda et al., 2011, 2013). Regarding benzene exposure, due to the reduced number of studies, the diverse methodologies used for monitoring exposure levels, and the different ages at which problems were assessed in different epidemiological studies in children, the research evidence highlighting it as being a risk factor for respiratory problems and asthma is still scarce and inconsistent (Bolden et al., 2015; Ferrero et al., 2014; Mendell, 2007). Indeed, the most studied and suggestive disease was childhood asthma (significant associations found in eight studies (Delfino et al., 2003; Gordian et al., 2010; Hirsch et al., 1999; Nicolai et al., 2003; Penard-Morand et al., 2010; Rive et al., 2013; Rumchev et al., 2004; Zora et al., 2013), which is a complex disorder that it is not possible to diagnose until 3–4 years old (Martinez et al., 1995). Significant relationships between early benzene exposures and respiratory health in childhood were only found in three studies, two of them being effects on lung infections (Diez et al., 2000; Aguilera et al., 2013) and the other one related to lung function (Morales et al., 2015).

The relevance of our study is that we focus the study on an early time-exposure window and its possible link with respiratory health in children in their first year of life. Early exposures to toxic

pollutants can be critical periods for the later development of diseases (fetal or developmental origin of diseases hypothesis) (Barker et al., 1989; Paneth and Susser, 1995). In the specific case of lungs, this developmental period extends up to the third year of life, in which the last developmental stage, the microvascular maturation of the alveoli, is completed (Schittny and Burri, 2007). Longitudinal epidemiological studies have found a relationship between being exposed to air pollutants such as tobacco smoke, air pollution or vitamin deficiency in early periods and an impairment of the respiratory system later in life (Duijts, 2012; Harding and Maritz, 2012). Early exposure to benzene during developmental stages and its effects on respiratory health has been insufficiently studied.

4.3. Strengths and limitations

The main strengths of this epidemiological study are the approach to exposure assessment (direct measurements) and the design based on the prospective Spanish cohort INMA in Valencia, in which we collected relevant information on potential risk factors from pregnant mothers and children. For logistical reasons in the monitoring period, sample size was nearly half of the overall INMA-Valencia cohort at age 1 (352 vs 708), but no relevant differences in individual traits were found between the overall and the study population (Supplementary Material Table 2).

Regarding methodologies for air pollution exposure assessment in epidemiological studies, the best approaches to measure a surrogate of exposure in children would be the following three: (i) exposure biomarker analysis in urine (Protano et al., 2012), (ii) direct and real-time measurements by means of samplers placed near the respiratory system, and/or (iii) direct air measurements in residences (Nieuwenhuijsen et al., 2008). However, they are also the most time and resource consuming methods. Recently, a number of epidemiological studies have chosen estimation methods based on geostatistical models (LUR, kriging and dispersion models) for individual exposure assessment to air pollutants outdoors. They obtain exposure estimations that could serve as a more accurate proxy for personal exposure, as far more information related to exposure has been considered (land uses, traffic-related pollution, meteorological data and behavior patterns of the participants) (Brauer et al., 2003; Iñiguez et al., 2009; Slama et al., 2007). Nevertheless, indoor exposure levels are more reliable markers of personal benzene exposure levels than ambient exposure levels (Nieuwenhuijsen et al., 2008). This is particularly true for infants who spend a considerable number of hours at home each day and for benzene exposure (Delfino et al., 2003; Landrigan et al., 2004). In fact, we found a low correlation between estimated benzene at the first year in Aguilera et al. (2013) and benzene measured outdoors by means of passive samplers at the first year in our study ($r = 0.18$).

For logistical reasons, we were only able to perform the residential exposure monitoring in nearly half of the participants. However, we started this benzene exposure assessment just in the middle of the follow-up period (March 2006) and from then on all the participants have been asked to visit their home to take measurements of air pollutants (Supplementary Fig.1). Since then, the protocol has not undergone any relevant changes. A possible limitation of the study lies in the detection limit of the analytical method, which implies a misclassification of exposure levels in dwellings with very low levels of benzene exposure (Nieuwenhuijsen et al., 2008). However, we were able to quantify residential exposure levels for an important proportion of the dwellings (64% indoors and 58% outdoors). It is also interesting to note that, although the absolute measurements obtained from passive samples are not directly comparable to those obtained from active samplers, they have been proven to be effective collectors

under real-life conditions that are usable for the assessment of association with health outcomes (Begerow et al., 1999; Zabiegała et al., 2010). Moreover, we acknowledge that a single monitoring campaign may result in exposure misclassification, especially for air pollutants with strong seasonality patterns such as benzene. In our study, we controlled for season and type of zone (Supplementary Material Table 3) in an attempt to avoid a potential bias due to seasonality. In addition, we performed a sensitivity analysis by using nonlinear cosinor regression models to “deseasonalize” benzene levels (data not shown). The association with respiratory outcomes did not substantially change by using these “deseasonalized” exposure levels (data not shown). The parental questionnaire used in this study to assess respiratory health in infants has not been validated to date. Nevertheless, it has been used in several studies (Atkinson et al., 1999; Sunyer et al., 2004; Polk et al., 2004; Fríguls et al., 2009; Esplugues et al., 2011; Fuentes-Leonarte et al., 2015) since the European study AMICS began (1994–1998). Among other conditions, it covers the most frequent respiratory symptoms and problems for infants. Another limitation could be posed by the measurement of respiratory health in children through parental questionnaires, i.e. the recall bias. However, it is known that parents who have very young children are far more likely to remember all the unfavorable events involving their child over the previous year than when their kids are older. An additional source of bias in individual studies based on reported information might be related to previous information the participants had about the study. We acknowledge that our study is not completely blind. However, the aims of the INMA project do not only include the assessment of benzene exposure and its relationship with respiratory health. INMA also studies the role played by other relevant environmental pollutants (in the air, water and diet) during pregnancy and early life, and their effects on growth and development. Participants are also aware of all these aims and, additionally, that the INMA project is involved in different research lines. For the above-mentioned reasons, we think that the risk of bias driven by these issues is low.

4.4. Interpretation, relevance to public health and future studies

Apart from being low levels and not being associated with respiratory health, a relevant number of dwellings in our study surpassed the WHO guidelines for benzene, $1.7 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (WHO, 2006, 2010), and to a lesser extent the boundary values established by the European Directive for Air Quality, $5 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (2008/50/EC; European Commission, 2009). Direct comparisons between them and the levels in our study should be performed with caution since a different methodology is used, e.g., in the European Directive ambient levels should be based on annual and continuous measurements from National Monitoring Stations. However, these comparisons allow us to understand that benzene exposure levels could also imply a health risk, especially indoors. As well as providing a derivation guideline for lifetime risk for leukemia, WHO also declares that there is no safe exposure level for benzene due to its carcinogenicity (WHO, 2010). All this evidence suggests that priority actions should be implemented by public health policies in order to lower benzene exposure levels in general and vulnerable populations such as fetuses or children. These measures include (i) promoting healthy environments by encouraging the shift to cleaner and more efficient fuels and technologies, promoting smoking-free habits and best practices in household activities (WHO, 2016), especially in rural areas, during winter and in populations from lower social groups; and (ii) reducing the air quality boundary values in the regulations.

The results of this study suggest a no relationship between benzene exposure and respiratory symptoms in children but

interpretation should be taken cautiously. Other epidemiological studies have found associations between benzene exposure and asthma and respiratory health in children. Some studies in animal models, as well as *in vitro* and *in vivo* studies on lung epithelial cell lines, have found immunological and inflammatory responses to airborne benzene exposure apart from its carcinogenic effects (Mascelloni et al., 2015; Pariselli et al., 2009; Wang et al., 2012, 2014). Even if the specific pro-inflammatory and irritant mechanisms in which benzene is involved are not clearly understood, results of epidemiological and laboratory studies stress the interest in further studies on respiratory and allergic symptoms triggered or exacerbated by benzene or a mixture of VOC exposure at normal indoor levels. New epidemiological studies are warranted in infant populations in order to better understand the link between personal benzene exposure levels, confirmed if possible by means of exposure biomarkers, and respiratory health in children.

On the broader topic of impaired development of respiratory health induced by early, late and chronic or persistent air pollution exposure during childhood, some knowledge gaps have been identified in previous studies (Vieira, 2015). The INMA project has become a study with valuable information for future studies on this topic. Repeated measurements of respiratory health, individual factors and air pollution exposures (NO_2 , particulate matter) are available in INMA for mother-child pairs from 7 cohorts until puberty (Guxens et al., 2012).

5. Conclusion

Indoor and outdoor benzene exposure levels measured in the dwellings of Spanish infants in the present study were relatively low compared to other studies, but in some cases still exceeding the reference values in WHO guidelines and boundary values for air quality in the European Directive for Air Quality. Similarly to other studies, our analysis found that factors contributing to indoor and outdoor exposure levels were the winter season, mother being from a foreign country, and parental smoking when the children are at age 1. Other factors contributing to benzene exposure levels were for indoor air, older mothers (lowest levels) and wood or coal heating; and for outdoor air, living far from industrial areas and near urban areas. Residential exposure to benzene was not related to infant respiratory health in this study. New epidemiological studies should be conducted in infant populations in order to better understand the link with personal benzene exposure levels. However, since benzene is a known carcinogen according to the IARC (group 1), priority actions in public health and other influencing policies should be implemented in order to lower benzene exposure levels and to ensure healthy environments.

Funding

The INMA cohort in Valencia was funded by Grants from UE [FP7-ENV-2011 cod 282957 and HEALTH.2010.2.4.5–1], and from Spain: Instituto de Salud Carlos III [Red INMA G03/176, CB06/02/0041, FIS-FEDER 03/1615, 04/1509, 04/1112, 04/1931, 05/1079, 05/1052, 06/1213, 07/0314, 09/02647, 11/0178, 11/01007, 11/02591, 11/02038, 13/1944, 13/2032, 14/00891, 14/01687 and Miguel-Servet FEDER MS15/0025], CIBERESP and the Conselleria de Sanitat, Generalitat Valenciana. A. Ferrero received a predoctoral scholarship from ISCIII [12/00610].

Conflict of interest

The authors declare they have no actual or potential competing financial interests.

Acknowledgments

Authors would particularly like to thank all the participants for their generous collaboration.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data related to this article can be found at <http://dx.doi.org/10.1016/j.envpol.2016.11.065>.

References

- Abel, T.D., 2008. Skewed riskscape and environmental injustice: a case study of metropolitan St. Louis. *Environ. Manage* 42 (2), 232–248. <http://dx.doi.org/10.1007/s00267-008-9126-2>.
- Aguilera, I., Pedersen, M., Garcia-Esteban, R., Ballester, F., Basterrechea, M., Esplugues, A., Fernandez-Somoano, A., Lertxundi, A., Tardon, A., Sunyer, J., 2013. Early-life exposure to outdoor air pollution and respiratory health, ear infections, and eczema in infants from the INMA study. *Environ. Health Persp* 121 (3), 387–392. <http://dx.doi.org/10.1289/ehp.1205281>.
- Atkinson, W., Harris, J., Mills, P., Moffat, S., White, C., Lynch, O., et al., 1999. Domestic aeroallergen exposures among infants in an English town. *Eur. Respir. J* 13 (3), 583–589.
- Aurrekoetxea, J.J., Murcia, M., Rebagliato, M., Guxens, M., Fernández-Somoano, A., López, M.J., Lertxundi, A., Castilla, A.M., Espada, M., Tardón, A., Ballester, F., Santa-Marina, L., 2015. Second-hand smoke exposure in 4-year-old children in Spain: sources, associated factors and urinary cotinine. *Environ. Res.* 145, 116–125. <http://dx.doi.org/10.1016/j.envres.2015.11.028>.
- Barker, D., Osmond, C., Golding, J., Kuh, D., Wadsworth, M., 1989. Growth in utero, blood-pressure in childhood and adult life, and mortality from cardiovascular disease. *Brit. Med. J.* 298 (6673), 564–567.
- Begerow, J., Jermann, E., Keles, T., Dunemann, L., 1999. Performance of two different types of passive samplers for the GC/ECD-FID determination of environmental VOC levels in air. *Fresen. J. of Anal. Chem.* 363 (4), 399–403. <http://dx.doi.org/10.1007/s002160051209>.
- Bleda Hernández, M.J., Tobías Garcés, A., 2002. Application of tobit regression models in modelling censored epidemiological variables. *Gac. Sanit.* 16 (2), 188–194. <http://dx.doi.org/10.1590/S0213-91112002000200013>.
- Bolden, A.L., Kwiatkowski, C.F., Colborn, T., 2015. New look at BTEX: are ambient levels a problem? *Environ. Sci. Technol.* 49 (9), 5261–5276. <http://dx.doi.org/10.1021/es505316f>.
- Brauer, M., Hoek, G., Van Vliet, P., Meliefste, K., Fischer, P., Gehring, U., Heinrich, J., Cyrys, J., Bellander, T., Lewne, M., Brunekreef, B., 2003. Estimating long-term average particulate air pollution concentrations: application of traffic indicators and geographic information systems. *Epidemiology* 14 (2), 228–239.
- Brown, S., Sim, M., Abramson, M., Gray, C., 1994. Concentrations of volatile organic compounds in indoor air - a review. *Indoor Air* 4 (2), 123–134. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0668.1994.t01-2-00007.x>.
- Chaix, B., Gustafsson, S., Jerrett, M., Kristersson, H., Lithman, T., Boalt, A., Merlo, J., 2006. Children's exposure to nitrogen dioxide in Sweden: investigating environmental injustice in an egalitarian country. *J. Epidemiol. Commun. H.* 60 (3), 234–241. <http://dx.doi.org/10.1136/jech.2005.038190>.
- Deguen, S., Zmirou-Navier, D., 2010. Social inequalities resulting from health risks related to ambient air quality—A European review. *Eur. J. Public Health* 20 (1), 27–35. <http://dx.doi.org/10.1093/eurpub/ckp220>.
- Delfino, R.J., Gong, H., Linn, W.S., Hu, Y., Pellizzari, E.D., 2003. Respiratory symptoms and peak expiratory flow in children with asthma in relation to volatile organic compounds in exhaled breath and ambient air. *J. Expo. Sci. Env. Epid* 13 (5), 348–363. <http://dx.doi.org/10.1038/sj.jea.7500287>.
- Diez, U., Kroessner, T., Rehwagen, M., Richter, M., Wetzig, H., Schulz, R., Borte, M., Metzner, G., Krumbiegel, P., Herbarth, O., 2000. Effects of indoor painting and smoking on airway symptoms in atopy risk children in the first year of life - results of the LARS-study. *Int. J. Hyg. Envir. Heal* 203 (1), 23–28. [http://dx.doi.org/10.1078/S1438-4639\(04\)70004-8](http://dx.doi.org/10.1078/S1438-4639(04)70004-8).
- Duijts, L., 2012. Fetal and infant origins of asthma. *Eur. J. Epidemiol.* 27 (1), 5–14. <http://dx.doi.org/10.1007/s10654-012-9657-y>.
- Esplugues, A., Ballester, F., Estarlich, M., Llop, S., Fuentes-Leonarte, V., Mantilla, E., Iñiguez, C., 2010a. Indoor and outdoor air concentrations of BTEX and determinants in a cohort of one-year old children in Valencia, Spain. *Sci. Total Environ.* 409 (1), 63–69. <http://dx.doi.org/10.1016/j.scitotenv.2010.09.039>.
- Esplugues, A., Ballester, F., Estarlich, M., Llop, S., Fuentes, V., Mantilla, E., Iñiguez, C., 2010b. Indoor and outdoor concentrations and determinants of NO₂ in a cohort of 1-year-old children in Valencia, Spain. *Indoor Air* 20 (3), 213–223. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0668.2010.00646.x>.
- Esplugues, A., Ballester, F., Estarlich, M., Llop, S., Fuentes-Leonarte, V., Mantilla, E., et al., 2011. Outdoor, but not indoor, nitrogen dioxide exposure is associated with persistent cough during the first year of life. *Sci. Total Environ.* 409 (22), 4667–4673. <https://dx.doi.org/10.1016/j.scitotenv.2011.08.007>.
- European Commission, 2009. Directive 2008/50/EC of the European Parliament and of the Council of 21 May 2008 on Ambient Air Quality and Cleaner Air for Europe. <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CELEX:32008L0050>.
- EN: (NOT).
- Ferrero, A., Iñiguez, C., Esplugues, A., Estarlich, M., Ballester, F., 2014. Benzene exposure and respiratory health in children: a systematic review of epidemiologic evidences. *J. Pollut. Eff. Cont.* 2 (114). <http://dx.doi.org/10.4172/2375-4397.1000114>.
- Fríguls, B., García-Algar, O., Puig, C., Figueroa, C., Sunyer, J., Vall, O., 2009. Perinatal exposure to tobacco and respiratory and allergy symptoms in first years of life. *Arch. Bronconeumol.* 45 (12), 585–590. <https://dx.doi.org/10.1016/j.arbres.2009.09.004>.
- Fuentes-Leonarte, V., Estarlich, M., Ballester, F., Murcia, M., Esplugues, A., Aurrekoetxea, J.J., et al., 2015. Pre- and postnatal exposure to tobacco smoke and respiratory outcomes during the first year. *Indoor Air* 25 (1), 4–12. <https://dx.doi.org/10.1111/ina.12128>.
- Fuentes-Leonarte, V., Tenías, J.M., Ballester, F., 2009. Levels of pollutants in indoor air and respiratory health in preschool children: a systematic review. *Pediatr. Pulm.* 44 (3), 231–243. <http://dx.doi.org/10.1002/ppul.20965>.
- Godoi, R.H.M., Godoi, A.F.L., Gonçalves Junior, S.J., Paralo, S.L., Borillo, G.C., Gonçalves Gregório Barbosa, C., Arantes, M.G., Charello, R.C., Rosário Filho, N.A., Grassi, M.T., Yamamoto, C.L., Potgieter-Vermaak, S., Rotondo, G.G., De Wael, K., van Grieken, R., 2013. Healthy environment - indoor air quality of Brazilian elementary schools nearby petrochemical industry. *Sci. Total Environ.* 463–464, 639–646. <http://dx.doi.org/10.1016/j.scitotenv.2013.06.043>.
- Gordian, M.E., Stewart, A.W., Morris, S.S., 2010. Evaporative gasoline emissions and asthma symptoms. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 7 (8), 3051–3062. <http://dx.doi.org/10.3390/ijerph7083051>.
- Guo, H., Kwok, N.H., Cheng, H.R., Lee, S.C., Hung, W.T., Li, Y.S., 2009. Formaldehyde and volatile organic compounds in Hong Kong homes: concentrations and impact factors. *Indoor Air* 19 (3), 206–217. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0668.2008.00580.x>.
- Guxens, M., Ballester, F., Espada, M., Fernández, M., Grimalt, J., Ibarluzea, J., Olea, N., Rebagliato, M., Tardón, A., Torrent, M., Vioque, J., Vrijheid, M., Sunyer, J., 2012. Cohort profile: the INMA-infancia y Medio ambiente-(environment and childhood) project. *Int. J. Epidemiol.* 41 (4), 930–940. <http://dx.doi.org/10.1093/ije/dyr054>.
- Harding, R., Maritz, G., 2012. Maternal and fetal origins of lung disease in adulthood. *Semin. Fetal Neonat. M.* 17 (2), 67–72. <http://dx.doi.org/10.1016/j.siny.2012.01.005>.
- Havard, S., Deguen, S., Zmirou-Navier, D., Schillinger, C., Bard, D., 2009. Traffic-related air pollution and socioeconomic status: a spatial autocorrelation study to assess environmental equity on a small-area scale. *Epidemiology* 20 (2), 223–230. <http://dx.doi.org/10.1097/EDE.0b013e31819464e1>.
- Heinrich, J., 2011. Influence of indoor factors in dwellings on the development of childhood asthma. *Int. J. Hyg. Envir. Heal* 214 (1), 1–25. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijheh.2010.08.009>.
- Hirsch, T., Weiland, S.K., von Mutius, E., Safeca, A.F., Gräfe, H., Csaplovics, E., Duhme, H., Keil, U., Leupold, W., 1999. Inner city air pollution and respiratory health and atopy in children. *Eur. Respir. J.* 14 (3), 669–677. <http://dx.doi.org/10.1034/j.1399-3003.1999.14c29.x>.
- Hulin, M., Caillaud, D., Annesi-Maesano, I., 2010. Indoor air pollution and childhood asthma: variations between urban and rural areas. *Indoor Air* 20 (6), 502–514. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0668.2010.00673.x>.
- IARC, 2012. A Review of Human Carcinogens: Chemical Agents and Related Occupations. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, 100F. World Health Organization, pp. 249–294. International Agency for Research on Cancer. <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol100F/mono100F-24.pdf>.
- Iñiguez, C., Ballester, F., Estarlich, M., Llop, S., Fernandez-Patier, R., Aguirre-Alfaro, A., Esplugues, A., 2009. Estimation of personal NO₂ exposure in a cohort of pregnant women. *Sci. Total Environ.* 407 (23), 6093–6099. <http://dx.doi.org/10.1016/j.scitotenv.2009.08.006>.
- Jerrett, M., 2009. Global geographies of injustice in traffic-related air pollution exposure. *Epidemiology* 20 (2), 231–233. <http://dx.doi.org/10.1097/EDE.0b013e31819776a1>.
- Khalequzzaman, M., Kamijima, M., Sakai, K., Chowdhury, N.A., Hamajima, N., Nakajima, T., 2007. Indoor air pollution and its impact on children under five years old in Bangladesh. *Indoor Air* 17 (4), 297–304. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0668.2007.00477.x>.
- Khalequzzaman, M., Kamijima, M., Sakai, K., Hoque, B.A., Nakajima, T., 2010. Indoor air pollution and the health of children in biomass- and fossil-fuel users of Bangladesh: situation in two different seasons. *Environ. Health Prev. Med.* 15 (4), 236–243. <http://dx.doi.org/10.1007/s12199-009-0133-6>.
- Kim, Y.M., Harrad, S., Harrison, R.M., 2002. Levels and sources of personal inhalation exposure to volatile organic compounds. *Environ. Sci. Technol.* 36 (24), 5405–5410. <http://dx.doi.org/10.1021/es010148y>.
- Kotzias, D., Geiss, O., Tirendi, S., 2005. Evaluation of total exposure to benzene and formaldehyde in the European countries. *Epidemiol. Prev.* 29 (5–6 Suppl), 17–21.
- Landrigan, P.J., Kimmel, C.A., Correa, A., Eskenazi, B., 2004. Children's health and the environment: public health issues and challenges for risk assessment. *Environ. Health Persp* 112 (2), 257–265. <http://dx.doi.org/10.1289/ehp.6115>.
- Lim, S.S., Vos, T., Flaxman, A.D., Danaei, G., Shibuya, K., Adair-Rohani, H., et al., 2012. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 380 (9859), 2224–2260. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61766-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61766-8).

- Llop, S., Ballester, F., Aguilera, I., Estarlich, M., Fernandez-Patier, R., Sunyer, J., Esplugues, A., Iniguez, C., 2010. Outdoor, indoor and personal distribution of BTEX in pregnant women from two areas in Spain – preliminary results from the INMA project. *Atmos. Pollut. Res.* 1, 147–154. <http://dx.doi.org/10.5094/apr.2010.019>.
- Martinez, F.D., Wright, A.L., Taussig, L.M., Holberg, C.J., Halonen, M., Morgan, W.J., 1995. Asthma and wheezing in the first six years of life. *The Group Health Medical Associates. New Engl. J. Med.* 332 (3), 133–138. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199501193320301>.
- Mascelloni, M., Delgado-Saborit, J.M., Hodges, N.J., Harrison, R.M., 2015. Study of gaseous benzene effects upon A549 lung epithelial cells using a novel exposure system. *Toxicol. Lett.* 237 (1), 38–45. <http://dx.doi.org/10.1016/j.toxlet.2015.05.015>.
- Mendell, M.J., 2007. Indoor residential chemical emissions as risk factors for respiratory and allergic effects in children: a review. *Indoor Air* 17 (4), 259–277. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0668.2007.00478.x>.
- Miller, L., Xu, X., Grgicak-Mannion, A., Brook, J., Wheeler, A., 2012. Multi-season, multi-year concentrations and correlations amongst the BTEX group of VOCs in an urbanized industrial city. *Atmos. Environ.* 61, 305–315. <http://dx.doi.org/10.1016/j.atmosenv.2012.07.041>.
- Moraes, A.C.L., de Ignotti, E., Netto, P.A., Jacobson, L. da S.V., Castro, H., Hacon, S.deS., 2010. Wheezing in children and adolescents living next to a petrochemical plant in Rio Grande do Norte. *Braz. J. Pediatr* 86 (4), 337–344. <http://dx.doi.org/10.2223/JPED.2020>.
- Morales, E., Garcia-Esteban, R., de la Cruz, O.A., Basterrechea, M., Lertxundi, A., de Dicastillo, M.D., Zabaleta, C., Sunyer, J., 2015. Intrauterine and early postnatal exposure to outdoor air pollution and lung function at preschool age. *Thorax* 70 (1), 64–73. <http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2014-205413>.
- Moya, J., Bearer, C.F., Etzel, R.A., 2004. Children's behavior and physiology and how it affects exposure to environmental contaminants. *Pediatrics* 113 (4 Suppl), 996–1006.
- Nicolai, T., Carr, D., Weiland, S.K., Duhme, H., von Ehrenstein, O., Wagner, C., von Mutius, E., 2003. Urban traffic and pollutant exposure related to respiratory outcomes and atopy in a large sample of children. *Eur. Respir. J.* 21 (6), 956–963.
- Nieuwenhuijsen, M., Katsouyanni, K., Touloumi, G., Jarup, L., Best, N., Wartenberg, D., Gallo, V., Vineis, P., 2008. Special study designs and analyses in environmental epidemiology. In: *Environmental Epidemiology. Study Methods and Applications*. Oxford University Press Inc, New York, United States, pp. 171–225.
- Paneth, N., Susser, M., 1995. Early origin of coronary heart disease (the "Barker hypothesis"). *Brit. Med. J.* 310 (6977), 411–412.
- Pariselli, F., Sacco, M.G., Ponti, J., Rembges, D., 2009. Effects of toluene and benzene air mixtures on human lung cells (A549). *Exp. Toxicol. Pathol.* 61 (4), 381–386. <http://dx.doi.org/10.1016/j.etp.2008.10.004>.
- Penard-Morand, C., Raheerison, C., Charpin, D., Kopferschmitt, C., Lavaud, F., Caillaud, D., Annesi-Maesano, I., 2010. Long-term exposure to close-proximity air pollution and asthma and allergies in urban children. *Eur. Respir. J.* 36 (1), 33–40. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00116109>.
- Polk, S., Sunyer, J., Muñoz-Ortiz, L., Barnes, M., Torrent, M., Figueroa, C., Harris, J., Vall, O., Antó, J.M., Cullinan, P., 2004. A prospective study of Fel d1 and Der p1 exposure in infancy and childhood wheezing. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 170 (3), 273–278. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200310-1348OC>.
- Protano, C., Andreoli, R., Manini, P., Vitali, M., 2012. Urinary trans, trans-muconic acid and S-phenylmercapturic acid are indicative of exposure to urban benzene pollution during childhood. *Sci. Total Environ.* 435–436, 115–123. <http://dx.doi.org/10.1016/j.scitotenv.2012.07.004>.
- Ramón, R., Ballester, F., Rebagliato, M., Ribas, N., Torrent, M., Fernández, M., Sala, M., Tardón, A., Marco, A., Posada, M., Grimalt, J., Sunyer, J., 2005. The environment and childhood research network ("INMA" network): study protocol. *Rev. Esp. Salud Pública* 79 (2), 203–220. <http://dx.doi.org/10.1590/s1135-57272005000200008>.
- Rive, S., Hulin, M., Baiz, N., Hassani, Y., Kigninlman, H., Toloba, Y., Caillaud, D., Annesi-Maesano, I., 2013. Urinary S-PMA related to indoor benzene and asthma in children. *Inhal. Toxicol.* 25 (7), 373–382. <http://dx.doi.org/10.3109/08958378.2013.790522>.
- Roda, C., Kousignian, I., Guihenneuc-Jouyau, C., Dassonville, C., Nicolis, I., Just, J., Momas, I., 2011. Formaldehyde exposure and lower respiratory infections in infants: findings from the PARIS cohort study. *Environ. Health Perspect.* 119 (11), 1653–1658. <http://dx.doi.org/10.1289/ehp.1003222>.
- Roda, C., Guihenneuc-Jouyau, C., Momas, I., 2013. Environmental triggers of nocturnal dry cough in infancy: new insights about chronic domestic exposure to formaldehyde in the PARIS birth cohort. *Environ. Res.* 123, 46–51. <http://dx.doi.org/10.1016/j.envres.2013.03.001>.
- Rolle-Kampczyk, U.E., Rehwagen, M., Diez, U., Richter, M., Herbarth, O., Borte, M., 2002. Passive smoking, excretion of metabolites, and health effects: results of the Leipzig's Allergy Risk Study (LARS). *Arch. Environ. Health* 57 (4), 326–331. <http://dx.doi.org/10.1080/00039890209601416>.
- Rumchev, K., Spickett, J., Bulsara, M., Phillips, M., Stick, S., 2004. Association of domestic exposure to volatile organic compounds with asthma in young children. *Thorax* 59 (9), 746–751. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.2003.013680>.
- Schittny, J., Burri, P., 2007. Development and growth of the lung. In: Grippi, Michael, Elias, Jack, Fishman, Jay, Pack, Allan, Senior, Robert, Kotloff, Robert (Eds.), *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders*. McGraw-Hill, New York.
- Shi, W., Bellusci, S., Warburton, D., 2007. Lung development and adult lung diseases. *Chest* 132 (2), 651–656. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.06-2663>.
- Slama, R., Morgenstern, V., Cyrys, J., Zutavern, A., Herbarth, O., Wichmann, H.-E., Heinrich, J., 2007. LISA Study Group. Traffic-related atmospheric pollutants levels during pregnancy and offspring's term birth weight: a study relying on a land-use regression exposure model. *Environ. Health Perspect.* 115 (9), 1283–1292. <http://dx.doi.org/10.1289/ehp.10047>.
- Sunyer, J., Puig, C., Torrent, M., Garcia-Algar, O., Calicó, I., Muñoz-Ortiz, L., et al., Asthma Multicentre Infants Cohort Study, 2004. Nitrogen dioxide is not associated with respiratory infection during the first year of life. *Int. J. Epidemiol.* 33 (1), 116–120. <https://dx.doi.org/10.1093/ije/dyh037>.
- Topp, R., Cyrys, J., Gebefugi, I., Schnelle-Kreis, J., Richter, K., Wichmann, H.E., Heinrich, J., 2004. Indoor and outdoor air concentrations of BTEX and NO₂: correlation of repeated measurements. *J. Environ. Monit.* 6 (10), 807–812. <http://dx.doi.org/10.1039/b405537c>.
- Vieira, S.E., 2015. The health burden of pollution: the impact of prenatal exposure to air pollutants. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 10, 1111–1121. <http://dx.doi.org/10.2147/COPD.S40214>.
- Wang, F., Li, C., Liu, W., Jin, Y., 2012. Effect of exposure to volatile organic compounds (VOCs) on airway inflammatory response in mice. *J. Toxicol. Sci.* 37 (4), 739–748. <http://dx.doi.org/10.2131/jts.37.739>.
- Wang, F., Li, C., Liu, W., Jin, Y., Guo, L., 2014. Effects of subchronic exposure to low-dose volatile organic compounds on lung inflammation in mice. *Environ. Toxicol.* 29 (9), 1089–1097. <http://dx.doi.org/10.1002/tox.21844>.
- Weisel, C.P., 2002. Assessing exposure to air toxics relative to asthma. *Environ. Health Perspect.* 110, 527–537. <http://dx.doi.org/10.1289/ehp.02110s4527>.
- WHO, 2006. Air Quality Guidelines. Global Update 2005. Particulate Matter, Ozone, Nitrogen Dioxide and Sulfur Dioxide. WHO Regional Office for Europe, Copenhagen, Denmark, p. 484. <http://www.euro.who.int/en/publications/abstracts/air-quality-guidelines-global-update-2005-particulate-matter-ozone-nitrogen-dioxide-and-sulfur-dioxide>.
- WHO, 2010. WHO Guidelines for Indoor Air Quality. Selected Pollutants. WHO Regional Office for Europe, Copenhagen, Denmark. http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0009/128169/e94535.pdf.
- WHO, 2016. Preventing Disease through Healthy Environments: a Global Assessment of the Burden of Disease from Environmental Risks. World Health Organization, Geneva, Switzerland. http://www.who.int/quantifying_ehimpacts/publications/preventing-disease/en/.
- Wilkinson, P., Smith, K.R., Beevers, S., Tonne, C., Oreszczyn, T., 2007. Energy, energy efficiency, and the built environment. *Lancet* 370, 1175–1187. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61255-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61255-0).
- Zabiegała, B., Urbanowicz, M., Szymanska, K., Namiesnik, J., 2010. Application of passive sampling technique for monitoring of BTEX concentration in urban air: field comparison of different types of passive samplers. *J. Chromatogr. Sci.* 48 (3), 167–175. <http://dx.doi.org/10.1093/chromsci/48.3.167>.
- Zora, J.E., Sarnat, S.E., Raysoni, A.U., Johnson, B.A., Li, W.-W., Greenwald, R., et al., 2013. Associations between urban air pollution and pediatric asthma control in El Paso, Tex. *Sci. Total Environ.* 448, 56–65. <http://dx.doi.org/10.1016/j.scitotenv.2012.11.067>.

ANEXO III:

*Listado de COV más habituales
por familias*

Listado de compuestos orgánicos volátiles (COV) más habituales
(por familias)

COMPUESTO	N° CAS	Fórmula empírica	Peso molecular	Punto de ebullición (°C)	Presión de vapor a 25° (mmHg)
Hidrocarburos aromáticos					
Benceno	71-43-2	C ₆ H ₆	78,11	80,1	94,8
Etilbenceno	100-41-4	C ₈ H ₁₀	106,16	136,1	9,6
Xileno	1330-20-7	C ₈ H ₁₀	106,7		
<i>o-xileno</i>				144,4	6,7
<i>m-xileno</i>				139,1	8,4
<i>p-xileno</i>				138,4	8,8
Tolueno	108-88-3	C ₇ H ₈	92,14	110,6	28,4
Estireno	100-42-5	C ₈ H ₈	104,15	145	6,4
Hidrocarburos alifáticos					
n-Pentano	109-66-0	C ₅ H ₁₂	72,15	36,1	512,5
n-Hexano	110-54-3	C ₆ H ₁₄	86,18	68,7	151,3
n-Octano	111-65-9	C ₈ H ₁₈	114,23	125,7	14,0
n-Decano	124-18-5	C ₁₀ H ₂₂	142,29	174	1,4
Cetonas					
Acetona	67-64-1	C ₃ H ₆ O	58,08	56	266
2-Butanona	78-93-3	C ₄ H ₈ O	72,11	79,6	100
Metil isobutil cetona	108-10-1	C ₆ H ₁₂ O	100,16	117	15
Ciclohexanona	108-94-1	C ₆ H ₁₀ O	98,15	155	2

COMPUESTO	N° CAS	Fórmula empírica	Peso molecular	Punto de ebullición (°C)	Presión de vapor a 25° (mmHg)
Alcoholes					
Metanol	67-56-1	CH ₃ OH	32,04	64,5	115
Etanol	64-17-5	C ₂ H ₅ OH	46,07	78,5	42
Isopropanol	67-63-0	C ₃ H ₇ OH	60,09	82,5	33
Butanol	71-36-3	C ₄ H ₉ OH	74,12	117	4,2
Compuestos fenólicos					
Fenol	108-95-2	C ₆ H ₅ OH	94,11	182	47
Hidrocarburos clorados					
Cloruro de metileno	75-09-2	CH ₂ Cl ₂	84,94	40	349
1,1,1-Tricloroetano	71-55-6	CCl ₃ CH ₃	133,42	75	100
1,2-Diclorobenceno	95-50-1	C ₆ H ₄ Cl ₂	147,00	172,9	1,2
1,1,2-tricloro-1,2,2-trifluoroetano	76-13-1	CCl ₂ FCF ₂	187,42	47,6	384
Terpenos					
d-Limoneno	5989-27-5	C ₁₀ H ₁₆	136,23	176	1,2
Aldehídos					
Formaldehído	50-00-0	CH ₂ O	30,03	-19,5	3,9
Hexanal	66-25-1	C ₆ H ₁₂ O	100,16	131	10
Benzaldehído	100-52-7	C ₇ H ₁₂ O	106,12	93	23
Acetatos					
Butil acetato	123-86-4	C ₆ H ₁₂ O ₂	116,16	126	10

Fuente: Elaboración propia a partir de la información sobre características químicas encontradas en la base de datos [Hazardous Substances Data Bank](#).

ANEXO IV:

Consentimiento informado

INMA: Infancia y Medioambiente

Apreciados padres,

El proyecto de investigación que lleva por título “INMA (Infancia y Medio Ambiente): Exposiciones pre y postnatales a contaminantes ambientales, dieta, crecimiento fetal y desarrollo neuroinmunoendocrínológico” se realiza para poder estudiar el impacto de los contaminantes ambientales sobre la salud de los niños pequeños.

Existe un número creciente de enfermedades en la infancia que se relacionan con un entorno contaminado. Las exposiciones a compuestos químicos que reciben los niños durante el embarazo y durante los primeros años de vida pueden explicar algunas de las alteraciones en el desarrollo del sistema nervioso, inmunitario y sexual. Por tanto, la nutrición materna durante el embarazo, la lactancia y la nutrición infantil juegan un papel relevante como fuente de exposición a contaminantes por un lado, y como fuente de elementos protectores para la salud, por otro.

El describir el nivel de contaminación y exposición a compuestos químicos, y el comprender el papel de estos compuestos sobre la salud infantil constituyen una de las prioridades sanitarias a las que nos enfrentamos en los albores del siglo XXI. Este conocimiento permitirá desarrollar estrategias de prevención que permitan crear entornos más saludables y sanos para las actuales y futuras generaciones de niños.

INMA es un proyecto de investigación epidemiológica financiado por el Ministerio de Sanidad y Consumo y coordinado por el Institut Municipal d'Investigació Mèdica (IMIM) de Barcelona que necesita de la participación voluntaria de padres y niños para poder tirar adelante sus objetivos y poder elaborar conclusiones a nivel poblacional.

Aproximadamente participarán en INMA unos 3500 niños a los que se seguirá de manera prospectiva su desarrollo, desde la gestación hasta la adolescencia, en distintas áreas geográficas del país.

INMA reúne a grupos de trabajo pertenecientes a universidades y centros de investigación de distintos puntos del estado español.

Los integrantes del grupo de la Comunidad Valenciana son el Hospital Materno Infantil Universitario La Fe, La Escola Valenciana d'Estudis per a la Salut (EVES) de la Consellería de Sanitat, y la Universidad Miguel Hernández.

Si ustedes lo autorizan, utilizaremos los datos de la exploración que se le realizó a su hijo/a en el nacimiento, respetando su decisión de no continuar en el proyecto.

Procedimientos habituales que se realizarán a todos los niños del estudio

EXPLORACIÓN FÍSICA / CONTROLES CLÍNICOS

Al nacimiento revisión y exploración física durante el ingreso en maternidad. Evaluación del desarrollo neurológico y comportamiento del recién nacido. Medidas de crecimiento y desarrollo sexual.

ANALÍTICAS O TOMA DE MUESTRAS BIOLÓGICAS AL NIÑO

Al nacimiento Recogida de una muestra de pelo para medir los niveles de mercurio.

Preguntas habituales

- **¿POR CUÁNTO TIEMPO PERMANECERÉ EN EL ESTUDIO?**

Para obtener resultados en este tipo de estudios se requiere el seguimiento de los participantes durante años. Por ello, le pedimos su consentimiento para guardar sus datos y sus muestras durante años.

Ustedes pueden retirar su consentimiento en cualquier momento. Sin embargo, si decidieran retirarse del estudio, les aconsejamos que hable primero con los investigadores y su médico.

- **¿RECIBIRÉ ALGÚN BENEFICIO POR PARTICIPAR EN EL ESTUDIO?**

Es poco probable que a corto plazo obtenga otros beneficios médicos directos que los derivados de la revisión clínica. Sin embargo, esperamos que la información que se obtenga como resultado de este estudio beneficie en el futuro la calidad y cantidad de vida de las actuales y futuras generaciones de niños.

- **¿SE MANTENDRÁ CONFIDENCIAL?**

Los datos estarán protegidos de acuerdo a la Ley 15/99 de Protección de datos. El uso que se haga de la información obtenida será confidencial. Por lo tanto, la identidad del niño será siempre preservada. Igualmente los datos obtenidos sólo podrán ser publicados de forma anónima, de forma agregada y no individual.

- **¿CUÁLES SON LOS COSTOS?**

Su participación en este estudio no representará ningún coste para ustedes. Ustedes no recibirán ninguna remuneración por participar en el estudio.

- **¿CUÁLES SON LOS DERECHOS COMO PARTICIPANTE?**

La participación en el estudio es voluntaria. Ustedes pueden escoger no participar o pueden abandonar el estudio en cualquier momento. El retirarse del estudio no representará ninguna penalidad o pérdida de beneficios a los que su hijo tiene derecho.

- **¿A QUIÉN DEBO LLAMAR SI TENGO UNA PREGUNTA O UN PROBLEMA?**

Para preguntar acerca del estudio o por aspectos relacionados con la investigación comuníquese con los investigadores del equipo INMA-Valencia en el número de teléfono: 96 3862700, extensión 50915.

- **¿DÓNDE PUEDO OBTENER MÁS INFORMACIÓN?**

Podrán encontrar información sobre INMA en: <http://www.infanciaymedioambiente.org>

Ustedes recibirán una copia de este formulario. Pueden también pedir una copia del protocolo (plan completo del estudio) directamente telefoneando a: 96 3862700 extensión 50915 o enviando un e-mail a inma_lafe@gva.es

Hoja de Consentimiento Informado

(Copia Padres)

Yo, (nombre y apellidos),
en calidad de..... (relación con el participante)
Yo, (nombre y apellidos),
en calidad de..... (relación con el participante)
del recién nacido.....(nombre y apellidos)

- Hemos leído la hoja de información que se nos ha entregado.
- Hemos podido hacer preguntas sobre el estudio.
- Hemos recibido suficiente información sobre el estudio.
- Hemos hablado con....., quien nos ha aclarado las dudas.
- Comprendemos que nuestra participación es voluntaria.
- Comprendemos que podemos retirarnos del estudio:
 - Cuando queramos
 - Sin tener que dar explicaciones
 - Sin que esto repercuta en los cuidados médicos del niño
- Comprendemos que el estudio está diseñado para incrementar los conocimientos médicos.
- Comprendemos que todos los resultados son confidenciales y que sólo nosotros, si los pedimos, y los responsables del estudio los conoceremos.
- Prestamos libremente nuestra conformidad para utilizar los datos de exploración al nacimiento.

Firma del padre o tutor	Firma de la madre o tutor
DNI:	DNI:
Fecha y lugar:, a de de 200....	

Firma del responsable

Nombre y apellidos.....

Hoja de Consentimiento Informado

(Copia INMA)

Yo, (nombre y apellidos),
 en calidad de..... (relación con el participante)

Yo, (nombre y apellidos),
 en calidad de..... (relación con el participante)
 del recién nacido.....(nombre y apellidos)

- Hemos leído la hoja de información que se nos ha entregado.
- Hemos podido hacer preguntas sobre el estudio.
- Hemos recibido suficiente información sobre el estudio.
- Hemos hablado con....., quien nos ha aclarado las dudas.
- Comprendemos que nuestra participación es voluntaria.
- Comprendemos que podemos retirarnos del estudio:
 - Cuando queramos
 - Sin tener que dar explicaciones
 - Sin que esto repercuta en los cuidados médicos del niño
- Comprendemos que el estudio está diseñado para incrementar los conocimientos médicos.
- Comprendemos que todos los resultados son confidenciales y que sólo nosotros, si los pedimos, y los responsables del estudio los conoceremos.
- Prestamos libremente nuestra conformidad para utilizar los datos de exploración al nacimiento.

<div style="border: 1px solid black; width: 100%; height: 60px; margin-bottom: 5px;"></div> <p>Firma del padre o tutor</p> <p>DNI:</p> <p>Fecha y lugar:, a de de 200....</p>	<div style="border: 1px solid black; width: 100%; height: 60px; margin-bottom: 5px;"></div> <p>Firma de la madre o tutor</p> <p>DNI:</p> <p>Fecha y lugar:, a de de 200....</p>
---	---

Firma del responsable

Nombre y apellidos.....

INMA: Infancia y Medioambiente

Apreciados padres,

El proyecto de investigación que lleva por título “INMA (Infancia y MedioAmbiente): Exposiciones pre y postnatales a contaminantes ambientales, dieta, crecimiento fetal y desarrollo neuroinmunoendocrinológico” se realiza para poder estudiar el impacto de los contaminantes ambientales sobre la salud de los niños pequeños.

Existe un número creciente de enfermedades en la infancia que se relacionan con un entorno contaminado. Las exposiciones a compuestos químicos que reciben los niños durante el embarazo y durante los primeros años de vida pueden explicar algunas de las alteraciones en el desarrollo del sistema nervioso, inmunitario y sexual. Por tanto, la nutrición materna durante el embarazo, la lactancia y la nutrición infantil juegan un papel relevante como fuente de exposición a contaminantes por un lado, y como fuente de elementos protectores para la salud, por otro.

El describir el nivel de contaminación y exposición a compuestos químicos, y el comprender el papel de estos compuestos sobre la salud infantil constituyen una de las prioridades sanitarias a las que nos enfrentamos en los albores del siglo XXI. Este conocimiento permitirá desarrollar estrategias de prevención que permitan crear entornos más saludables y sanos para las actuales y futuras generaciones de niños.

INMA es un proyecto de investigación epidemiológica financiado por el Ministerio de Sanidad y Consumo y coordinado por el Institut Municipal d'Investigació Mèdica (IMIM) de Barcelona que necesita de la participación voluntaria de padres y niños para poder tirar adelante sus objetivos y poder elaborar conclusiones a nivel poblacional.

Aproximadamente participarán en INMA unos 3500 niños a los que se seguirá de manera prospectiva su desarrollo, desde la gestación hasta la adolescencia, en distintas áreas geográficas del país.

INMA reúne a grupos de trabajo pertenecientes a universidades y centros de investigación de distintos puntos del estado español.

Los integrantes del grupo de la Comunidad Valenciana son el Hospital Materno Infantil Universitario La Fe, La Escola Valenciana d'Estudis per a la Salut (EVES) de la Consellería de Sanitat, y la Universidad Miguel Hernández.

Si ustedes lo autorizan, utilizaremos los datos de la exploración que se le realizó a su hijo/a en el nacimiento, respetando su decisión de no continuar en el proyecto.

Procedimientos habituales que se realizarán a todos los niños del estudio

EXPLORACIÓN FÍSICA / CONTROLES CLÍNICOS

Al nacimiento revisión y exploración física durante el ingreso en maternidad. Evaluación del desarrollo neurológico y comportamiento del recién nacido. Medidas de crecimiento y desarrollo sexual.

ANALÍTICAS O TOMA DE MUESTRAS BIOLÓGICAS AL NIÑO

Al nacimiento Recogida de una muestra de pelo para medir los niveles de mercurio.

Preguntas habituales

- **¿POR CUÁNTO TIEMPO PERMANECERÉ EN EL ESTUDIO?**

Para obtener resultados en este tipo de estudios se requiere el seguimiento de los participantes durante años. Por ello, le pedimos su consentimiento para guardar sus datos y sus muestras durante años.

Ustedes pueden retirar su consentimiento en cualquier momento. Sin embargo, si decidieran retirarse del estudio, les aconsejamos que hable primero con los investigadores y su médico.

- **¿RECIBIRÉ ALGÚN BENEFICIO POR PARTICIPAR EN EL ESTUDIO?**

Es poco probable que a corto plazo obtenga otros beneficios médicos directos que los derivados de la revisión clínica. Sin embargo, esperamos que la información que se obtenga como resultado de este estudio beneficie en el futuro la calidad y cantidad de vida de las actuales y futuras generaciones de niños.

- **¿SE MANTENDRÁ CONFIDENCIAL?**

Los datos estarán protegidos de acuerdo a la Ley 15/99 de Protección de datos. El uso que se haga de la información obtenida será confidencial. Por lo tanto, la identidad del niño será siempre preservada. Igualmente los datos obtenidos sólo podrán ser publicados de forma anónima, de forma agregada y no individual.

- **¿CUÁLES SON LOS COSTOS?**

Su participación en este estudio no representará ningún coste para ustedes. Ustedes no recibirán ninguna remuneración por participar en el estudio.

- **¿CUÁLES SON LOS DERECHOS COMO PARTICIPANTE?**

La participación en el estudio es voluntaria. Ustedes pueden escoger no participar o pueden abandonar el estudio en cualquier momento. El retirarse del estudio no representará ninguna penalidad o pérdida de beneficios a los que su hijo tiene derecho.

- **¿A QUIÉN DEBO LLAMAR SI TENGO UNA PREGUNTA O UN PROBLEMA?**

Para preguntar acerca del estudio o por aspectos relacionados con la investigación comuníquese con los investigadores del equipo INMA-Valencia en el número de teléfono: 96 3862700, extensión 50915.

- **¿DÓNDE PUEDO OBTENER MÁS INFORMACIÓN?**

Podrán encontrar información sobre INMA en: <http://www.infanciaymedioambiente.org>

Ustedes recibirán una copia de este formulario. Pueden también pedir una copia del protocolo (plan completo del estudio) directamente telefoneando a: 96 3862700 extensión 50915 o enviando un e-mail a inma_lafe@gva.es

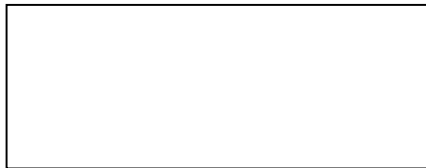

Hoja de Consentimiento Informado

(Copia Padres)

Yo, (nombre y apellidos),
en calidad de..... (relación con el participante)

Yo, (nombre y apellidos),
en calidad de..... (relación con el participante)
del recién nacido.....(nombre y apellidos)

- Hemos leído la hoja de información que se nos ha entregado.
- Hemos podido hacer preguntas sobre el estudio.
- Hemos recibido suficiente información sobre el estudio.
- Hemos hablado con....., quien nos ha aclarado las dudas.
- Comprendemos que nuestra participación es voluntaria.
- Comprendemos que podemos retirarnos del estudio:
 - Cuando queramos
 - Sin tener que dar explicaciones
 - Sin que esto repercuta en los cuidados médicos del niño
- Comprendemos que el estudio está diseñado para incrementar los conocimientos médicos.
- Comprendemos que todos los resultados son confidenciales y que sólo nosotros, si los pedimos, y los responsables del estudio los conoceremos.
- Prestamos libremente nuestra conformidad para utilizar los datos de exploración al nacimiento.

	
Firma del padre o tutor	Firma de la madre o tutor
DNI:	DNI:
Fecha y lugar:, a de de 200....	

Firma del responsable

Nombre y apellidos.....

Hoja de Consentimiento Informado

(Copia INMA)

Yo, (nombre y apellidos),
 en calidad de..... (relación con el participante)

Yo, (nombre y apellidos),
 en calidad de..... (relación con el participante)
 del recién nacido.....(nombre y apellidos)

- Hemos leído la hoja de información que se nos ha entregado.
- Hemos podido hacer preguntas sobre el estudio.
- Hemos recibido suficiente información sobre el estudio.
- Hemos hablado con....., quien nos ha aclarado las dudas.
- Comprendemos que nuestra participación es voluntaria.
- Comprendemos que podemos retirarnos del estudio:
 - Cuando queramos
 - Sin tener que dar explicaciones
 - Sin que esto repercuta en los cuidados médicos del niño
- Comprendemos que el estudio está diseñado para incrementar los conocimientos médicos.
- Comprendemos que todos los resultados son confidenciales y que sólo nosotros, si los pedimos, y los responsables del estudio los conoceremos.
- Prestamos libremente nuestra conformidad para utilizar los datos de exploración al nacimiento.

<div style="border: 1px solid black; width: 100%; height: 60px; margin-bottom: 5px;"></div> <p>Firma del padre o tutor</p> <p>DNI:</p> <p>Fecha y lugar:, a de de 200....</p>	<div style="border: 1px solid black; width: 100%; height: 60px; margin-bottom: 5px;"></div> <p>Firma de la madre o tutor</p> <p>DNI:</p> <p>Fecha y lugar:, a de de 200....</p>
---	---

Firma del responsable

Nombre y apellidos.....

ANEXO V:

Cuestionarios INMA

PREGUNTAS Y CUESTIONARIOS UTILIZADOS

Los cuestionarios completos utilizados pueden ser consultados en la página web del Proyecto INMA, en la sección *Áreas de estudio > Valencia/Sabadell/Gipuzkoa/Asturias > Protocolos*. Los enlaces para acceder directamente a ellos, los realizados en la cohorte de Valencia, son los siguientes:

- ***Cuestionarios Embarazo.*** Incluye cuestionario general realizado en la visita de inclusión de las participantes en el estudio (semana 12 de embarazo), cuestionario general empleado en la visita de la semana 28-32 de gestación de las mujeres embarazadas incluidas en el estudio y cuestionario de exposiciones ambientales:

http://www.proyectoinma.org/media/upload/pdf/cuestionarioembarazo_editora_16_292_1.pdf

- ***Cuestionario sobre exposiciones ambientales en la visita de 1 año de edad de los niños/as:***

http://www.proyectoinma.org/media/upload/pdf/am4597cuestionarioambientalnino1a_no-ed14_editora_16_75_1.pdf

- ***Cuestionario sobre infecciones en la visita de 1 año de edad de los niños/as:***

http://www.proyectoinma.org/media/upload/pdf/cuestionarioinfecciones1a_o_editora_16_362_1.pdf

- ***Cuestionario sobre lactancia materna empleado en la visita de 1 año de edad de los niños/as:***

http://www.proyectoinma.org/media/upload/pdf/cuestionario_lactancia_12m_editora_16_201_1.pdf

- ***Cuestionario sobre exposiciones ambientales en la visita de 4 año de edad de los niños/as:***
<http://www.proyectoinma.org/media/upload/pdf/cuestionariogeneralambientalnino4anoseditora162091.pdf>
- ***Cuestionario sobre infecciones y salud respiratoria en la visita de 4 año de edad de los niños/as:***
<http://www.proyectoinma.org/media/upload/pdf/salud4avalenciapostpilotoeditora162121.pdf>
- ***Hoja antropometría 4 años:***
<http://www.proyectoinma.org/media/upload/pdf/antropometrianioymadreditora162061.pdf>
- ***Cuestionario de frecuencia alimentaria adaptado a niños/as, realizado en la visita de los 4 años de edad:***
<http://www.proyectoinma.org/media/upload/pdf/cfa105inma4aosv7singramosseccionnuevavitaminaseditora162081.pdf>

Las preguntas relevantes para el presente trabajo de tesis, realizadas a las madres durante el embarazo, al año de edad y 4 años de edad del niño o niña se muestran en los cuadros A, B, C, D y E del presente anexo.

CUADRO A. Extracto del cuestionario realizado a las madres en la visita de inclusión al estudio (12 semanas de gestación).

S. DATOS SOCIODEMOGRAFICOS

S1. Lugar de nacimiento (municipio)	S2. Provincia/Región	S3. País	S1 <input type="text"/>	S2 <input type="text"/>	S3 <input type="text"/>
S8. ¿En qué zona del municipio vive usted?			S8 <input type="text"/>		
1 Casco urbano o barrio periférico 2 Urbanización 3 Campo 9 Ns/Nc					
S11. ¿Qué nivel de estudios ha finalizado? (no leer las opciones)			S11 <input type="text"/>		
1 No sabe leer ni escribir 2 Sin estudios o estudios primarios incompletos 3 Estudios primarios (EGB, primaria, ESO) 4 Estudios secundarios (BUP, COU, FP) 5 Estudios universitarios 6 Otros (especificar).....					

L. HISTORIA LABORAL DE LA MADRE

L1. ¿Cuál es su situación laboral actual?	SI LA RESPUESTA ES 1 ó 4 PASAR A LA PREGUNTA L3	L1 <input type="text"/>
1 Trabajadora 2 Parada 3 Estudiante 4 Baja laboral Por:..... 5 Ama de casa 6 Otras (especificar):.....		

A. ANTECEDENTES ALÉRGICOS

	Madre		A1a <input type="text"/>	Padre		A1b <input type="text"/>	Hijos	A1c <input type="text"/>
	Sí	No		Sí	No		¿En cuántos hijos?	
A1. Asma alérgico	1	2	<input type="text"/>	1	2	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
A2. Dermatitis atópica	1	2	<input type="text"/>	1	2	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
A3. Eccema	1	2	<input type="text"/>	1	2	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
A4. Rinitis alérgica	1	2	<input type="text"/>	1	2	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
A5. Otras, especificar	1	2	<input type="text"/>	1	2	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

CUADRO B. Extracto del CUESTIONARIO EXPOSICIÓN AMBIENTAL realizado en la visita de la semana 28-32 de embarazo.

CASA

22. ¿Ha realizado obras en su domicilio en los últimos seis meses?

- 1 Sí
- 2 No

TABACO

44. ¿Ha fumado a lo largo de su vida?

- 1 Sí
- 2 No

SI LA RESPUESTA ES **NO** PASAR A LA PREGUNTA 46

44b. ¿Cuál de las siguientes formas describe mejor su consumo de tabaco?

- 1 Fuma diariamente
- 2 Fuma pero no diariamente
- 3 No fuma aunque antes fumaba diariamente
- 4 No fuma aunque antes fumaba pero no diariamente

PASAR A LA PREGUNTA 45a

PASAR A LA PREGUNTA 45d

Fuma en la actualidad:

45a. Número de cigarrillos habituales: cig/semana

45b. ¿A qué edad empezó a fumar? años

45c. ¿Ha cambiado el consumo de tabaco debido al embarazo?

- 1 Sí
- 2 No

SI LA RESPUESTA ES **NO** PASAR A LA PREGUNTA 46

45c.1 ¿Cuándo cambió?

- 1 Antes de quedar embarazada
- 2 Durante el embarazo.

45c.2 Indique el mes de embarazo en el que cambió:

45c.3 ¿Cuánto fumaba antes? cig/semana

CUADRO C. Extracto del CUESTIONARIO EXPOSICIÓN AMBIENTAL realizado en la visita de la visita 1 año de edad del niño/a.

CASA

4. ¿Acude su hijo/a a la guardería?

- 2 No
- 1 Sí, Media jornada
- 3 Sí, todo el día



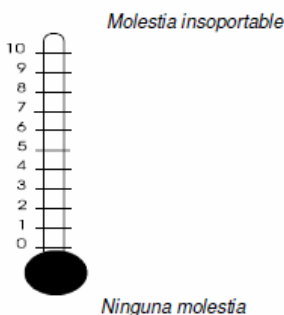
→4.a Nombre de la guardería:..... Dirección
 calle.....nº.....piso.....puerta.....
 Municipio (urbanización)..... CP:.....

4.b ¿Cuántos meses tenía su hijo cuando acudió a la guardería por primera vez? [] [] meses

Desde el último cuestionario ¿Ha habido alguna modificación en ..?

Modificación en:	Sí	No	Si Sí, especificar situación actual
8 La frecuencia con que pasan coches por la calle donde se encuentra su casa	1	2 → Pasar a p9	8.a Frecuencia actual 1. Continuamente 2. Con bastante frecuencia 3. Poco 4. Practicamente nunca
9. Frecuencia pasan vehículos pesados (por ej. camiones/autobuses) por la calle donde se encuentra su casa (a excepción del servicio de recogida de residuos y el tranvía)	1	2 → Pasar a p10	9.a Frecuencia actual 1. Continuamente 2. Con bastante frecuencia 3. Poco 4. Practicamente nunca
10. Distancia de su vivienda a una calle en la que el tráfico pasa continuamente:	1	2 → Pasar a p12	10.a Distancia actual [] [] [] metros Menor o igual a 50 m.....1 →pasar p11 Más de 50 m.....2 →pasara p12

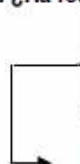
12. ¿Hasta qué punto le molesta la contaminación atmosférica del exterior de su vivienda si deja la ventana abierta (nos referimos a gases, humos, polvo etc procedente del tráfico, la industria etc.)? Mostrar tarjeta-termómetro y redondear el número que indique la encuestada



13. ¿Qué nivel de ruido tiene habitualmente en su casa?

- 1 Mucho
- 2 Bastante
- 3 Poco
- 4 Nada

16. ¿Ha realizado obras o ha pintado en su domicilio desde el último cuestionario?



- 1 Sí, obras
- 2 Sí, pintado
- 3 Sí, ambas cosas
- 4 No → Pasar a pregunta 17

→ 16.a. Si Sí Nº de habitaciones en las que se ha realizado obras o pintura (contando cocina y baño(s))

17. ¿Tiene o ha tenido animales en el domicilio desde que nació el niño?

- 1 Sí (completar la tabla)
- 2 No → Pasar a pregunta 18

17.a. Indicar en el cuadro el nº de animales

17.b. Indicar con un número: 0, 1 o 2 aquellos meses en los que tuvo el animal y

17.c. Indicar la frecuencia si durmió con él también)

Animal	17.a. Nº de animales	17.b Meses de vida del niño que los ha tenido en su casa												17.c Frecuencia noches al mes que durmió con él	
		0 = No tiene animales 1 = Tiene animales y No duermen con el niño 2 = Tiene animales y duermen con el niño												de 1 a 7	> 7
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12		
Perros														1	2
Gatos														1	2
Pájaros														1	2
Otros (indicar)														1	2
Otros (indicar)														1	2

COCINA

27. ¿Tiene extractor encima de la cocina?

- 1 Sí
- 2 No → Pasar a p29

28. Al cocinar ¿usa el extractor?

- 1 Siempre
- 2 A veces
- 3 Nunca

29. Tipo de cocina: (Respuesta única)

- 01. Gas natural
- 02. Gas butano
- 03. Gas propano
- 04. Eléctrica
- 05. Carbón, madera
- 06. Otro:.....

CALEFACCION-AIRE ACONDICIONADO-CALENTADOR AGUA

30.1. ¿En su casa hay?

30.2. Si si tiene, ¿dónde se ubica...? (Nota Instrucciones: En las opciones a y b se refiere al lugar del generador del calor (caldera etc.), mientras que en la c sería el lugar exacto del aparato del que sale el aire)

	30.1.		30.2. Ubicación aparato (indicar):.....
	Sí	No	
a. Calefacción central	1	2	
b. Calefacción por aire	1	2	
c. Aire acondicionado	1	2	

31. Tipo de calefacción:

	31.1. Dormitorio del niño		31.2 Lugar de juegos del niño (Indicar):		31.3 Otras salas (Indíquelas):	
	Sí	No	Sí	No	Sí	No
a. Gas natural	1	2	1	2	1	2
b. Gas butano (en estufa)	1	2	1	2	1	2
c. Gas propano	1	2	1	2	1	2
d. Gasoil	1	2	1	2	1	2
e. Eléctrica	1	2	1	2	1	2
f. Chimenea abierta al exterior	1	2	1	2	1	2
g. Estufa de carbón o madera	1	2	1	2	1	2
h. Otros	1	2	1	2	1	2

Indicar:

Indicar:

Indicar:

LIMPIEZA

33. ¿Utiliza alguno de los siguientes productos de limpieza en su casa por lo menos una vez por semana?

	Sí	No	Ns/Nc
a. Lejía	1	2	9
b. Amoniaco	1	2	9
c. Sulfumán	1	2	9
d. Desengrasante	1	2	9
e. Disolventes quitamanchas	1	2	9
f. Limpiamuebles	1	2	9
g. Limpiacristales	1	2	9
h. productos para alfombras, mantas o cortinas	1	2	9
i. Spray para la mopa del suelo	1	2	9
j. Spray para el horno	1	2	9
k. Ambientadores	1	2	9
l. Spray para planchar	1	2	9
m. Productos de limpieza perfumados	1	2	9
n. Productos líquidos multiusos para limpiar	1	2	9
o. Naftalina u otros antipolillas	1	2	9
p. Otros productos de limpieza			
¿Cuál?.....	1	2	9

TABACO**MADRE**

44. ¿Fuma en la actualidad? (*)

1 Sí → Pasar a p45a

2 No

44.a. ¿Ha fumado alguna vez desde la última entrevista?

1 Sí → Pasar a p45b.1.

2 No → Pasar a p46

45b Desde la última entrevista ¿Ha cambiado su consumo de tabaco?

1 Sí

2 No → Pasar a p45c

45b.1 ¿Cuánto ha fumado?

45b.2 Y de estos cigarrillos semanales, ¿Cuántos ha fumado en casa (interior)?

* Las preguntas de tabaco se realizaron tanto para madre como para padre (o pareja de la madre).

Todas las preguntas del cuestionario ambiental de la visita del año de edad se repitieron en la visita de los 4 años de edad.

**CUADRO D. Extracto del cuestionario de frecuencia alimentaria
realizado a las madres en las visitas de la semana 12 y la 28-32 de gestación.**

	ID/NUM						
	Nunca ó <1 mes	1-3 por mes	1 por sem	2-4 por sem	5-6 por sem	1 por día	2-3 por día
III. VERDURAS, LEGUMBRES.							
34. Espinacas o acelgas cocinadas (1 plato mediano)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦
35. Col, coliflor, brócolis cocinadas (1 plato mediano)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦
36. Lechuga, endibias, escarola (1 plato mediano)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦
37. Tomate (uno mediano)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦
38. Cebolla (una mediana)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦
39. Zanahoria, calabaza (una o plato pequeño)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦
40. Judías verdes cocinadas (1 plato)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦
41. Berenjenas, calabacines, pepinos (uno)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦
42. Pimientos (uno)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦
43. Alcachofas (una ración o plato mediano, 100 g)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦
44. Espárragos (una ración o plato)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦
45. Maíz hervido (plato o lata pequeña, 82 g)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦
46. Legumbres: lentejas, garbanzos, judías pintas o blancas (1 plato mediano)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦
IV. FRUTAS							
47. Naranjas, mandarinas (Una)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦
48. Zumo de naranja natural (un vaso pequeño, 125 cc)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦
49. Plátano (uno)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦
50. Manzana, pera (una mediana)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦
51. Melocotón, nectarina, albaricoque (uno mediano)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦
52. Sandía, melón (1 tajada o cala, mediana)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦
53. Uvas (un racimo mediano o plato de postre)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦
54. Prunas, ciruelas frescas/secas (una, 37 g)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦
55. Kiwi (una unidad)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦
56. Aceitunas (un platito o tapa de unas 15 unidades pequeñas)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦
57. Frutos secos: almendras, cacahuetes, piñones, avellanas (1 platito o bolsita, 30g)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦

CUADRO E. Extracto del cuestionario de frecuencia alimentaria adaptado a niños/as, realizado en la visita de los 4 años de edad.

00. maiz cocido, guarnidos, con queso, con queso, con queso (ración pequeña)

III. VERDURAS, LEGUMBRES (considere el consumo directo o en purés, papillas u otras preparaciones cocinadas)	Nunca ó <1 mes	1-3 por mes	1 por sem	2-4 por sem	5-6 por sem	1 por día	2-3 por día	4-5 por día	6+ por día
40. Lechuga, endibias, escarola, berros (ración pequeña o guarnición)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
41. Tomate crudo en ensalada o triturado acompañando a platos, tostadas (1 pequeño)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
42. Salsa de tomate frito añadida a platos: huevo, pastas, (2-3 cucharadas soperas)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
43. Cebolla, puerros en purés, cremas u otros platos (media unidad pequeña)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
44. Pimiento rojo o verde crudo o cocinado en purés, ensaladas... (1/2 verde o 1/4 rojo)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
45. Zanahoria cruda o cocinada (media unidad pequeña o 2 cucharadas soperas)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
46. Maíz hervido (1 cucharada sopera colmada)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
47. Espinacas o acelgas cocinadas (ración o guarnición pequeña)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
48. Col, coliflor, brócolis cocinadas (ración pequeña o 3 ramilletes)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
49. Calabaza cocinada (ej ración de puré pequeña o 3 cucharadas soperas)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
50. Judías verdes cocinadas (ración pequeña)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
51. Berenjenas, calabacín cocinados (medio pequeño o media ración pequeña)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
52. Legumbres: lentejas, garbanzos, judías pinta o blanca (ración pequeña o 4 cuch.sop)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
53. Otras legumbres cocinadas en cremas o purés: guisantes, habitas (ración pequeña)	1	2	3	4	5	6	7	8	9

Para alimentos de temporadas (ej. frutas, helados), calcular el consumo medio para todo el año. Por ejemplo, si se consume 1 tajada de sandía o melón diaria durante 3-4 meses de verano, entonces el consumo medio resultante al año sería de "2.4 veces/sem" ④, o si consume 1 naranja al día durante 8-9 meses, entonces sería "5.6 por semana".

IV. FRUTAS (considere el consumo directo y el que se hace en zumos, papillas u otras preparaciones como macedonias)	Nunca ó <1 mes	1-3 por mes	1 por sem	2-4 por sem	5-6 por sem	1 por día	2-3 por día	4-5 por día	6+ por día
54. Una naranja pequeña o mandarina mediana (Unidad)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
55. Zumo de naranja natural (un vaso pequeño)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
56. Plátano (uno pequeño)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
57. Manzana, pera (media manzana mediana o una pera pequeña)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
58. Melocotón, nectarina, albaricoque (uno pequeño o dos albaricoques)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
59. Sandía, melón (1 tajada pequeña)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
60. Uvas (un racimo pequeño o plato de postre)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
61. Fresas (6-8 fresas pequeñas o plato de postre)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
62. Cerezas, ciruelas, higos-brevas frescos (plato postre o 6-7 cerezas o 1 higo mediano)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
63. Kiwi (una unidad)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
64. Piña natural, mango, papaya (una rodaja de piña o 1/3 de mango/papaya)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
65. Fruta en almíbar: melocotón, piña, pera, macedonia (1 mitad o rodaja, 4-5 cuch.sopera)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
66. Aceitunas (un platito o tapa de 8-10 unidades pequeñas)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
67. Frutos secos: almendras, cacahuets, piñones, avellanas, nueces (1 puñadito)	1	2	3	4	5	6	7	8	9

ANEXO VI:

*Metodología INMA para
la estimación de la exposición a NO₂*

PROCEDIMIENTO PARA ESTIMAR EXPOSICIONES A CONTAMINACIÓN ATMOSFÉRICA EN EL PROYECTO INMA

Este documento describe el procedimiento para estimar la exposición a contaminación atmosférica en las cohortes INMA (Asturias, Gipuzkoa, Sabadell y Valencia hasta los 4 años de edad).

1. Datos disponibles

1.1. Captadores pasivos

		Asturias	Gipuzkoa	Sabadell	Valencia
Embarazo	Tipo pasivo	Radiello	Radiello	Radiello	Radiello
	N campañas	2	2	4	4
	N puntos	67	85	57	93
	Fechas	20/06/2005-27/06/2005 22/11/2005-29/11/2005	31/01/2007-07/02/2007 26/06/2007-03/07/2007	19/04/2005-26/04/2005 30/05/2005-07/06/2005 18/10/2005- 25/10/2005 14/03/2006-21/03/2006	21/04/2004-28/04/2004 29/06/2004-06/07/2004 22/11/2004- 29/11/2004 22/02/2005-01/03/2005
	Laboratorio	ISCIII	ISCIII	ISCIII	ISCIII
4 años	Tipo pasivo		Radiello		Palmes
	N campañas		1		3
	N puntos		95		98
	Fechas		06/11/2012-20/11/2012		17/02/2009-23/02/2009 23/04/2009-28/04/2009 09/07/2009-14/07/2009
	Laboratorio		ISCIII		CEAM-Valencia

1.2. Descriptivos:

		Campaña	Perdidos	min	max	Media	DT	Me	P5	P95
			N(%)							
Asturias	Embarazo	1	4 (5,9)	3	48	21.5	9.4	21	6	39
		2	4 (5,9)	3	45	20.9	9.5	20	6	38
		promedio	4 (5,9)	3	46.5	21.2	9.5	20.5	6	38.5
Gipuzkoa	Embarazo	1	4 (5)	4	54	19.7	11.6	17	4	40
		2	6 (7)	5	44	18.6	8.46	17	5	36
		promedio	10 (12)	4.5	41.5	18.9	8.7	17	8.5	39
	4 años	1	6	2.5	42	15.1	8.2	15	2.5	29
	promedio	6	2.5	42	15.1	8.2	15	2.5	29	
Sabadell	Embarazo	1	5 (8,8)	18.4	80.4	42.9	14.8	42.4	21.4	71.4
		2	0 (0)	25.3	87.5	50.1	15.4	46.2	31.0	81.1
		3	1 (1,8)	7.4	95.4	36.0	18.0	34.4	8.4	66.4
		4	1 (1,8)	8.4	80.4	32.0	16.0	28.4	9.4	65.4
		promedio	1.8 (3,7)	7.4	95.4	40.3	17.4	38.6	13.4	71.4
Valencia	Embarazo	1	5 (4,6)	6	67	32.9	14.4	35.5	10	54.7
		2	5 (4,6)	4	53	23	11.8	20	6.5	44
		3	3 (2,8)	8	97	40.8	19.8	38	12.2	73.9
		4	5 (4,6)	4	63	31.8	16.2	32	7.5	60.6
		promedio	0 (0)	6.8	64.7	32.2	14.4	32	10	55.6
	4 años	1	3 (2,9)	8.9	112	37	17.4	37.8	12.5	65
		2	0 (0)	4.2	90.6	25.3	15.3	24.4	5.6	49.9
		3	2 (1,9)	5.6	60.4	20	9.9	18.5	7.2	38.9
		promedio	0 (0)	7.3	87.7	27.4	13.9	27	8.9	50.5

1.3. Modelización espacial: Modelos LUR

LUR	Asturias	Gipuzkoa		Sabadell	Valencia	
	Embarazo	Embarazo	4 Años	Embarazo	Embarazo	4 Años
VARIABLES DISPONIBLES	-Usos de suelo en buffers -Distancia a carreteras -Distancia a industrias -Altitud	-Corine 2000 -Carreteras -MDT -Gasolineras -EPER/PRTR -Valle de estudio -Altitud	-Corine 2000 -Carreteras -MDT -Gasolineras -EPER/PRTR -Valle de estudio -Altitud	-Usos de suelo en buffers -Distancia a Carreteras -Distancia a industrias -Altitud - Población - Densidad edificios	-Predicciones del kriging -Usos del suelo (Corine) -Distancia a Carreteras, longitud y densidad de tráfico - Altitud	-Predicciones del kriging -Usos del suelo (Corine) -Distancia a Carreteras, longitud y densidad de tráfico - Altitud -Densidad edificios
CRITERIO DE AJUSTE	Forward (p in 0,05; p out 0,01); exclusion colinealidad (FIV<3) Validación: leave-one-out, RPD, homogeneidad de var en residuales, no autocorrelación espacial residual	Forward (p in 0,05; p out 0,01); exclusion colinealidad (FIV<3), Validación: homogeneidad de var en residuales, no autocorrelación espacial residual	Forward (p in 0,05; p out 0,01); exclusion colinealidad (FIV<3), Validación: homogeneidad de var en residuales, no autocorrelación espacial residual	Forward (p in 0,05; p out 0,01); exclusion colinealidad (FIV<10) Validación: leave-one-out, RPD, homogeneidad de var en residuales, no autocorrelación espacial residual	Forward (p in 0,05; p out 0,1) (las variables se introducen por bloques de categorías); exclusion colinealidad (FIV<3) Validación: leave-one-out, RPD, homogeneidad de var residual, no autocorrelación espacial residual (test de Moran)	Se ha realizado un kriging universal con covariables. Para elegir las variables en el modelo se utilizó procedimiento forward (% cambio R2>1%); exclusión colinealidad (FIV<3) Validación: leave-one-out homogeneidad de var residual, no autocorrelación espacial residual (test de Moran)
VARIABLES EN EL MODELO	-Altitud -Distancia a carreteras -Usos del suelo	-Valle -Distancia carret. con IMD>2000veh/day -Distancia EPER/PRTR -Altitud -Area urbana 100 m	-Valle -Distancia carret. con IMD>2.000veh/day -Area urbana 100 m - Distancia EPER/PRTR	Altitud Tipo de calle Usos de suelo en 500m	-Predicciones del kriging -Uso urbano continuo en buffer de 500m -Logaritmo de la mínima distancia a una vía de más de 10000 vehículos	-Uso urbano continuo en buffer de 5000m -Densidad de edificios en buffer de 5000m -Longitud de la carretera en buffer de 300 -distancia a una vía de más de 10000 vehículos -Uso industrial en un buffer de 100m -Altitud
R²	0.521	0.550	0.577	0.750	0.810	0.799

1.4. Georeferenciación

		Embarazo	1 año	2 años	4 años
Asturias	N (%) cambios de domicilio	18 (3.7)	45 (9.5)	35 (7.4)	34 (7.5)
	Georeferenciación (sí/no)	SI	SI	SI	SI
	N que siguen estudio	485	475	475	453
Gipuzkoa	N (%) cambios de domicilio	10 (1.63)	19 (3.17)	18 (3.13)	27 (5.34)
	Georeferenciación (sí/no)	SI	SI	SI	SI
	N que siguen estudio	612	599	574	505
Sabadell	N (%) cambios de domicilio	33 (4.5)	49 (7.2)	37 (5.7)	56 (9.5)
	Georeferenciación (sí/no)	SI	SI	SI	SI
	N que siguen estudio	738	681	649	588
Valencia	N (%) cambios de domicilio	64 (8.1)	124 (17.6)	182 (26.6)	171 (28.8)
	Georeferenciación (sí/no)	SI	SI	SI	SI
	N que siguen estudio	787	708	686	608

1.5 Red de Vigilancia y Control de la Calidad del Aire (inmisión)

		periodo de disponibilidad	Descriptivos					Utilizados para ajuste estacional
			perdidos N (%)	min	max	media	dt	
Asturias	Captador 1 (Llanoponte)	01/01/2000-31/12/2013	315 (6.16%)	2	169	41.93	18.74	Si
	Captador 2 (Llaranes)	01/01/2000-31/12/2013	397 (7.76%)	2	78	29.07	10.94	Si
	Captador 3 (Matadero)	01/01/2000-31/12/2013	941 (18.40%)	1	82	25.83	12.79	Si
	Captador 4 (Pza. Guitarra)	01/01/2000-31/12/2013	254 (4.97%)	2	100	33.16	16.33	Si
Gipuzkoa	Captador 1. "Azpeitia"	2006-2012 (embarazo 4 años)	98 (4%)	3.00	62.00	23.09	9.80	Si
	Captador 2. "Beasain"	2006-2012 (embarazo 4 años)	170 (7%)	8.00	77.00	30.01	10.76	Si
	Captador 3 "Zumarraga"	Junio 2007-2012 (embarazo-4años)	575 (24%)	7.00	62.00	25.71	10.07	Si
Sabadell	Captador 1 Sabadell (Gran Vía)	01/01/2000-31/12/2013	101 (3.75%)	4,13	171,15	50,92	20,24	Si
	Captador 2 Rubí	01/01/2000-31/12/2013	178 (6.62%)	1	98,28	28,96	13,74	No
	Captador 3 Sant Cugat	01/01/2000-31/12/2013	220 (8,17%)	3,21	107,23	31,45	12,90	No
	Captador 4 Barberà	01/01/2000 – 31/12/2013	125 (4,64%)	1	112,00	35,80	15,49	Si
Valencia	Captador 1 Burjassot	2003/2013	623 (26.3)	2.0	135.1	28.1	20.2	Si
	Captador 2 CEAM	2005/2013	1517 (64.2)	4.0	64.2	17.4	11.5	Si
	Captador 3 Viveros	2003/2013	419 (17.7)	5.0	103.1	31.4	16.1	Si
	Captador 4 Quart de Poblet	2003/2013	538 (22.7)	4.0	128.1	30.7	17.2	Si

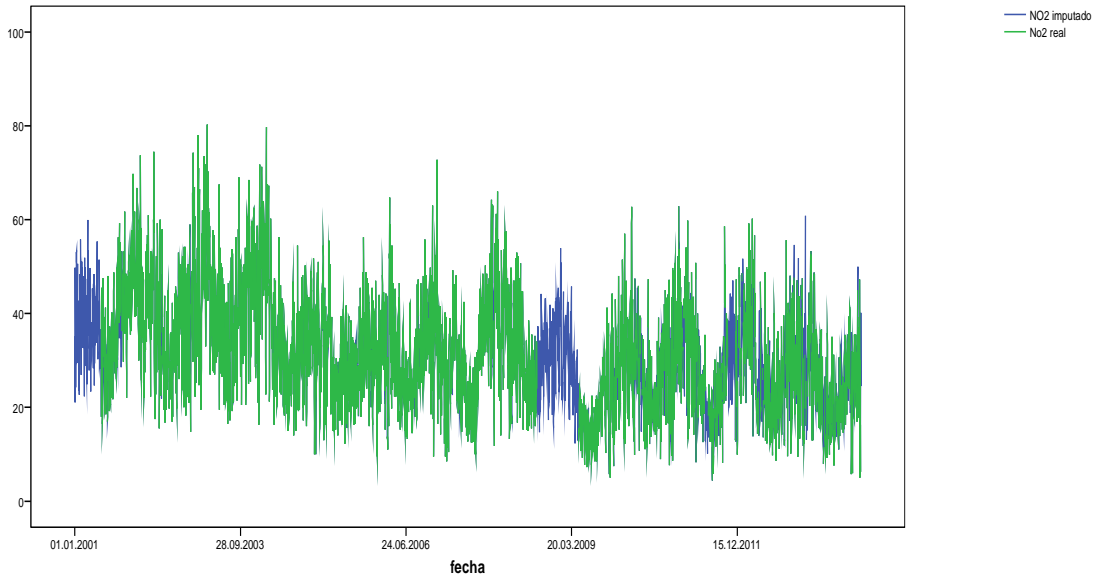
Para el ajuste temporal se utilizarán las estaciones definidas en el cuadro anterior, excepto para Sabadell que sólo se utilizaran las de Sabadell-Gran Vía y Barberà del Vallès (Moragues - Montserrat).

Se utilizará imputación múltiple para estimar los valores perdidos en las estaciones.

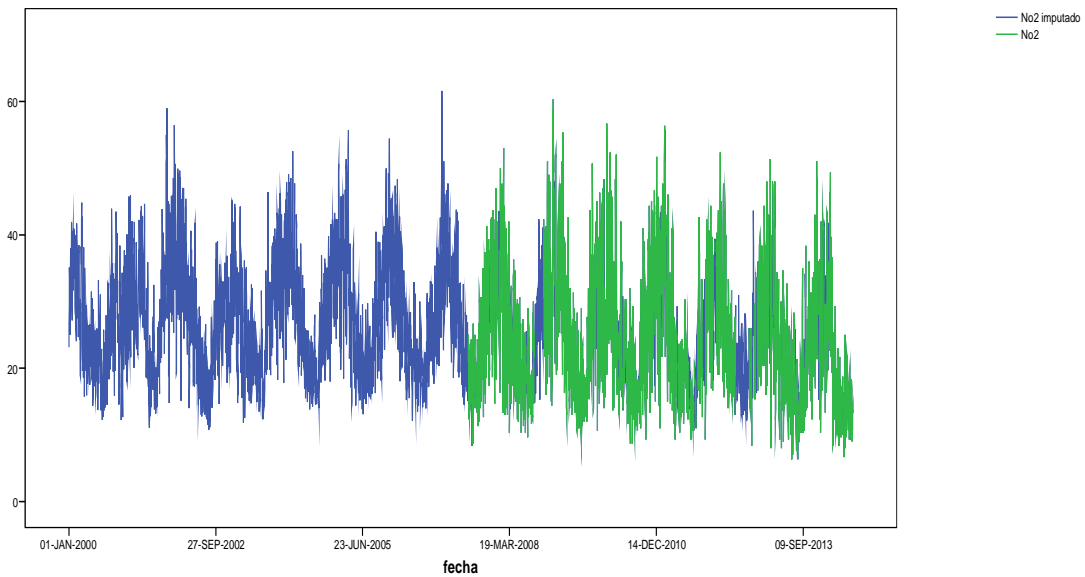
Se ha utilizado un modelo bayesiano para imputar los valores perdidos de las estaciones. Como análisis de sensibilidad se ha utilizado la librería mice de R.

Imputando según el modelo descrito obtenemos los siguientes resultados:

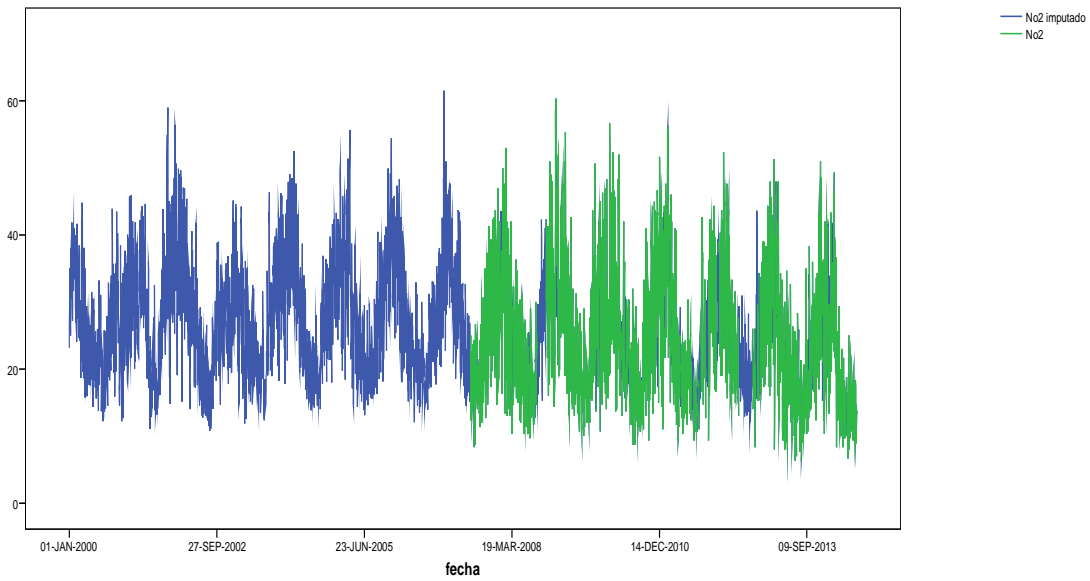
Asturias:



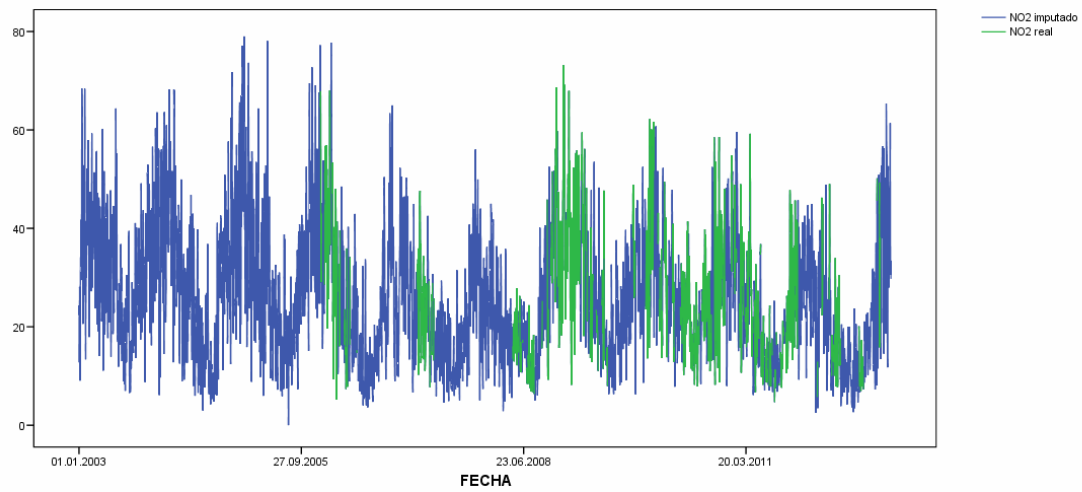
Gipuzkoa:



Sabadell



Valencia



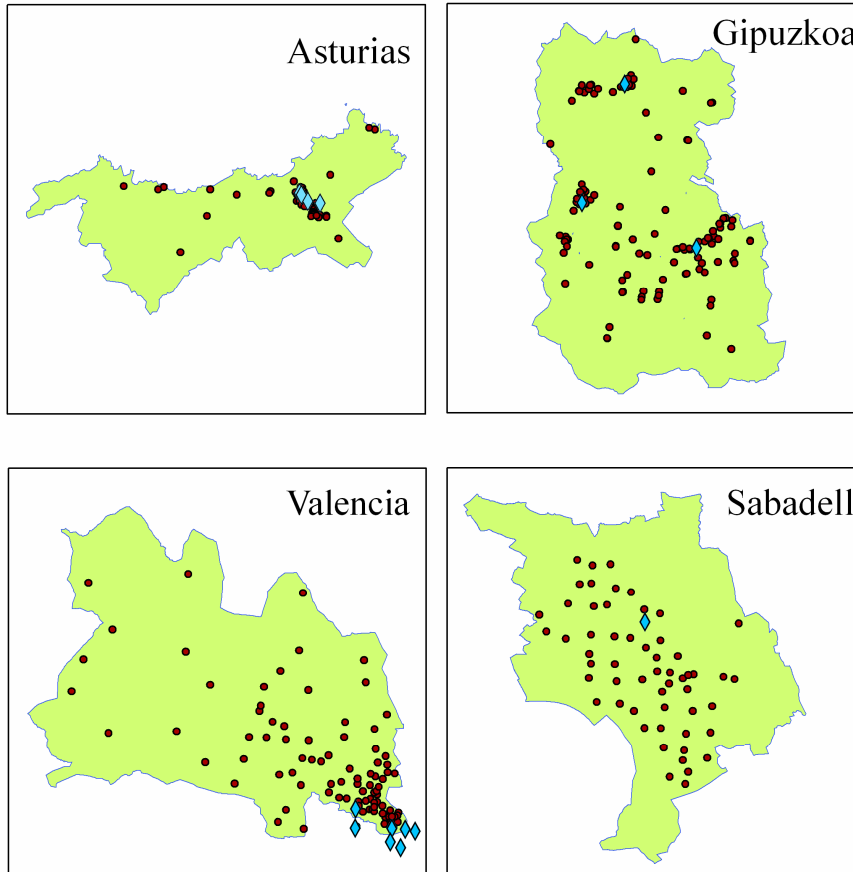
Descriptivos de la red después de imputar:

	Period	Mean	sd	P5	P95
Asturias	2004	36,25	12,25	19,50	60,25
	2005	30,53	8,86	16,75	46,50
	2006	31,69	10,08	17,25	48,25
	2007	30,96	11,00	14,25	50,25
	2008	31,73	9,39	17,25	48,25
	2009	23,15	9,13	10,75	39,67
	2010	28,87	10,31	14,11	47,32
	2011	28,33	10,20	12,64	46,69
	2012	29,64	10,97	13,79	49,29
	Campaigns pregnancy	26,31	5,83	16,50	34,50
Gipuzkoa	2006	27,61	8,66	16,25	43,84
	2007	26,79	8,57	14,67	42,33
	2008	26,30	9,07	13,33	43,00
	2009	27,17	10,01	14,00	45,67
	2010	26,09	9,65	13,33	44,33
	2011	24,61	9,33	12,67	42,00
	2012	25,45	8,32	14,67	41,67
		Campaigns pregnancy	28,57	9,60	14,67
	Campaigns 4 years	30,59	6,96	18,67	39,00
Sabadell	2004	35,46	11,48	18,75	55,14
	2005	40,61	14,08	19,72	65,64
	2006	45,00	16,94	18,01	73,16
	2007	41,99	18,48	18,34	74,36
	2008	44,26	17,00	18,11	76,06
	2009	45,43	15,13	21,00	70,00
	2010	46,18	14,69	23,50	68,50
	2011	45,49	15,74	21,00	72,00
	Campaigns pregnancy	43,11	13,28	22,70	72,08
Valencia	2004	29,58	15,11	7,83	56,96
	2005	31,78	15,62	10,11	61,75
	2006	24,96	14,13	7,34	52,02
	2007	21,82	10,75	7,72	41,11
	2008	23,77	12,62	8,44	47,42
	2009	27,67	12,36	9,75	49,77
	2010	28,24	11,99	12,01	51,74
		Campaigns pregnancy	28,20	13,04	8,04
	Campaigns 4 years	28,44	16,48	6,31	55,89

*Los valores medios de las campañas son los que se utilizarán como denominadores en el ajuste temporal de los modelos LUR

1.5 Representación geográfica

Ubicación de puntos de muestreo y captadores de la red en el embarazo



2. Metodología de análisis

Una vez obtenidos los modelos LUR, uno para el embarazo y otro para los 4 años, se procederá al ajuste temporal. La metodología para estimar los niveles de contaminación de las 4 cohortes es diferente puesto que para Gipuzkoa y Valencia se disponen de 2 periodos de medición y en Asturias y Sabadell sólo se dispone de un periodo de medición.

En cualquier caso se ha decidido obtener una base diaria para cada niño.

En el caso de disponer de una única medición (Asturias y Sabadell):

En este caso sólo se dispone de las mediciones realizadas durante el embarazo y se procederá de la misma forma que en el protocolo general de estimación de la exposición durante el embarazo.

$$Y_{ij} \text{ final} = \left[\frac{LUR_{emb}}{NO_{2_{redemb}}} \right] * NO_{2_{reddiaj}}$$

En el caso de disponer de dos mediciones (Gipuzkoa y Valencia):

Debido a la diferencia de niveles entre las mediciones de embarazo y los 4 años realizamos un ajuste “espacio-temporal”, lo que hacemos es dividir cada LUR por la media de los niveles de la red de vigilancia que se muestreo en las campañas de cada periodo, es decir, dividiremos el LUR de embarazo por la media de la red de vigilancia de las 4 campañas de embarazo y el LUR de los 4 años por la media de la red en las 3 campañas que se realizaron a los 4 años. Así la estimación final se calcularía de la siguiente forma:

$$Y_{ij} \text{ final} = \left[\frac{\frac{(n-j)LUR_{emb}}{NO_{2_{redemb}}} + \frac{jLUR_{4a}}{NO_{2_{red4a}}}}{n} \right] * NO_{2_{reddiaj}}$$

Donde $NO_{2_{redemb}}$ es la media de los niveles de la red de vigilancia de las 4 campañas del embarazo y $NO_{2_{red4a}}$ es la media de los niveles de la red de las 3 campañas de los 4 años.

Y_{ij} = domicilio del niño i en el día j , j = es el día donde queremos predecir y n = número de días totales, como es hasta los 4 años ($4 \cdot 365.25$)

3. Informe de resultados

A partir de la metodología definida en este protocolo se dispone de una base de exposiciones diarias teniendo en cuenta los diferentes cambios de domicilio.

Se han calculado diferentes indicadores de exposición: primer año de vida, desde el nacimiento hasta los 4 años y el último año de seguimiento (teniendo en cuenta la fecha de cuestionario de 4 años, se calcula la exposición de 1 año antes hasta esa fecha).

Para el cálculo de estos indicadores se tiene en cuenta que la exposición este disponible para un 75% de los días, es decir, para el cálculo de la exposición durante el primer año, al menos deben estar disponibles los niveles de NO_2 para 274 días (75% de 365).

Descriptivos de la exposición durante los periodos definidos anteriormente:

		N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
Valencia	NO2 from birth to 1 year	683	8.70	62.28	37.32	11.91
	NO2 from birth to 4 years	734	7.95	52.16	31.15	9.90
	NO2 previous year to 4-years follow-up	561	8.98	69.57	33.46	11.85
Sabadell	NO2 from birth to 1 year	497	16.68	78.17	24.87	9.21
	NO2 from birth to 4 years	541	17.22	74.81	25.05	9.18
	NO2 previous year to 4-years follow-up	430	17.12	77.59	26.07	10.24
Asturias	NO2 from birth to 1 year	437	2.40	42.73	22.91	7.36
	NO2 from birth to 4 years	485	2.38	38.85	21.73	6.96
	NO2 previous year to 4-years follow-up	414	1.84	39.67	19.97	6.66
Gipuzkoa	NO2 from birth to 1 year	533	5.32	40.85	18.14	5.45
	NO2 from birth to 4 years	597	6.29	41.86	19.25	5.70
	NO2 previous year to 4-years follow-up	406	6.54	43.23	20.34	6.49
Sabadell2	NO2 from birth to 1 year	41	16.80	49.57	25.20	9.53
	NO2 from birth to 4 years	55	17.94	68.32	27.53	12.01
	NO2 previous year to 4-years follow-up	32	18.81	50.93	26.56	8.75

Correlaciones:

Correlaciones			NO2 from birth to 1 year	NO2 from birth to 4 years	NO2 previous year to 4-years follow-up
RECODE of cohorte					
Valencia	NO2 from birth to 1 year	Correlación de Pearson	1	,947**	,855**
		Sig. (bilateral)		,000	,000
		N	683	652	560
	NO2 from birth to 4 years	Correlación de Pearson	,947**	1	,957**
		Sig. (bilateral)	,000		,000
		N	652	734	561
	NO2 previous year to 4-years follow-up	Correlación de Pearson	,855**	,957**	1
		Sig. (bilateral)	,000	,000	
		N	560	561	561
Sabadell	NO2 from birth to 1 year	Correlación de Pearson	1	,973**	,898**
		Sig. (bilateral)		,000	,000
		N	497	479	416
	NO2 from birth to 4 years	Correlación de Pearson	,973**	1	,969**
		Sig. (bilateral)	,000		,000
		N	479	541	429
	NO2 previous year to 4-years follow-up	Correlación de Pearson	,898**	,969**	1
		Sig. (bilateral)	,000	,000	
		N	416	429	430
Asturias	NO2 from birth to 1 year	Correlación de Pearson	1	,993**	,945**
		Sig. (bilateral)		,000	,000
		N	437	437	385
	NO2 from birth to 4 years	Correlación de Pearson	,993**	1	,941**
		Sig. (bilateral)	,000		,000
		N	437	485	414
	NO2 previous year to 4-years follow-up	Correlación de Pearson	,945**	,941**	1
		Sig. (bilateral)	,000	,000	
		N	385	414	414
Gipuzkoa	NO2 from birth to 1 year	Correlación de Pearson	1	,955**	,859**
		Sig. (bilateral)		,000	,000
		N	533	533	389
	NO2 from birth to 4 years	Correlación de Pearson	,955**	1	,961**
		Sig. (bilateral)	,000		,000
		N	533	597	406
	NO2 previous year to 4-years follow-up	Correlación de Pearson	,859**	,961**	1
		Sig. (bilateral)	,000	,000	
		N	389	406	406
Sabadell2	NO2 from birth to 1 year	Correlación de Pearson	1	,994**	,981**
		Sig. (bilateral)		,000	,000
		N	41	40	28
	NO2 from birth to 4 years	Correlación de Pearson	,994**	1	,989**
		Sig. (bilateral)	,000		,000
		N	40	55	32
	NO2 previous year to 4-years follow-up	Correlación de Pearson	,981**	,989**	1
		Sig. (bilateral)	,000	,000	
		N	28	32	32

** La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

ANEXO VII:

*Tablas y figuras anexas
del estudio “exposición a NO₂
temprana y salud respiratoria a los
4 años de edad”*

Tabla anexa 1A. Modelos basales de regresión logística multivariante para asma y pitos. En negrita, variables mantenidas *ad-hoc* en los modelos.

ASTURIAS				GIPUZKOA				SABADELL				VALENCIA			
β	EE	Sig.*		β	EE	Sig.*		β	EE	Sig.*		β	EE	Sig.*	
Asma actual															
Sexo (niño)	0,366	0,298	0,22	Sexo (niño)	-0,653	0,381	0,09	Sexo (niño)	0,155	0,240	0,52	Sexo (niño)	-0,011	0,237	0,96
Años (meses)	-0,015	0,058	0,80	Años (meses)	0,185	0,120	0,12	Años (meses)	0,028	0,051	0,57	Años (meses)	0,030	0,070	0,67
Vivir en zona rural	-0,360	0,469	0,44	Vivir en zona rural	0,062	0,804	0,94	IMC madre	0,041	0,023	0,08	Vivir en zona rural	0,049	0,451	0,91
Estación visita (verano)	-0,341	0,674	0,61	Semanas gestación	-0,419	0,111	0,00	Trabaja madre, prenatal.	-0,726	0,265	0,01	Semanas gestación	-0,110	0,060	0,07
Estación visita (otoño)	-0,207	0,439	0,64	Hermanos al nacimiento	-0,743	0,398	0,06					Trabaja algún padre, post.	-1,198	0,452	0,01
Estación visita (invierno)	0,701	0,353	0,05	Historia familiar alergias	0,808	0,387	0,04								
Diagnóstico de asma															
Sexo (niño)	1,042	0,484	0,03	Sexo (niño)	0,105	0,466	0,82	Sexo (niño)	3,273	1,387	0,98	Sexo (niño)	-0,052	0,474	0,91
Años (meses)	0,075	0,080	0,35	Años (meses)	0,453	0,168	0,01	Años (meses)	-1,927	0,476	0,00	Años (meses)	0,097	0,139	0,48
Vivir en zona rural	-0,302	0,728	0,68	Vivir en zona rural	0,857	0,811	0,29					Vivir en zona rural	1,262	0,631	0,05
Semanas gestación	-0,258	0,119	0,03	Semanas gestación	-0,406	0,133	0,00					Exposición HTA, prenatal	1,120	0,728	0,12
Acudir guardería	-1,671	0,599	0,01	Historia familiar alergias	0,911	0,491	0,06					Perros/gatos casa, post.	-1,673	0,730	0,02
Historia familiar alergias	0,999	0,458	0,03	Activ. decoración/pintura en casa (postnatal)	-0,991	0,648	0,13					Cocina de gas, postnat.	-1,276	0,555	0,02
Verduras (g)	0,009	0,005	0,07									Hermanos al naci.	-1,089	0,557	0,05
Calorías	-0,001	0,001	0,04									Activ. decoración/pintura casa (postnatal)	1,256	0,520	0,02
Sibilancias															
Sexo (niño)	0,388	0,215	0,07	Sexo (niño)	0,094	0,311	0,76	Sexo (niño)	0,204	0,228	0,37	Sexo (niño)	0,044	0,222	0,84
Años (meses)	0,034	0,041	0,41	Años (meses)	0,013	0,085	0,88	Años (meses)	-0,007	0,051	0,90	Años (meses)	0,007	0,068	0,92
Vivir en zona rural	-0,398	0,322	0,22	Vivir en zona rural	-0,590	0,801	0,46	Trabaja madre, prenatal.	-0,548	0,264	0,04	Vivir en zona rural	-0,473	0,472	0,32
Estudios univ. madre	-0,476	0,222	0,03	Semanas gestación	-0,234	0,098	0,02	Exposición HTA, post.	0,522	0,252	0,04	Semanas gestación	-0,100	0,057	0,08
												Trabaja alguno padres, post.	-1,018	0,458	0,03
Exposición HTA, post.	0,490	0,235	0,04	IMC (z-score OMS)	0,280	0,164	0,09	Perros o gatos en casa	-0,941	0,353	0,01	Exposición HTA, prenatal.	0,510	0,270	0,06
				Historia familiar alergias	0,665	0,316	0,04								
				Perros/gatos casa, 4 años	0,936	0,441	0,03								
				Más 4 habitantes casa	-0,502	0,247	0,04								
				Verduras (g)	-0,009	0,005	0,09								
				Calorías	0,000	0,000	0,54								
Severidad de pitos															
Sexo (niño)	0,327	0,297	0,27	Sexo (niño)	-0,275	0,354	0,44	Sexo (niño)	0,392	0,337	0,25	Sexo (niño)	-0,309	0,310	0,32
Años (meses)	-0,047	0,058	0,42	Años (meses)	0,125	0,116	0,28	Años (meses)	-0,019	0,077	0,81	Años (meses)	-0,010	0,095	0,91
Vivir en zona rural	-0,542	0,498	0,28	Vivir en zona rural	-0,401	0,821	0,63	Clase social (III)	0,180	0,360	0,62	Vivir en zona rural	0,126	0,567	0,82
				Estación parto (verano)	1,792	0,607	0,00	Clase social (I+II)	-1,112	0,485	0,02	IMC de la madre	0,068	0,030	0,02
				Estación parto (otoño)	1,539	0,652	0,02	Perros o gatos en casa	-0,853	0,543	0,12	Exposición HTA, prenatal.	0,990	0,427	0,02
				Estación parto (invierno)	1,334	0,624	0,03					Perros o gatos en casa	-0,578	0,364	0,11
				Semanas gestación	-0,310	0,107	0,00								
				IMC (z-score OMS)	0,419	0,184	0,02								
				Humedades casa, postn.	-0,927	0,507	0,07								
				Perros o gatos en casa	1,378	0,511	0,01								
				Más 4 habitantes casa	-0,596	0,291	0,04								
				Verduras (g)	-0,015	0,006	0,02								
				Calorías	0,001	0,001	0,20								

β , coeficiente de la regresión logística; *EE*, error estándar; *post/postnat.*, variable relativa al período postnatal (4 años de edad); *prenat.*, variable relativa al período prenatal (embarazo); *HTA*, humo de tabaco ambiental. * *Sig.*, Significación de la variable en el modelo de regresión logística multivariante

Tabla anexa 1B. Modelos basales de regresión logística multivariante para pecho cargado, tos, rinitis y eczema. En negrita, variables mantenidas *ad-hoc* en los modelos.

ASTURIAS				GIPUZKOA				SABADELL				VALENCIA			
β	EE	Sig.*		β	EE	Sig.*		β	EE	Sig.*		β	EE	Sig.*	
Pecho cargado															
Sexo (niño)	0,179	0,208	0,39	Sexo (niño)	0,195	0,265	0,46	Sexo (niño)	-0,001	0,202	1,00	Sexo (niño)	0,216	0,181	0,23
Años (meses)	-0,089	0,040	0,03	Años (meses)	0,003	0,071	0,97	Años (meses)	0,035	0,046	0,46	Años (meses)	-0,043	0,056	0,45
Vivir en zona rural	-0,892	0,308	0,00	Vivir en zona rural	-0,327	0,679	0,63	Talla (z-score OMS)	0,200	0,105	0,06	Vivir en zona rural	-0,335	0,364	0,36
Activ. decoración/pintura en casa (postnatal)	0,382	0,211	0,07	Lactancia materna (>6 meses)	-0,511	0,267	0,06	Clase social (III)	0,361	0,253	0,16	Semanas gestación	-0,091	0,051	0,07
				Exposición HTA, prenatal.	0,805	0,284	0,00	Clase social (I+II)	-0,236	0,245	0,34	Lactancia materna (>6 meses)	0,320	0,181	0,08
				Más 4 habitantes casa	-0,650	0,239	0,01	Verduras (g)	-0,007	0,003	0,02				
								Frutas (g)	-0,003	0,001	0,03				
								Calorías	0,001	0,000	0,00				
Tos persistente															
Sexo (niño)	-0,249	0,272	0,36	Sexo (niño)	-0,772	0,313	0,01	Sexo (niño)	0,035	0,263	0,89	Sexo (niño)	0,160	0,247	0,52
Años (meses)	0,018	0,052	0,73	Años (meses)	-0,042	0,098	0,67	Años (meses)	0,122	0,053	0,02	Años (meses)	0,193	0,069	0,01
Vivir en zona rural	0,175	0,392	0,66	Vivir en zona rural	-0,192	0,699	0,78	Estación parto (verano)	-0,489	0,421	0,25	Vivir en zona rural	0,487	0,413	0,24
Semanas gestación	-0,135	0,080	0,09	Pequeño edad gestacional	0,880	0,465	0,06	Estación parto (otoño)	0,546	0,359	0,13	Pequeño edad gestacional	0,623	0,331	0,06
Humedades casa, postnat.	0,618	0,286	0,03	Clase social (III)	-1,254	0,467	0,01	Estación parto (invierno)	0,386	0,355	0,28	Hermanos al nacimiento	-0,478	0,254	0,06
Más 4 habitantes casa	-0,447	0,183	0,01	Clase social (I+II)	-0,641	0,328	0,05	Pequeño edad gestacional	0,765	0,362	0,04	Humedades casa, postnat.	0,472	0,274	0,09
				Hermanos al nacimiento	-0,662	0,327	0,04	Humedades casa, post.	0,919	0,282	0,00	Vitamina D, ajust calcs.	-0,108	0,057	0,06
				Humedades casa, postnat.	1,299	0,312	0,00								
Rinitis alérgica															
Sexo (niño)	0,717	0,651	0,27	Sexo (niño)	-0,003	0,684	1,00	Sexo (niño)	1,462	1,446	0,31	Sexo (niño)	0,781	0,496	0,12
Años (meses)	0,163	0,106	0,12	Años (meses)	0,268	0,189	0,16	Años (meses)	0,323	0,136	0,02	Años (meses)	-0,295	0,188	0,12
Vivir en zona rural	0,716	0,855	0,40	Vivir en zona rural	0,348	1,339	0,79	Exposición HTA. 4 años	-2,477	1,460	0,09	Vivir en zona rural	-0,010	1,015	0,99
Edad madre	-0,168	0,082	0,04	Lactancia materna	-1,380	0,786	0,08	Vitamina D, ajust calcs.	-1,012	0,745	0,18	Verduras (g)	0,016	0,005	0,00
Hermanos al nacimiento	-1,487	0,960	0,12	Exposición HTA, prenatal.	1,468	0,913	0,11					Calorías	-0,002	0,001	0,05
Historia familiar alergias	1,292	0,651	0,05												
Frutas (g)	0,005	0,002	0,03												
Calorías	0,001	0,001	0,57												
Eczema atópico															
Sexo (niño)	-0,045	0,391	0,91	Sexo (niño)	0,114	0,291	0,69	Sexo (niño)	0,048	0,247	0,85	Sexo (niño)	-0,138	0,252	0,58
Años (meses)	0,005	0,076	0,95	Años (meses)	-0,015	0,080	0,85	Años (meses)	-0,086	0,065	0,19	Años (meses)	-0,119	0,083	0,15
Vivir en zona rural	0,292	0,539	0,59	Vivir en zona rural	-0,147	0,687	0,83	Semanas gestación	0,192	0,097	0,05	Vivir en zona rural	0,341	0,467	0,47
Semanas gestación	-0,206	0,110	0,06	IMC madre	0,088	0,037	0,02	Acudir guardería	0,435	0,261	0,10	IMC (z-score OMS)	0,249	0,106	0,02
Talla (z-score OMS)	0,476	0,202	0,02	Acudir guardería	0,582	0,331	0,08	Historia familiar alergias	0,532	0,255	0,04	Trabaja madre, prenatal.	-0,711	0,253	0,01
Clase social (III)	0,962	0,518	0,06	Lactancia materna	-0,657	0,292	0,03	Frutas (g)	0,003	0,001	0,02	Historia familiar alergias	0,639	0,253	0,01
Clase social (I+II)	0,969	0,454	0,03					Calorías	0,000	0,000	0,36	Fuma madre prenatal	0,760	0,291	0,01
Historia familiar alergias	0,995	0,391	0,01									Exposición HTA, prenatal.	-0,480	0,279	0,09
Exposición a HTA, postnat.	1,951	0,624	0,00									Humedades casa, postnat.	0,537	0,277	0,05

β , coeficiente de la regresión logística; **EE**, error estándar; **post/postnat.**, variable relativa al período postnatal (4 años de edad); **prenat.**, variable relativa al período prenatal (embarazo); **HTA**, humo de tabaco ambiental; **ajust. calcs**, ajustado por calorías.

* **Sig.**, Significación de la variable en el modelo de regresión logística.

Tabla anexa 1C. Modelos basales de regresión logística multivariante para infecciones. En negrita, variables mantenidas *ad-hoc* en los modelos.

ASTURIAS				GIPUZKOA				SABADELL				VALENCIA			
β	EE	Sig.*		β	EE	Sig.*		β	EE	Sig.*		β	EE	Sig.*	
Otitis															
Sexo (niño)	0,236	0,227	0,30	Sexo (niño)	-0,232	0,261	0,37	Sexo (niño)	0,157	0,204	0,44	Sexo (niño)	0,154	0,190	0,42
Años (meses)	-0,001	0,043	0,99	Años (meses)	-0,041	0,062	0,51	Años (meses)	-0,017	0,047	0,72	Años (meses)	-0,011	0,059	0,86
Vivir en zona rural	-0,577	0,363	0,11	Vivir en zona rural	0,301	0,552	0,59	Estación visita (verano)	-0,012	0,297	0,97	Vivir en zona rural	-0,663	0,439	0,13
Pequeño edad gestacional	0,646	0,380	0,09	Lactancia materna	0,449	0,266	0,09	Estación visita (otoño)	-0,157	0,257	0,54	Acudir guardería,	-0,351	0,207	0,09
				Más 4 habitantes casa	-0,509	0,223	0,02	Estación visita (invierno)	-0,929	0,292	0,00	Lactancia materna	-0,330	0,192	0,09
								Lactancia materna	-0,424	0,204	0,04	Perros/gatos en casa	-0,369	0,213	0,08
								Historia familiar alergias	0,478	0,206	0,02				
IRVB															
Sexo (niño)	0,236	0,227	0,30	Sexo (niño)	0,177	0,314	0,57	Sexo (niño)	0,537	0,219	0,01	Sexo (niño)	0,166	0,217	0,44
Años (meses)	-0,001	0,043	0,99	Años (meses)	-0,046	0,073	0,53	Años (meses)	-0,020	0,053	0,70	Años (meses)	0,027	0,066	0,68
Vivir en zona rural	-0,577	0,363	0,11	Vivir en zona rural	-0,480	0,797	0,55	Edad madre	0,055	0,026	0,03	Vivir en zona rural	-0,261	0,440	0,55
Pequeño edad gestacional	0,646	0,380	0,09	Perros o gatos en casa	1,151	0,456	0,01	Vitamina D, ajust. calcs.	-0,112	0,064	0,08	Edad madre	-0,056	0,026	0,03
				Más 4 habitantes casa	-1,039	0,275	0,00	Frutas (g)	-0,003	0,001	0,03	Trabaja algún padre, post.	-0,891	0,461	0,05
								Calorías	0,000	0,000	0,25				
Neumonía															
Sexo (niño)	-1,301	0,636	0,04	Sexo (niño)	-0,495	0,480	0,30	Sexo (niño)	-0,260	0,381	0,50	Sexo (niño)	0,496	0,410	0,23
Años (meses)	0,042	0,115	0,71	Años (meses)	-0,057	0,103	0,58	Años (meses)	0,008	0,085	0,92	Años (meses)	0,034	0,119	0,77
Vivir en zona rural	0,139	0,812	0,86	Perros/gatos en casa	1,381	0,560	0,01	Estación parto (verano)	-0,017	0,457	0,97	Vivir en zona rural	-0,825	0,971	0,40
Talla (z-score OMS)	-1,082	0,312	0,00					Estación parto (otoño)	-0,430	0,511	0,40	Trabaja madre, prenatal.	-0,741	0,396	0,06
Edad madre	0,172	0,081	0,03					Estación parto (invierno)	-1,825	0,790	0,02	Fuma madre prenatal.	0,773	0,410	0,06
Acudir guardería	1,380	0,635	0,03					Pequeño edad gestacional	1,144	0,484	0,02	Exposición HTA, postnat.	1,840	0,960	0,06
Exposición HTA, prenatal.	1,423	0,611	0,02					Trabaja algún padre, post.	-1,797	0,885	0,04	Humedades casa, postnat.	1,137	0,405	0,01
Exposición HTA, postnat.	-1,166	0,561	0,04					Fuma madre prenatal	-1,291	0,773	0,10				
Perros o gatos en casa	0,976	0,578	0,09					Más 4 habitantes casa	-0,558	0,276	0,04				
Vitamina D (ajust. calcs)	-0,769	0,399	0,06												
Vitamina E (ajust. calcs)	-0,512	0,211	0,02												
Frutas (g)	0,006	0,002	0,01												
Calorías	-0,002	0,001	0,10												
Bronquitis															
Sexo (niño)	-0,172	0,264	0,51	Sexo (niño)	0,550	0,392	0,16	Sexo (niño)	0,633	0,233	0,01	Sexo (niño)	0,114	0,235	0,63
Años (meses)	-0,035	0,054	0,52	Años (meses)	-0,048	0,089	0,59	Años (meses)	-0,048	0,056	0,39	Años (meses)	-0,006	0,072	0,93
Vivir en zona rural	-1,554	0,559	0,01	Vivir en zona rural	0,007	0,826	0,99	Edad madre	0,078	0,027	0,00	Vivir en zona rural	-0,240	0,478	0,62
Acudir guardería	-0,920	0,285	0,00	Lactancia materna	-0,714	0,396	0,07	Trabaja madre, postnat.	-0,520	0,270	0,05	Edad madre	-0,060	0,029	0,04
Activ. decoración/pintura en casa (postnatal)	0,580	0,264	0,03	Perros o gatos en casa	1,103	0,545	0,04	Verduras (g)	-0,008	0,003	0,03	Trabaja madre, prenatal.	0,550	0,262	0,04
				Más 4 habitantes casa	-1,057	0,332	0,00	Calorías	0,000	0,000	0,44	Trabaja algún padre, post.	-0,925	0,495	0,06
												Acudir guardería	-0,528	0,249	0,03
												Activ. decoración/pintura en casa (postnatal)	0,428	0,232	0,07

β , coeficiente de la regresión logística; **EE**, error estándar; **post/postnat.**, variable relativa al período postnatal (4 años de edad); **prenat.**, variable relativa al período prenatal (embarazo); **HTA**, humo de tabaco ambiental; **ajust. calcs**, ajustado por calorías.

* **Sig.**, Significación de la variable en el modelo de regresión logística.

Tabla Anexa 2A. Covariables que entran en los modelos basales (verde) y en los modelos de asociación como confusores de la exposición (morado) para asma.

	Asma actual				Diagnóstico Asma			
	A	G	S	V	A	G	S	V
Características de los niños/as								
Sexo (niño)	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Años (meses)	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Vivir en zona rural	✓	✓		✓	✓	✓		✓
Estación de la visita	✓							
Estación parto	✓ 3t				✓ 1t, 2t, 3t			✓ 2t,3t,post,4a
Nacer pretérmino								
Semanas gestación		✓		✓	✓	✓		
Pequeño para edad gestacional								
Talla (z-score según OMS)								
IMC (z-score según OMS)								
Hermanos al nacimiento		✓						✓
Acudir a guardería					✓			
Lactancia materna								
Historia familiar de alergias		✓			✓	✓		
Características de los padres								
Edad madre a la concepción (años)								
IMC madre			✓				✓ post, 4a	
Estudios universitarios madre								
País origen materno (fuera España)								
Clase social								
Trabaja madre, embarazo			✓					
Trabajan padres, 4 años (alguno)				✓				
DIETA/carga antioxidante del niño/a a los 4 años								
Vitamina D ajustada por calorías								
Vitamina E ajustada por calorías								
Verduras (g)					✓		✓ post, 4a	
Frutas (g)								
Calorías					✓			
Otras exposiciones								
Madre fumadora, prenatal								
Exposición pren. a HTA								✓
Exposición post. a HTA								
Humedades en casa								
Perros/gatos en casa								✓
Tener cocina de gas								✓
Activ. decoración o pintado en casa					✓			✓
Más 4 habitantes en casa								✓

✓ Covariable incluida en los cores

✓ Confusora que entra en modelos (en letra se especifica el modelo estadístico para los diferentes indicadores de exposición en que entra esta covariable: t, trimestre (en 1º, 2º o 3º trimestre de embarazo); post, exposición en todo postnatal; 4a, exposición a los 4 años).

Tabla Anexa 2B. Covariables que entran en los modelos basales (verde) y en los modelos de asociación como confusores de la exposición (morado) para síntomas relacionados con asma.

	Sibilancias				Severidad pitos				Pecho cargado			
	A	G	S	V	A	G	S	V	A	G	S	V
Características de los niños/as												
Sexo (niño)	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Años (meses)	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Vivir en zona rural	✓	✓		✓	✓	✓		✓	✓	✓		✓
Estación de la visita												
Estación parto		✓ 3t				✓			✓ 1t			✓ 1t
Nacer pretérmino												
Semanas gestación		✓		✓		✓						✓
Pequeño para edad gestacional												
Talla (z-score según OMS)										✓		
IMC (z-score según OMS)		✓				✓						
Hermanos al nacimiento												
Acudir a guardería												
Lactancia materna									✓			✓
Historia familiar de alergias		✓										
Características de los padres												
Edad madre a la concepción (años)												
IMC madre								✓				
Estudios universitarios madre	✓											
País origen materno (fuera España)												
Clase social							✓				✓	
Trabaja madre, embarazo				✓								
Trabajan padres, 4 años (alguno)							✓					
DIETA/carga antioxidante del niño/a a los 4 años												
Vitamina D ajustada por calorías												
Vitamina E ajustada por calorías												
Verduras (g)		✓				✓						✓
Frutas (g)												✓
Calorías		✓				✓						✓
Otras exposiciones												
Madre fumadora, prenatal												
Exposición pren. a HTA				✓				✓		✓		
Exposición post. a HTA	✓		✓									
Humedades en casa							✓					✓ 1t
Perros/gatos en casa		✓	✓			✓	✓	✓				
Tener cocina de gas												
Activ. decoración o pintado en casa									✓			
Más 4 habitantes en casa		✓				✓				✓		

✓ Covariable incluida en los cores

✓ Confusora que entra en modelos (en letra se especifica el modelo estadístico para los diferentes indicadores de exposición en que entra esta covariable: t, trimestre (en 1º, 2º o 3º trimestre de embarazo); post, exposición en todo postnatal; 4a, exposición a los 4 años).

Tabla Anexa 2C. Covariables que entran en los modelos basales (verde) y en los modelos de asociación como confusores de la exposición (morado) para tos, rinitis y eczema.

	Tos persistente				Rinitis alérgica				Eczema atópico			
	A	G	S	V	A	G	S	V	A	G	S	V
Características de los niños/as												
Sexo (niño)	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Años (meses)	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Vivir en zona rural	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Estación de la visita								✓ post, 1a, 3a				
Estación parto			✓					✓ 2t, 3t, post, 1a, 3a				✓ 1t
Nacer pretérmino												
Semanas gestación	✓								✓		✓	
Pequeño para edad gestacional		✓	✓	✓								
Talla (z-score según OMS)									✓			
IMC (z-score según OMS)												✓
Hermanos al nacimiento		✓		✓	✓							
Acudir a guardería										✓	✓	
Lactancia materna						✓				✓		
Historia familiar de alergias					✓				✓		✓	✓
Características de los padres												
Edad madre a la concepción (años)					✓							
IMC madre										✓		
Estudios universitarios madre												
País origen materno (fuera España)												
Clase social		✓							✓			
Trabaja madre, embarazo												✓
Trabajan padres, 4 años (alguno)												
DIETA/carga antioxidante del niño/a a los 4 años												
Vitamina D ajustada por calorías				✓			✓					
Vitamina E ajustada por calorías												
Verduras (g)								✓				
Frutas (g)					✓						✓	
Calorías					✓			✓			✓	
Otras exposiciones												
Madre fumadora, prenatal												✓
Exposición pren. a HTA						✓						✓
Exposición post. a HTA							✓		✓			
Humedades en casa	✓	✓	✓	✓								✓
Perros/gatos en casa												
Tener cocina de gas												
Activ. decoración o pintado en casa												
Más 4 habitantes en casa	✓											

✓ Covariable incluida en los cores

✓ Confusora que entra en modelos (en letra se especifica el modelo estadístico para los diferentes indicadores de exposición en que entra esta covariable: t, trimestre (en 1º, 2º o 3º trimestre de embarazo); post, exposición en todo postnatal; 4a, exposición a los 4 años).

Tabla Anexa 2D. Covariables que entran en los modelos basales (verde) y en los modelos de asociación como confusores de la exposición (morado) para infecciones.

	Otitis				IRVB				Pneumonía				Bronquitis			
	A	G	S	V	A	G	S	V	A	G	S	V	A	G	S	V
Características de los niños/as																
Sexo (niño)	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Años (meses)	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Vivir en zona rural	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Estación de la visita			✓				✓ _{3t}									
Estación parto			✓ _{2t}								✓					
Nacer pretérmino																
Semanas gestación																
Pequeño para edad gestacional	✓										✓					
Talla (z-score según OMS)									✓							
IMC (z-score según OMS)																
Hermanos al nacimiento																
Acudir a guardería				✓	✓				✓				✓			✓
Lactancia materna		✓	✓	✓										✓		
Historia familiar de alergias			✓													
Características de los padres																
Edad madre a la concepción (años)							✓	✓	✓						✓	✓
IMC madre																
Estudios universitarios madre																
País origen materno (fuera España)																
Clase social																
Trabaja madre, embarazo											✓				✓	✓
Trabajan padres, 4 años (alguno)								✓			✓					✓
DIETA/carga antioxidante del niño/a a los 4 años																
Vitamina D ajustada por calorías							✓		✓							
Vitamina E ajustada por calorías									✓							
Verduras (g)															✓	
Frutas (g)							✓		✓							
Calorías							✓		✓						✓	
Otras exposiciones																
Madre fumadora, prenatal											✓	✓				
Exposición pren. a HTA									✓							
Exposición post. a HTA									✓			✓				
Humedades en casa												✓				
Perros/gatos en casa				✓	✓				✓	✓				✓		
Tener cocina de gas																
Activ. decoración o pintado en casa					✓								✓			✓
Más 4 habitantes en casa		✓				✓					✓			✓		

IRVB: Infecciones respiratorias de vías bajas; IMC: índice de masa corporal; HTA: humo de tabaco ambiental.

✓ Covariable incluida en los cores

✓ Confusora que entra en modelos (en letra se especifica el modelo estadístico para los diferentes indicadores de exposición en que entra esta covariable: t, trimestre (en 1º, 2º o 3º trimestre de embarazo); post, exposición en todo postnatal; 4a, exposición a los 4 años).

Figura 1A. Forma de la relación entre el indicador de exposición a NO₂ durante todo el periodo postnatal y asma y problemas relacionados. En ordenadas, niveles de exposición a NO₂ (µg/m³). En abscisas, los coeficientes del modelo gam. Se representa el mejor modelo no lineal.

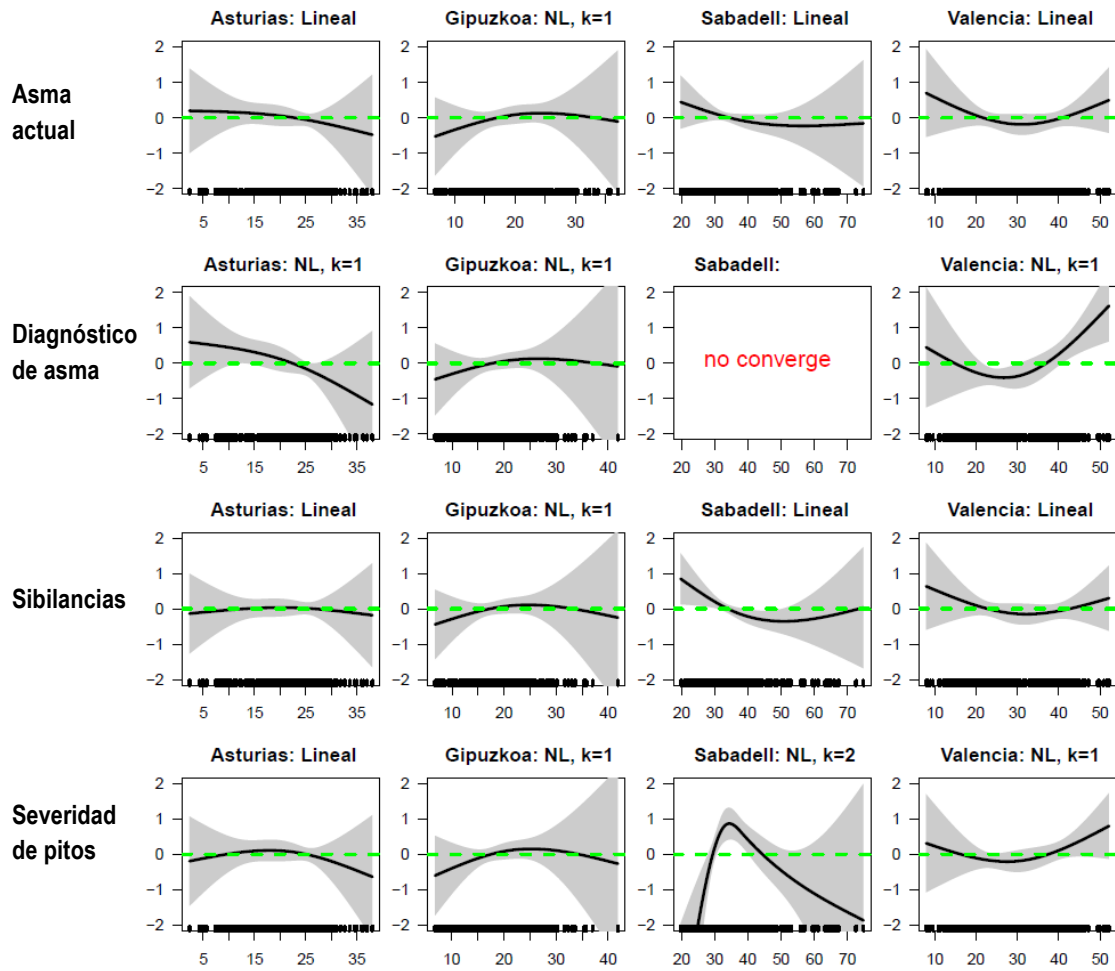


Figura 1B. Forma de la relación entre el indicador de exposición a NO₂ durante todo el periodo postnatal y pecho cargado, tos persistente, rinitis alérgica y eczema atópico. En ordenadas, niveles de exposición a NO₂ (µg/m³). En abscisas, los coeficientes del modelo gam. Se representa el mejor modelo no lineal.

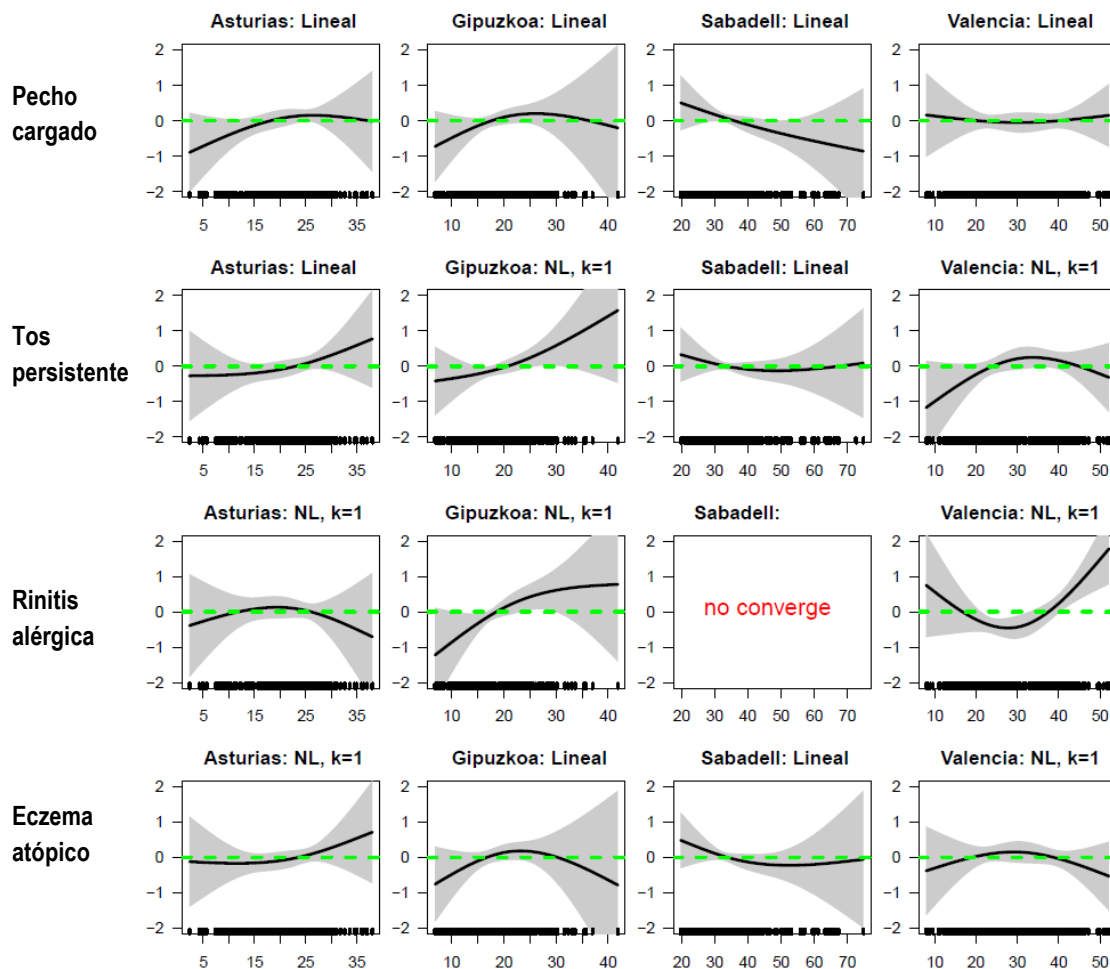


Figura anexa 2C. Forma de la relación entre el indicador de exposición a NO₂ durante todo el embarazo y pecho infecciones. En ordenadas, niveles de exposición a NO₂ ($\mu\text{g}/\text{m}^3$). En abscisas, los coeficientes del modelo gam. Se representa el mejor modelo no lineal.

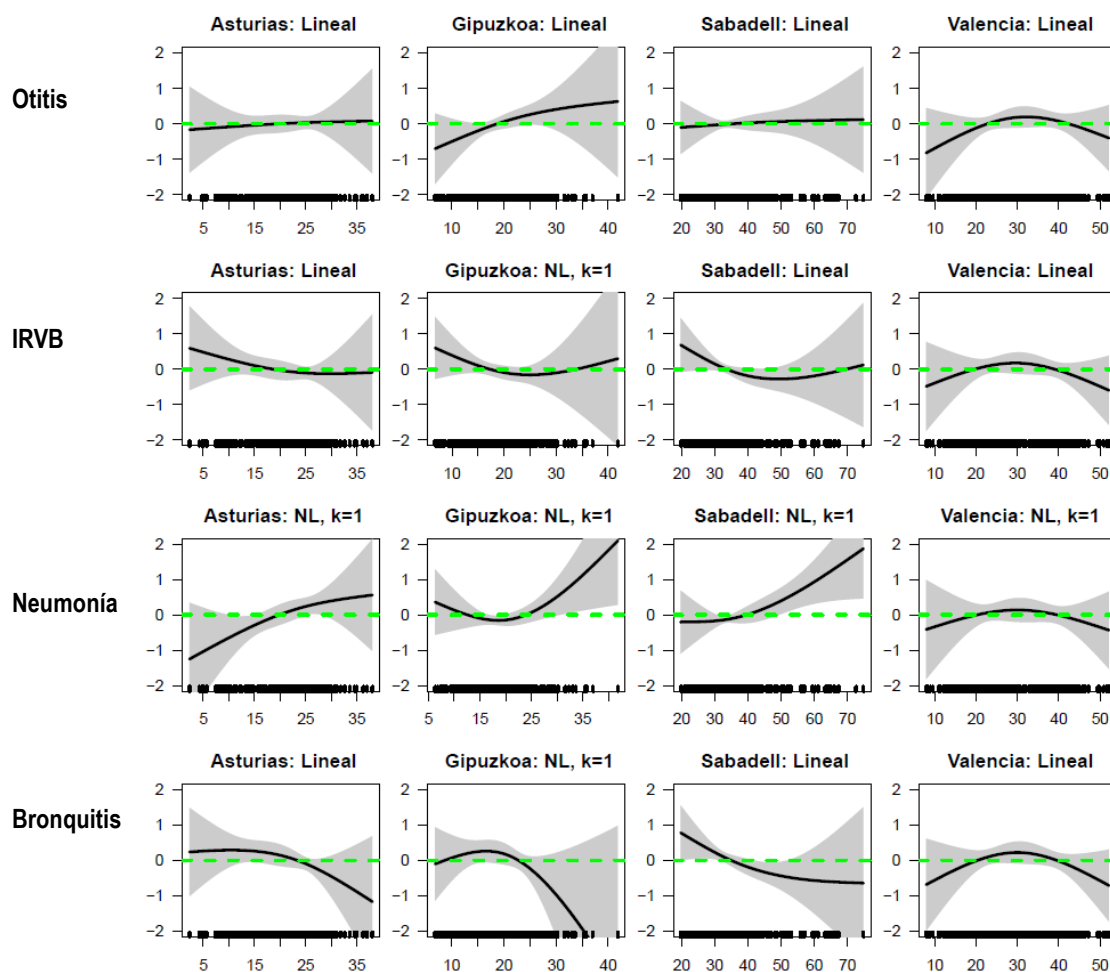


Tabla anexa 3A. Interacciones para la relación entre **NO₂ en el prenatal** y salud respiratoria

NO ₂ prenatal - TABACO							
Variable	Variable	Categorías	N	OR	*Sign	Sign	I2
Asma actual	Fuma madre embarazo	Juntos	1741	0,986	0,082	0,820	0
		0.No	1473	0,988	0,150		0
		1.Si	268	0,980	0,463		31,5
	HAT postnatal	Juntos	1762	0,987	0,096	0,593	0
		0.No	572	0,976	0,194		35,6
		1.Si	1190	0,991	0,317		0
Diagnóstico de asma	Fuma madre embarazo	Juntos	1678	0,923	0,267	0,396	94,9
		0.No	1411	0,982	0,479		47
		1.Si	267	0,787	0,355		96,2
	HAT postnatal	Juntos	1704	1,009	0,759	0,355	59,2
		0.No	560	1,068	0,637		97,9
		1.Si	1144	0,746	0,169		98,9
Sibilancias	Fuma madre embarazo	Juntos	1763	0,986	0,116	0,512	27,3
		0.No	1487	0,989	0,178		0
		1.Si	276	0,976	0,351		40,2
	HAT postnatal	Juntos	1791	0,988	0,147	0,143	26,3
		0.No	582	0,973	0,035		0
		1.Si	1209	0,995	0,683		42,5
Severidad pitos	Fuma madre embarazo	Juntos	1758	1,002	0,832	0,502	0
		0.No	1484	1,005	0,669		0
		1.Si	274	0,997	0,888		0
	HAT postnatal	Juntos	1786	1,003	0,761	0,409	0
		0.No	580	0,994	0,709		0
		1.Si	1206	1,008	0,488		0
Pecho cargado	Fuma madre embarazo	Juntos	1695	0,999	0,893	0,890	39,7
		0.No	1426	0,999	0,924		61,5
		1.Si	269	1,001	0,932		0
	HAT postnatal	Juntos	1710	0,998	0,833	0,661	48,1
		0.No	560	0,992	0,642		50,7
		1.Si	1150	1,001	0,943		0
Tos	Fuma madre embarazo	Juntos	1760	1,010	0,239	0,425	8,8
		0.No	1486	1,013	0,139		0
		1.Si	274	0,998	0,910		0
	HAT postnatal	Juntos	1787	1,009	0,240	0,920	0
		0.No	585	1,009	0,507		0
		1.Si	1202	1,009	0,315		0
Rinitis alérgica	Fuma madre embarazo	Juntos	1689	1,019	0,323	0,227	0
		0.No	1418	1,025	0,264		0
		1.Si	271	0,974	0,578		0
	HAT postnatal	Juntos	1708	1,022	0,279	0,676	0
		0.No	556	1,026	0,326		0
		1.Si	1152	0,999	0,990		47,6
Eczema atópico	Fuma madre embarazo	Juntos	1620	0,997	0,711	0,462	0
		0.No	1360	0,995	0,599		0
		1.Si	260	1,004	0,789		0
	HAT postnatal	Juntos	1643	0,997	0,752	0,662	0
		0.No	537	1,007	0,681		28,1
		1.Si	1106	0,993	0,478		0
Otitis	Fuma madre embarazo	Juntos	1750	1,010	0,094	0,439	0
		0.No	1476	1,013	0,055		0
		1.Si	274	0,999	0,935		0
	HAT postnatal	Juntos	1777	1,010	0,105	0,826	0
		0.No	576	1,014	0,324		33,9
		1.Si	1201	1,010	0,189		0
IRVB	Fuma madre embarazo	Juntos	1704	0,984	0,023	0,061	0
		0.No	1435	0,989	0,201		11,3
		1.Si	269	0,962	0,012		0
	HAT postnatal	Juntos	1728	0,985	0,029	0,285	0
		0.No	567	0,972	0,033		0
		1.Si	1161	0,990	0,207		0
Neumonía	Fuma madre embarazo	Juntos	1739	1,016	0,183	0,620	0
		0.No	1467	1,016	0,250		0
		1.Si	272	1,014	0,543		0
	HAT postnatal	Juntos	1744	1,016	0,178	0,096	0
		0.No	572	0,998	0,939		0
		1.Si	1172	1,026	0,111		19
Bronquitis	Fuma madre embarazo	Juntos	1683	0,979	0,007	0,018	0
		0.No	1416	0,985	0,146		21,4
		1.Si	267	0,947	0,003		0
	HAT postnatal	Juntos	1703	0,979	0,007	0,264	0
		0.No	556	0,961	0,006		0
		1.Si	1147	0,984	0,186		31,1

IRVB: Infecciones respiratorias de vías bajas. HAT: Humo ambiental de tabaco. I2: Heterogeneidad

NO ₂ prenatal - FRUTAS Y VERDURAS							
Variable	Variable	Categorías	N	OR	*Sign	Sign	I2
Asma actual	Postnatal	Juntos	1693	0,988	0,156	0,679	0
		Me-	848	0,993	0,525	0	
		Me+	845	0,983	0,162	0	
	Prenatal	Juntos	1769	0,987	0,095	0,527	0
		Me-	890	0,982	0,147	10,8	
		Me+	879	0,991	0,402	0	
Diagnóstico de asma	Postnatal	Juntos	1706	0,944	0,267	0,290	87,9
		Me-	855	1,030	0,168	0	
		Me+	851	0,721	0,191	99,2	
	Prenatal	Juntos	1710	0,976	0,381	0,355	65,7
		Me-	879	1,129	0,444	98,1	
		Me+	831	0,559	0,279	99,8	
Sibilancias	Postnatal	Juntos	1720	0,992	0,243	0,703	0
		Me-	858	0,991	0,539	42,8	
		Me+	862	0,988	0,251	0	
	Prenatal	Juntos	1792	0,987	0,138	0,680	25,3
		Me-	907	0,984	0,213	30,2	
		Me+	885	0,990	0,307	0	
Severidad pitos	Postnatal	Juntos	1718	1,006	0,571	0,217	0
		Me-	858	1,018	0,168	0	
		Me+	860	0,990	0,524	0	
	Prenatal	Juntos	1791	1,003	0,728	0,493	0
		Me-	910	1,011	0,440	0	
		Me+	881	1,000	0,968	0	
Pecho cargado	Postnatal	Juntos	1708	0,999	0,905	0,031	42,6
		Me-	851	1,009	0,259	0	
		Me+	857	0,987	0,323	45,7	
	Prenatal	Juntos	1717	0,999	0,876	0,633	43,5
		Me-	878	1,002	0,803	0	
		Me+	839	0,997	0,731	19,9	
Tos	Postnatal	Juntos	1718	1,011	0,178	0,136	0
		Me-	862	1,019	0,071	0	
		Me+	856	1,001	0,943	0	
	Prenatal	Juntos	1792	1,010	0,226	0,688	3
		Me-	906	1,007	0,536	0	
		Me+	886	1,013	0,298	18,6	
Rinitis alérgica	Postnatal	Juntos	1707	1,022	0,266	0,640	0
		Me-	850	1,033	0,333	0	
		Me+	857	1,014	0,578	0	
	Prenatal	Juntos	1711	1,021	0,290	0,147	0
		Me-	872	0,983	0,522	1,4	
		Me+	839	1,061	0,024	0	
Eczema atópico	Postnatal	Juntos	1639	0,998	0,761	0,089	0
		Me-	817	0,980	0,075	0	
		Me+	822	1,014	0,199	0	
	Prenatal	Juntos	1648	0,998	0,799	0,464	0
		Me-	842	0,991	0,448	0	
		Me+	806	1,003	0,753	0	
Otitis	Postnatal	Juntos	1708	1,010	0,115	0,583	0
		Me-	855	1,005	0,611	7,9	
		Me+	853	1,016	0,108	11,3	
	Prenatal	Juntos	1784	1,010	0,096	0,545	0
		Me-	901	1,006	0,504	0	
		Me+	883	1,014	0,096	0	
IRVB	Postnatal	Juntos	1728	0,985	0,036	0,214	0
		Me-	866	0,993	0,465	0	
		Me+	862	0,975	0,017	0	
	Prenatal	Juntos	1735	0,985	0,029	0,264	0
		Me-	886	0,993	0,472	0	
		Me+	849	0,978	0,020	0	
Neumonía	Postnatal	Juntos	1691	1,014	0,246	0,085	0
		Me-	843	1,029	0,079	0	
		Me+	848	0,995	0,884	65,1	
	Prenatal	Juntos	1749	1,017	0,155	0,794	0
		Me-	879	1,021	0,454	49,4	
		Me+	870	1,020	0,312	24,4	
Bronquitis	Postnatal	Juntos	1703	0,980	0,008	0,482	0
		Me-	851	0,986	0,150	0	
		Me+	852	0,973	0,016	0	
	Prenatal	Juntos	1710	0,980	0,008	0,301	0
		Me-	869	0,988	0,289	0	
		Me+	841	0,973	0,008	0	

Me-: Ingesta de frutas y verduras por debajo de la mediana.

Me+: Ingesta de frutas y verduras por encima de la mediana.

IRVB: Infecciones respiratorias de vías bajas. I2: Heterogeneidad

NO ₂ prenatal - VITAMINAS							
Variable	Variable	Categorías	N	OR Combinada	*Sign	Sign	I2
Asma actual	Vit D postnatal	juntos	1693	0,988	0,131	0,494	0
		Me-	849	0,994	0,600	0	
		Me+	844	0,979	0,220	37,2	
	Vit E postnatal	juntos	1693	0,988	0,131	0,050	0
		Me-	841	1,004	0,738	2,6	
		Me+	852	0,975	0,018	0	
	Vit D prenatal	juntos	1769	0,987	0,104	0,453	0
		Me-	872	0,984	0,123	0	
		Me+	897	0,992	0,471	0	
	Vit E prenatal	juntos	1769	0,987	0,092	0,779	0
		Me-	882	0,984	0,239	13,5	
		Me+	887	0,987	0,219	0	
Diagnóstico de asma	Vit D postnatal	juntos	1706	0,962	0,346	0,039	89,2
		Me-	855	1,031	0,362	69,7	
		Me+	851	0,728	0,027	95,3	
	Vit E postnatal	juntos	1706	0,885	0,267	0,130	97,8
		Me-	854	0,852	0,200	95,3	
		Me+	852	0,905	0,461	98,1	
	Vit D prenatal	juntos	1710	1,021	0,526	0,236	71,1
		Me-	835	0,941	0,217	76,9	
		Me+	875	1,106	0,256	94,2	
	Vit E prenatal	juntos	1710	0,949	0,281	0,115	86,9
		Me-	854	0,846	0,084	90,5	
		Me+	856	1,016	0,507	15,1	
Sibilancias	Vit D postnatal	juntos	1720	0,991	0,217	0,081	0
		Me-	865	1,003	0,757	0	
		Me+	855	0,980	0,095	21,7	
	Vit E postnatal	juntos	1720	0,991	0,222	0,173	0
		Me-	857	1,001	0,945	0	
		Me+	863	0,984	0,089	0	
	Vit D prenatal	juntos	1792	0,988	0,174	0,698	28,3
		Me-	881	0,984	0,179	14,5	
		Me+	911	0,992	0,386	0	
	Vit E prenatal	juntos	1792	0,987	0,146	0,664	27,2
		Me-	888	0,981	0,260	54,5	
		Me+	904	0,988	0,199	0	
Severidad pitos	Vit D postnatal	juntos	1718	1,006	0,557	0,670	0
		Me-	861	1,009	0,518	0	
		Me+	857	1,004	0,757	0	
	Vit E postnatal	juntos	1718	1,005	0,582	0,262	0
		Me-	854	1,019	0,191	0	
		Me+	864	0,996	0,760	0	
	Vit D prenatal	juntos	1791	1,004	0,690	0,832	0
		Me-	876	1,004	0,780	0	
		Me+	915	1,005	0,675	0	
	Vit E prenatal	juntos	1791	1,003	0,743	0,494	0
		Me-	889	0,998	0,908	13,8	
		Me+	902	1,007	0,605	0	
Pecho cargado	Vit D postnatal	juntos	1708	0,998	0,852	0,160	39,6
		Me-	857	1,007	0,443	0	
		Me+	851	0,990	0,362	31,3	
	Vit E postnatal	juntos	1708	0,998	0,853	0,049	42,5
		Me-	848	1,008	0,535	44,1	
		Me+	860	0,990	0,230	0	
	Vit D prenatal	juntos	1717	0,999	0,899	0,463	45,3
		Me-	837	0,994	0,500	6,5	
		Me+	880	1,004	0,688	19,3	
	Vit E prenatal	juntos	1717	0,999	0,869	0,498	42,4
		Me-	857	1,003	0,717	0	
		Me+	860	0,995	0,568	11,8	
Tos	Vit D postnatal	juntos	1718	1,010	0,196	0,860	0
		Me-	861	1,012	0,409	37,5	
		Me+	857	1,010	0,334	0	
	Vit E postnatal	juntos	1718	1,010	0,206	0,610	0
		Me-	862	1,007	0,570	0	
		Me+	856	1,016	0,274	38,6	
	Vit D prenatal	juntos	1792	1,010	0,205	0,718	4,4
		Me-	879	1,006	0,585	0	
		Me+	913	1,018	0,227	37,2	
	Vit E prenatal	juntos	1792	1,010	0,225	0,798	4,2
		Me-	894	1,010	0,379	0	
		Me+	898	1,016	0,342	52,4	

Me-: Vitaminas por debajo de la mediana.

Me+: Vitaminas por encima de la mediana.

IRVB: Infecciones respiratorias de vías bajas. I2: Heterogeneidad

NO ₂ prenatal - VITAMINAS							
Variable respuesta	Variable interacción	Categorías	N	OR Combinada	*Sign combinada	Sign interacción	I2
Rinitis alérgica	Vit D postnatal	juntos	1707	1,021	0,275	0,575	0
		Me-	853	1,006	0,826	0	
		Me+	854	1,036	0,146	0	
	Vit E postnatal	juntos	1707	1,021	0,276	0,385	0
		Me-	844	0,996	0,934	28,6	
		Me+	863	1,031	0,157	0	
	Vit D prenatal	juntos	1711	1,021	0,294	0,184	0
		Me-	838	0,991	0,751	4,3	
		Me+	873	1,058	0,038	0	
	Vit E prenatal	juntos	1711	1,022	0,264	0,452	0
		Me-	853	1,001	0,975	21,3	
		Me+	858	1,036	0,126	0	
Eczema atópico	Vit D postnatal	juntos	1639	0,998	0,819	0,302	0
		Me-	817	0,991	0,505	21,2	
		Me+	822	1,010	0,543	39,7	
	Vit E postnatal	juntos	1639	0,998	0,807	0,212	0
		Me-	811	0,990	0,389	0	
		Me+	828	1,005	0,628	0	
	Vit D prenatal	juntos	1648	0,998	0,852	0,756	0
		Me-	810	0,996	0,770	13,4	
		Me+	838	1,003	0,816	0	
	Vit E prenatal	juntos	1648	0,997	0,714	0,352	0
		Me-	836	1,003	0,771	0	
		Me+	812	0,990	0,366	0	
Otitis	Vit D postnatal	juntos	1708	1,010	0,120	0,523	0
		Me-	858	1,016	0,096	0	
		Me+	850	1,005	0,570	0	
	Vit E postnatal	juntos	1708	1,010	0,120	0,684	0
		Me-	852	1,013	0,158	0	
		Me+	856	1,007	0,418	0	
	Vit D prenatal	juntos	1784	1,011	0,086	0,923	0
		Me-	881	1,012	0,291	35,4	
		Me+	903	1,011	0,230	0	
	Vit E prenatal	juntos	1784	1,011	0,080	0,847	0
		Me-	886	1,012	0,157	0	
		Me+	898	1,009	0,456	44,7	
IRVB	Vit D postnatal	juntos	1728	0,985	0,030	0,870	0
		Me-	867	0,985	0,140	0	
		Me+	861	0,985	0,115	0	
	Vit E postnatal	juntos	1728	0,985	0,033	0,987	0
		Me-	865	0,985	0,129	0	
		Me+	863	0,986	0,134	0	
	Vit D prenatal	juntos	1735	0,985	0,034	0,560	0
		Me-	847	0,981	0,055	0	
		Me+	888	0,989	0,348	25,7	
	Vit E prenatal	juntos	1735	0,985	0,039	0,421	0
		Me-	863	0,992	0,403	0	
		Me+	872	0,980	0,035	0	
Neumonía	Vit D postnatal	juntos	1691	1,013	0,296	0,428	0
		Me-	851	1,025	0,128	0	
		Me+	840	0,997	0,876	0	
	Vit E postnatal	juntos	1691	1,010	0,400	0,578	0
		Me-	856	1,003	0,904	45,7	
		Me+	835	1,019	0,293	0	
	Vit D prenatal	juntos	866	1,013	0,422	0,896	0
		Me-	883	1,024	0,505	72,6	
		Me+	1749	1,023	0,144	0,285	33,6
	Vit E prenatal	juntos	874	1,039	0,211	46,4	
		Me-	875	1,010	0,714	57,1	
		Me+	1703	0,980	0,009	0,735	0
Bronquitis	Vit D postnatal	juntos	858	0,975	0,041	10,4	
		Me-	845	0,984	0,116	0	
		Me+	1703	0,980	0,009	0,726	0
	Vit E postnatal	juntos	850	0,983	0,117	0	
		Me-	853	0,978	0,035	0	
		Me+	1710	0,980	0,009	0,784	0
	Vit D prenatal	juntos	839	0,980	0,052	0	
		Me-	871	0,981	0,083	0	
		Me+	1710	0,980	0,010	0,972	0
	Vit E prenatal	juntos	852	0,979	0,114	19,5	
		Me-	858	0,979	0,040	0	
		Me+	1735	1,002	0,819	0,941	0

Me-: Vitaminas por debajo de la mediana.

Me+: Vitaminas por encima de la mediana.

IRVB: Infecciones respiratorias de vías bajas. I2: Heterogeneidad

NO ₂ prenatal - HISTORIA FAMILIAR DE ALERGIAS						
Variable	Categorías	N	OR Combinada	*Sign	Sign	I2
Asma actual	Juntos	1767	0,987	0,089	0,088	0
	0.No	923	1,000	0,979		0
	1.Si	844	0,974	0,019		0
Diagnóstico de asma	Juntos	1708	1,003	0,867	0,490	41,9
	0.No	900	0,955	0,521		89,4
	1.Si	808	1,048	0,550		93,2
Sibilancias	Juntos	1790	0,987	0,134	0,115	26,2
	0.No	939	0,998	0,859		0
	1.Si	851	0,975	0,019		0
Severidad pitos	Juntos	1789	1,003	0,759	0,155	0
	0.No	942	1,016	0,217		0
	1.Si	847	0,990	0,463		0
Pecho cargado	Juntos	1715	0,999	0,869	0,156	43,3
	0.No	909	1,008	0,518		49,7
	1.Si	806	0,989	0,185		0
Tos	Juntos	1790	1,009	0,230	0,298	0,1
	0.No	941	1,020	0,066		0
	1.Si	849	0,999	0,944		44,3
Rinitis alérgica	Juntos	1709	1,020	0,302	0,045	0
	0.No	905	1,069	0,136		0
	1.Si	804	0,975	0,440		0
Eczema atópico	Juntos	1648	0,998	0,806	0,048	0
	0.No	873	1,015	0,201		0
	1.Si	775	0,984	0,127		0
Otitis	Juntos	1783	1,010	0,089	0,762	0
	0.No	938	1,012	0,165		0
	1.Si	845	1,009	0,320		1,5
IRVB	Juntos	1734	0,985	0,031	0,402	0
	0.No	916	0,992	0,524		35,5
	1.Si	818	0,975	0,013		0
Neumonía	Juntos	1747	1,018	0,130	0,206	0
	0.No	916	1,035	0,066		23,5
	1.Si	831	0,991	0,704		42,5
Bronquitis	Juntos	1709	0,980	0,008	0,398	0
	0.No	903	0,985	0,312		39,1
	1.Si	806	0,970	0,006		0

NO ₂ prenatal - SEXO						
Variable	Categorías	N	OR Combinada	*Sign	Sign	I2
Asma actual	Juntos	1769	0,987	0,095	0,142	0
	0.Niña	853	0,971	0,037		21
	1.Niño	916	0,999	0,892		0
Diagnóstico de asma	Juntos	1710	0,985	0,493	0,419	50,4
	0.Niña	828	0,970	0,380		45,2
	1.Niño	882	1,009	0,820		49,9
Sibilancias	Juntos	1792	0,988	0,148	0,045	26,5
	0.Niña	862	0,975	0,023		8,8
	1.Niño	930	0,999	0,945		0
Severidad pitos	Juntos	1791	1,003	0,747	0,182	0
	0.Niña	867	0,994	0,649		0
	1.Niño	924	1,013	0,321		0
Pecho cargado	Juntos	1717	0,999	0,877	0,874	43,7
	0.Niña	833	1,000	0,962		0
	1.Niño	884	0,995	0,727		52,8
Tos	Juntos	1792	1,010	0,221	0,354	1,5
	0.Niña	869	1,003	0,771		0
	1.Niño	923	1,015	0,143		0
Rinitis alérgica	Juntos	1711	1,021	0,280	0,467	0
	0.Niña	829	0,979	0,711		49,4
	1.Niño	882	1,035	0,132		0
Eczema atópico	Juntos	1648	0,998	0,808	0,828	0
	0.Niña	798	0,996	0,727		1,7
	1.Niño	850	1,000	0,991		0
Otitis	Juntos	1784	1,010	0,094	0,902	0
	0.Niña	868	1,011	0,249		13
	1.Niño	916	1,010	0,272		9,1
IRVB	Juntos	1735	0,985	0,030	0,738	0
	0.Niña	839	0,982	0,082		0
	1.Niño	896	0,987	0,173		0
Neumonía	Juntos	1749	1,017	0,162	0,335	0
	0.Niña	849	1,030	0,165		32,8
	1.Niño	900	1,003	0,840		0
Bronquitis	Juntos	1710	0,980	0,008	0,243	0
	0.Niña	828	0,970	0,009		0
	1.Niño	882	0,987	0,216		0

NO ₂ prenatal - CLASE SOCIAL						
Variable	Categorías	N	OR	*Sign	Sign	I2
Asma actual	Juntos	1768	0,987	0,099	0,608	0
	Medias-Altas	1057	0,980	0,121		30,5
	Bajas	711	0,991	0,682		52,4
Diagnóstico de asma	Juntos	1709	0,880	0,084	0,282	92,5
	Medias-Altas	1023	0,701	0,316		99,7
	Bajas	686	1,079	0,143		81,4
Sibilancias	Juntos	1791	0,988	0,143	0,912	25,1
	Medias-Altas	1070	0,985	0,091		0
	Bajas	721	0,989	0,609		68,2
Severidad pitos						
Pecho cargado						
Tos						
Rinitis alérgica	Juntos	1710	1,019	0,315	0,831	0
	Medias-Altas	1019	1,019	0,393		0
	Bajas	691	1,006	0,893		41,2
Eczema atópico						
Otitis	Juntos	1783	1,010	0,096	0,852	0
	Medias-Altas	1059	1,010	0,231		0
	Bajas	724	1,011	0,246		0
IRVB	Juntos	1734	0,985	0,031	0,583	0
	Medias-Altas	1039	0,988	0,176		0
	Bajas	695	0,982	0,094		1,0
Neumonía	Juntos	1748	1,017	0,154	0,068	6,0
	Medias-Altas	1050	1,045	0,003		0
	Bajas	698	0,978	0,417		39,1
Bronquitis	Juntos	1709	0,980	0,008	0,991	0
	Medias-Altas	1021	0,979	0,029		0
	Bajas	688	0,982	0,130		0

Tabla anexa 3B. Interacciones para la relación entre **NO₂ en el postnatal** y salud respiratoria

		NO₂ postnatal -TABACO						
Variable respuesta	Variable interacción	Categorías	N	OR Combinada	*Sign combinada	Sign interacción	I2	
Asma actual	Fuma madre embarazo	Juntos	1747	0,993	0,401	0,972	0	
		0.No	1477	0,994	0,534		0	
		1.Si	270	0,994	0,827		34,4	
	HAT postnatal	Juntos	1768	0,993	0,454	0,733	0	
		0.No	573	0,988	0,600		45,8	
		1.Si	1195	0,995	0,627		0	
Diagnóstico de asma	Fuma madre embarazo	Juntos	1687	1,001	0,965	0,018	37	
		0.No	1418	0,981	0,433		27,8	
		1.Si	269	1,119	0,063		33,6	
	HAT postnatal	Juntos	1711	1,002	0,942	0,654	26,8	
		0.No	562	0,974	0,709		78,7	
		1.Si	1149	1,018	0,448		0	
Sibilancias	Fuma madre embarazo	Juntos	1769	0,990	0,243	0,535	11,8	
		0.No	1491	0,993	0,408		0	
		1.Si	278	0,983	0,450		26,5	
	HAT postnatal	Juntos	1797	0,992	0,295	0,538	0	
		0.No	583	0,985	0,313		0	
		1.Si	1214	0,996	0,716		27,1	
Severidad pitos	Fuma madre embarazo	Juntos	1764	1,005	0,651	0,243	0	
		0.No	1488	1,012	0,302		0	
		1.Si	276	0,986	0,540		0	
	HAT postnatal	Juntos	1792	1,006	0,562	0,798	0	
		0.No	581	1,003	0,871		0	
		1.Si	1211	1,008	0,520		0	
Pecho cargado	Fuma madre embarazo	Juntos	1701	1,005	0,699	0,728	67,9	
		0.No	1430	1,004	0,812		74,3	
		1.Si	271	1,006	0,737		29,1	
	HAT postnatal	Juntos	1716	1,005	0,724	0,751	71,1	
		0.No	561	0,997	0,866		40,1	
		1.Si	1155	1,008	0,594		64,1	
Tos	Fuma madre embarazo	Juntos	1766	1,015	0,253	0,390	48,6	
		0.No	1490	1,016	0,148		16,2	
		1.Si	276	1,002	0,950		39,5	
	HAT postnatal	Juntos	1793	1,014	0,205	0,974	28,4	
		0.No	586	1,013	0,418		0	
		1.Si	1207	1,013	0,260		16,4	
Rinitis alérgica	Fuma madre embarazo	Juntos	1695	1,026	0,230	0,493	0	
		0.No	1422	1,028	0,225		0	
		1.Si	273	1,013	0,781		0	
	HAT postnatal	Juntos	1714	1,033	0,139	0,590	0	
		0.No	557	1,019	0,542		0	
		1.Si	1157	1,043	0,131		0	
Eczema atópico	Fuma madre embarazo	Juntos	1625	0,995	0,579	0,590	0	
		0.No	1363	0,993	0,482		0	
		1.Si	262	1,004	0,838		0	
	HAT postnatal	Juntos	1648	0,995	0,607	0,764	0	
		0.No	538	1,006	0,717		0	
		1.Si	1110	0,996	0,785		46	
Otitis	Fuma madre embarazo	Juntos	1755	1,008	0,220	0,270	0	
		0.No	1480	1,013	0,144		18,3	
		1.Si	275	0,994	0,668		0	
	HAT postnatal	Juntos	1782	1,008	0,250	0,613	0	
		0.No	576	1,013	0,273		0	
		1.Si	1206	1,005	0,519		0	
IRVB	Fuma madre embarazo	Juntos	1710	0,984	0,041	0,349	0	
		0.No	1439	0,988	0,205		13,6	
		1.Si	271	0,968	0,052		0	
	HAT postnatal	Juntos	1734	0,985	0,055	0,696	0	
		0.No	568	0,979	0,150		0	
		1.Si	1166	0,987	0,171		0	
Neumonía	Fuma madre embarazo	Juntos	1744	1,022	0,097	0,190	0	
		0.No	1470	1,016	0,336		10,1	
		1.Si	274	1,035	0,172		0	
	HAT postnatal	Juntos	1749	1,023	0,084	0,127	0	
		0.No	573	1,008	0,739		0	
		1.Si	1176	1,037	0,081		37,7	
Bronquitis	Fuma madre embarazo	Juntos	1689	0,978	0,012	0,041	0	
		0.No	1420	0,983	0,190		35,1	
		1.Si	269	0,950	0,008		0	
	HAT postnatal	Juntos	1709	0,979	0,014	0,391	0	
		0.No	557	0,967	0,042		0	
		1.Si	1152	0,984	0,102		0	

NO ₂ postnatal - FRUTAS Y VERDURAS							
Variable respuesta	Variable interacción	Categorías	N	OR Combinada	*Sign combinada	Sign interacción	I2
Asma actual	Postnatal	Juntos	1699	0,994	0,491	0,451	0
		Me-	848	1,002	0,885		32,5
		Me+	851	0,985	0,267		0
	Prenatal	Juntos	1775	0,993	0,443	0,173	0
		Me-	893	0,982	0,147		0
		Me+	882	1,004	0,749		1,3
Diagnóstico de asma	Postnatal	Juntos	1715	1,006	0,774	0,840	11,2
		Me-	856	1,033	0,253		0
		Me+	859	0,998	0,947		31,1
	Prenatal	Juntos	1719	1,002	0,932	0,695	27,8
		Me-	883	1,001	0,960		0
		Me+	836	1,009	0,835		63,9
Sibilancias	Postnatal	Juntos	1726	0,994	0,462	0,807	1,8
		Me-	858	0,995	0,638		0
		Me+	868	0,993	0,568		0
	Prenatal	Juntos	1798	0,992	0,287	0,222	0
		Me-	910	0,983	0,115		0
		Me+	888	1,001	0,944		2,2
Severidad pitos	Postnatal	Juntos	1724	1,007	0,503	0,462	0
		Me-	858	1,015	0,279		0
		Me+	866	0,998	0,897		0
	Prenatal	Juntos	1797	1,006	0,559	0,889	0
		Me-	913	1,005	0,750		0
		Me+	884	1,008	0,550		0
Pecho cargado	Postnatal	Juntos	1714	1,006	0,667	0,106	70,1
		Me-	851	1,008	0,381		0
		Me+	863	0,999	0,960		72,9
	Prenatal	Juntos	1723	1,005	0,716	0,424	69,4
		Me-	881	0,997	0,802		37,5
		Me+	842	1,009	0,538		52
Tos	Postnatal	Juntos	1724	1,014	0,152	0,315	8,8
		Me-	862	1,019	0,102		0
		Me+	862	1,011	0,547		44,3
	Prenatal	Juntos	1798	1,013	0,210	0,200	21,9
		Me-	909	1,001	0,919		0
		Me+	889	1,023	0,104		26,1
Rinitis alérgica	Postnatal	Juntos	1713	1,032	0,150	0,305	0
		Me-	850	1,063	0,090		0
		Me+	863	1,008	0,781		0
	Prenatal	Juntos	1717	1,030	0,165	0,060	0
		Me-	875	0,989	0,715		0
		Me+	842	1,069	0,026		0
Eczema atópico	Postnatal	Juntos	1644	0,996	0,661	0,089	0
		Me-	816	0,976	0,140		25,3
		Me+	828	1,016	0,215		0
	Prenatal	Juntos	1653	0,996	0,634	0,223	0
		Me-	844	0,985	0,292		6,5
		Me+	809	1,005	0,673		0
Otitis	Postnatal	Juntos	1713	1,007	0,321	0,841	0
		Me-	854	1,005	0,739		50,8
		Me+	859	1,010	0,332		0
	Prenatal	Juntos	1789	1,008	0,235	0,614	0
		Me-	903	1,004	0,677		0
		Me+	886	1,012	0,206		2,4
IRVB	Postnatal	Juntos	1734	0,985	0,054	0,798	0
		Me-	866	0,981	0,234		46,2
		Me+	868	0,982	0,112		0
	Prenatal	Juntos	1741	0,985	0,051	0,969	0
		Me-	889	0,984	0,230		16,9
		Me+	852	0,984	0,132		0
Neumonía	Postnatal	Juntos	1696	1,023	0,107	0,769	10,7
		Me-	843	1,015	0,417		0
		Me+	853	1,033	0,274		54,2
	Prenatal	Juntos	1754	1,022	0,088	0,265	0
		Me-	882	1,003	0,926		53,8
		Me+	872	1,050	0,006		0
Bronquitis	Postnatal	Juntos	1709	0,979	0,013	0,751	0
		Me-	851	0,980	0,137		17,5
		Me+	858	0,975	0,045		0
	Prenatal	Juntos	1716	0,979	0,014	0,636	0
		Me-	872	0,980	0,240		37
		Me+	844	0,975	0,028		0

Me-: Ingesta de frutas y verduras por debajo de la mediana.
Me+: Ingesta de frutas y verduras por encima de la mediana.

IRVB: Infecciones respiratorias de vías bajas. I2: Heterogeneidad

NO2 postnatal - VITAMINAS							
Variable respuesta	Variable interacción	Categorías	N	OR Combinada	*Sign combinada	Sign interacción	I2
Asma actual	Vit D postnatal	juntos	1775	0,994	0,465	0,589	0
		Me-	876	0,991	0,416	0	
		Me+	899	0,998	0,874	0	
	Vit E postnatal	juntos	1775	0,993	0,438	0,323	0
		Me-	884	0,988	0,333	0	
		Me+	891	0,999	0,947	0	
	Vit D prenatal	juntos	1699	0,994	0,469	0,222	0
		Me-	853	1,008	0,548	0	
		Me+	846	0,983	0,198	6,8	
	Vit E prenatal	juntos	1699	0,994	0,477	0,132	0
		Me-	843	1,009	0,474	0	
		Me+	856	0,981	0,111	0	
Diagnóstico de asma	Vit D postnatal	juntos	1719	1,004	0,874	0,527	26,8
		Me-	840	1,017	0,527	13,7	
		Me+	879	0,994	0,816	0	
	Vit E postnatal	juntos	1719	1,002	0,909	0,342	30,9
		Me-	858	0,998	0,932	0	
		Me+	861	1,013	0,642	38,9	
	Vit D prenatal	juntos	1715	1,002	0,921	0,067	25,1
		Me-	860	1,028	0,253	9,1	
		Me+	855	0,962	0,349	36,7	
	Vit E prenatal	juntos	1715	1,001	0,945	0,160	25,1
		Me-	857	1,000	0,996	0	
		Me+	858	1,011	0,677	35,8	
Sibilancias	Vit D postnatal	juntos	1798	0,992	0,356	0,900	5,9
		Me-	885	0,991	0,513	19	
		Me+	913	0,994	0,601	0	
	Vit E postnatal	juntos	1798	0,992	0,278	0,391	0
		Me-	890	0,987	0,249	0	
		Me+	908	0,998	0,852	23,1	
	Vit D prenatal	juntos	1726	0,994	0,419	0,082	0
		Me-	869	1,007	0,529	0	
		Me+	857	0,983	0,112	0	
	Vit E prenatal	juntos	1726	0,994	0,439	0,529	1,6
		Me-	859	0,999	0,940	0	
		Me+	867	0,990	0,332	0	
Severidad pitos	Vit D postnatal	juntos	1797	1,007	0,530	0,581	0
		Me-	880	1,015	0,338	0	
		Me+	917	1,001	0,928	0	
	Vit E postnatal	juntos	1797	1,006	0,560	0,424	0
		Me-	891	1,001	0,963	0	
		Me+	906	1,012	0,390	0	
	Vit D prenatal	juntos	1724	1,008	0,493	0,758	0
		Me-	865	1,011	0,484	0	
		Me+	859	1,006	0,705	0	
	Vit E prenatal	juntos	1724	1,007	0,545	0,598	0
		Me-	856	1,016	0,317	0	
		Me+	868	1,001	0,954	0	
Pecho cargado	Vit D postnatal	juntos	1723	1,005	0,701	0,548	69,7
		Me-	841	0,994	0,620	24,1	
		Me+	882	1,011	0,494	61,1	
	Vit E postnatal	juntos	1723	1,005	0,715	0,469	69,2
		Me-	859	1,005	0,605	0	
		Me+	864	1,000	0,987	57,6	
	Vit D prenatal	juntos	1714	1,005	0,719	0,239	68,3
		Me-	861	1,013	0,409	55,5	
		Me+	853	0,993	0,611	40,2	
	Vit E prenatal	juntos	1714	1,005	0,699	0,179	70,5
		Me-	850	1,011	0,395	28,8	
		Me+	864	0,996	0,766	54,6	
Tos	Vit D postnatal	juntos	1798	1,014	0,192	0,561	25
		Me-	883	1,008	0,466	0	
		Me+	915	1,026	0,254	62,4	
	Vit E postnatal	juntos	1798	1,014	0,209	0,965	27,3
		Me-	896	1,015	0,211	0	
		Me+	902	1,011	0,423	15,9	
	Vit D prenatal	juntos	1724	1,013	0,177	0,218	13,6
		Me-	865	1,006	0,742	36,6	
		Me+	859	1,021	0,072	0	
	Vit E prenatal	juntos	1724	1,013	0,182	0,489	13,1
		Me-	864	1,009	0,513	0	
		Me+	860	1,016	0,170	0	

Me-: Vitaminas por debajo de la mediana.

Me+: Vitaminas por encima de la mediana.

IRVB: Infecciones respiratorias de vías bajas. I2: Heterogeneidad

NO2 postnatal - VITAMINAS							
Variable respuesta	Variable interacción	Categorías	N	OR Combinada	*Sign combinada	Sign interacción	I2
Rinitis alérgica	Vit D postnatal	juntos	1717	1,030	0,164	0,278	0
		Me-	842	1,014	0,622	0	
		Me+	875	1,051	0,094	0	
	Vit E postnatal	juntos	1717	1,031	0,154	0,548	0
		Me-	855	1,022	0,450	0	
		Me+	862	1,043	0,149	0	
	Vit D prenatal	juntos	1713	1,030	0,172	0,509	0
		Me-	857	1,012	0,700	0	
		Me+	856	1,044	0,111	0	
	Vit E prenatal	juntos	1713	1,031	0,161	0,956	0
		Me-	846	1,040	0,222	0	
		Me+	867	1,025	0,341	0	
Eczema atópico	Vit D postnatal	juntos	1653	0,996	0,658	0,459	0
		Me-	814	0,990	0,465	9,3	
		Me+	839	1,004	0,730	0	
	Vit E postnatal	juntos	1653	0,995	0,555	0,420	0
		Me-	838	1,001	0,925	0	
		Me+	815	0,987	0,310	0	
	Vit D prenatal	juntos	1644	0,997	0,743	0,370	0
		Me-	820	0,990	0,579	47,3	
		Me+	824	1,009	0,594	31,1	
	Vit E prenatal	juntos	1644	0,996	0,671	0,210	0
		Me-	813	0,987	0,306	0	
		Me+	831	1,006	0,655	0	
Otitis	Vit D postnatal	juntos	1789	1,008	0,223	0,829	0
		Me-	884	1,011	0,231	0	
		Me+	905	1,009	0,525	48,8	
	Vit E postnatal	juntos	1789	1,009	0,224	0,806	4,6
		Me-	887	1,010	0,321	0	
		Me+	902	1,008	0,499	33,1	
	Vit D prenatal	juntos	1713	1,007	0,344	0,742	0
		Me-	862	1,012	0,243	0	
		Me+	851	1,004	0,778	41	
	Vit E prenatal	juntos	1713	1,007	0,346	0,580	0
		Me-	854	1,013	0,216	0	
		Me+	859	1,002	0,859	0	
IRVB	Vit D postnatal	juntos	1741	0,985	0,059	0,632	0
		Me-	851	0,977	0,159	42,8	
		Me+	890	0,988	0,286	0	
	Vit E postnatal	juntos	1741	0,986	0,067	0,631	0
		Me-	865	0,991	0,412	0	
		Me+	876	0,981	0,076	0	
	Vit D prenatal	juntos	1734	0,984	0,044	0,467	0
		Me-	871	0,977	0,037	0	
		Me+	863	0,991	0,416	0	
	Vit E prenatal	juntos	1734	0,985	0,054	0,311	0
		Me-	867	0,978	0,051	0	
		Me+	867	0,992	0,431	0	
Neumonía	Vit D postnatal	juntos	1754	1,029	0,095	0,202	33
		Me-	870	1,002	0,909	0	
		Me+	884	1,057	0,080	59,8	
	Vit E postnatal	juntos	1754	1,031	0,083	0,460	34,7
		Me-	876	1,038	0,240	42,5	
		Me+	878	1,024	0,281	26,1	
	Vit D prenatal	juntos	1696	1,023	0,096	0,661	0
		Me-	854	1,023	0,256	14,6	
		Me+	842	1,026	0,302	22,3	
	Vit E prenatal	juntos	1696	1,018	0,175	0,238	0
		Me-	858	1,000	0,986	14,3	
		Me+	838	1,036	0,055	0	
Bronquitis	Vit D postnatal	juntos	1716	0,979	0,015	0,584	0
		Me-	843	0,982	0,310	42,4	
		Me+	873	0,971	0,018	0	
	Vit E postnatal	juntos	1716	0,980	0,017	0,925	0
		Me-	854	0,977	0,145	27,1	
		Me+	862	0,978	0,060	0	
	Vit D prenatal	juntos	1709	0,978	0,012	0,671	0
		Me-	862	0,971	0,022	0	
		Me+	847	0,985	0,195	0	
	Vit E prenatal	juntos	1709	0,979	0,014	0,789	0
		Me-	852	0,979	0,083	0	
		Me+	857	0,980	0,092	0	

Me-: Vitaminas por debajo de la mediana.Me+: Vitaminas por encima de la mediana.

NO ₂ postnatal - HISTORIA FAMILIAR DE ALERGIAS						
Variable respuesta	Categorías	N	OR Combinada	*Sign combinada	Sign interacción	I2
Asma actual	Juntos	1773	0,993	0,423	0,630	0
	0.No	927	0,997	0,829		0
	1.Si	846	0,989	0,419		13,4
Diagnóstico de asma	Juntos	1717	1,005	0,834	0,843	31,4
	0.No	906	1,020	0,540		16,3
	1.Si	811	1,002	0,946		51,4
Sibilancias	Juntos	1796	0,991	0,258	0,373	0
	0.No	943	0,999	0,961		24,9
	1.Si	853	0,984	0,149		0
Severidad pitos	Juntos	1795	1,006	0,591	0,062	0
	0.No	946	1,025	0,090		0
	1.Si	849	0,987	0,389		0
Pecho cargado	Juntos	1721	1,004	0,735	0,432	68,8
	0.No	913	1,009	0,589		65,8
	1.Si	808	0,993	0,627		44,1
Tos	Juntos	1796	1,013	0,208	0,173	22,6
	0.No	945	1,027	0,032		0
	1.Si	851	0,999	0,959		44,3
Rinitis alérgica	Juntos	1715	1,029	0,171	0,157	0
	0.No	909	1,074	0,113		0
	1.Si	806	1,003	0,916		0
Eczema atópico	Juntos	1653	0,996	0,640	0,462	0
	0.No	877	1,004	0,778		8,8
	1.Si	776	0,991	0,418		0
Otitis	Juntos	1788	1,008	0,231	0,285	0
	0.No	942	1,015	0,125		0
	1.Si	846	1,002	0,864		0
IRVB	Juntos	1740	0,985	0,058	0,675	0
	0.No	920	0,990	0,549		45,8
	1.Si	820	0,975	0,067		27,2
Neumonía	Juntos	1752	1,024	0,066	0,558	0
	0.No	919	1,037	0,218		59
	1.Si	833	0,994	0,873		67,4
Bronquitis	Juntos	1715	0,979	0,015	0,159	0
	0.No	907	0,991	0,436		0
	1.Si	808	0,967	0,007		0

NO ₂ postnatal - SEXO						
Variable respuesta	Categorías	N	OR Combinada	*Sign combinada	Sign interacción	I2
Asma actual	Juntos	1775	0,993	0,442	0,127	0
	0.Niña	859	0,980	0,215		30,9
	1.Niño	916	1,005	0,685		0
Diagnóstico de asma	Juntos	1719	1,003	0,898	0,233	23,7
	0.Niña	836	0,986	0,690		37,9
	1.Niño	883	1,021	0,458		16,7
Sibilancias	Juntos	1798	0,992	0,295	0,100	0
	0.Niña	868	0,979	0,069		0
	1.Niño	930	1,003	0,796		0
Severidad pitos	Juntos	1797	1,006	0,559	0,258	0
	0.Niña	873	0,996	0,814		0
	1.Niño	924	1,016	0,263		0
Pecho cargado	Juntos	1723	1,005	0,714	0,671	69,4
	0.Niña	839	1,009	0,605		63
	1.Niño	884	1,000	0,995		62,3
Tos	Juntos	1798	1,013	0,206	0,447	25,5
	0.Niña	875	1,006	0,641		0
	1.Niño	923	1,018	0,137		0
Rinitis alérgica	Juntos	1717	1,031	0,164	0,309	0
	0.Niña	835	0,981	0,746		47,3
	1.Niño	882	1,046	0,089		0
Eczema atópico	Juntos	1653	0,996	0,644	0,762	0
	0.Niña	803	0,999	0,964		17,4
	1.Niño	850	0,995	0,671		0
Otitis	Juntos	1789	1,008	0,242	0,567	0
	0.Niña	873	1,012	0,209		0
	1.Niño	916	1,004	0,654		0
IRVB	Juntos	1741	0,985	0,054	0,931	0
	0.Niña	845	0,983	0,134		0
	1.Niño	896	0,983	0,225		36,5
Neumonía	Juntos	1754	1,023	0,084	0,520	0
	0.Niña	854	1,035	0,188		39,7
	1.Niño	900	1,013	0,464		0
Bronquitis	Juntos	1716	0,979	0,014	0,321	0
	0.Niña	834	0,970	0,020		0
	1.Niño	882	0,982	0,262		40,6

NO ₂ postnatal - CLASE SOCIAL						
Variable respuesta	Categorías	N	OR Combinada	*Sign combinada	Sign interacción	I2
Asma actual	Juntos	1774	0,993	0,457	0,674	0
	Medias-Altas	1060	0,991	0,420		0
	Bajas	714	1,001	0,966		47,1
Diagnóstico de asma	Juntos	1718	1,002	0,915	0,862	23,7
	Medias-Altas	1028	0,994	0,829		26
	Bajas	690	1,024	0,379		0
Sibilancias	Juntos	1797	0,992	0,285	0,908	0
	Medias-Altas	1073	0,989	0,267		0
	Bajas	724	0,996	0,862		68
Severidad pitos						
Pecho cargado						
Tos						
Rinitis alérgica	Juntos	1716	1,028	0,180	0,723	0
	Medias-Altas	1022	1,031	0,224		0
	Bajas	694	1,027	0,363		0
Eczema atópico						
Otitis	Juntos	1788	1,008	0,253	0,783	0
	Medias-Altas	1061	1,006	0,490		0
	Bajas	727	1,010	0,325		3,1
IRVB	Juntos	1740	0,985	0,056	0,184	0
	Medias-Altas	1042	0,995	0,625		0
	Bajas	698	0,968	0,050		32,5
Neumonía	Juntos	1753	1,025	0,080	0,018	15,5
	Medias-Altas	1052	1,074	0,006		54
	Bajas	701	0,965	0,116		8,7
Bronquitis	Juntos	1715	0,979	0,015	0,397	0
	Medias-Altas	1024	0,983	0,124		0
	Bajas	691	0,975	0,057		0

IRVB: Infecciones respiratorias de vías bajas. I2: Heterogeneidad