

Contaminación atmosférica y enfermedad tromboembólica venosa: ¿existe relación?

DOLORES NAUFFAL MANSSUR, MARTA BALLESTER CANELLES, RAQUEL LÓPEZ REYES

Servicio de Neumología. Hospital La Fe.

Correspondencia: Dolores Nauffal Manssur
Bulevar Sur s/n Valencia

e-mail: dneuffal@separ.es

RESUMEN

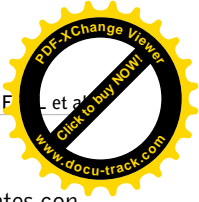
Los efectos deletéreos de la contaminación sobre la salud son conocidos desde el pasado siglo. Se ha demostrado, que una mayor exposición a los agentes contaminantes, aumenta la mortalidad perinatal y aumenta el riesgo de aparición de EPOC, de agudizaciones asmáticas y de cáncer de pulmón, así como de mortalidad por enfermedades cardiovasculares. Sin embargo la asociación entre contaminación y enfermedad tromboembólica venosa está todavía sujeta a controversia, pues los estudios al respecto han mostrado resultados contradictorios. En la presente revisión se realiza una descripción de los contaminantes más frecuentes y de los estudios más importantes que se han llevado a cabo para analizar la asociación entre contaminación, enfermedades cardiovasculares y enfermedad tromboembólica venosa. Asimismo se exponen los posibles mecanismos de esta interacción y finalmente se expone una breve conclusión.

PALABRAS CLAVE: contaminación atmosférica, partículas contaminantes, trombosis venosa profunda, embolia pulmonar.

Introducción

El efecto de los agentes contaminantes atmosféricos o ambientales sobre la salud es conocido desde principios del siglo XX. Ejemplos de ello son los elevados picos de mortalidad descritos en Bélgica y en Londres coincidiendo con unas elevadísimas tasas de contaminación atmosférica en los años 1930 y 1952 respectivamente^{1,2}. Diversos estudios han analizado en los últimos años la relación entre el nivel de conta-

minación y la presencia de enfermedades respiratorias, así como del aumento de mortalidad por las mismas. Los hallazgos de Lacasana et al. y Gauderman et al. mostraron que el aumento de la contaminación ambiental se asociaba a un aumento de la mortalidad perinatal de causa respiratoria y al menor desarrollo pulmonar funcional en la infancia^{3,4}. En el estudio de Atkinson et al. se encontró que el exceso de contaminación atmosférica se asociaba a un aumento del riesgo de aparición de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica



- Combustión industrial
- Procesamiento de metales
- Emisiones de vehículos a motor
- Uso de pesticidas en la agricultura
- Quema indiscriminada de bosques y zonas verdes
- Construcción y demolición de edificios
- Uso doméstico: calefacción, cocina
- Lava volcánica

Tabla I. Fuentes más frecuentes de los agentes contaminantes

- | | |
|----------|-------------------------|
| • O3 | • Formaldehido |
| • NO2 | • Propano |
| • SO2 | • Benceno |
| • CO | • Sulfatos |
| • NH3 | • Nitratos |
| • HNO3 | • Compuestos carbonados |
| • Metano | |

Tabla II. Agentes contaminantes más comunes

(EPOC), mientras que en el de Mammesier la contaminación provocaba un aumento de las agudizaciones asmáticas^{5,6}. Vi-neis et al. encontraron que existía relación entre tener la residencia habitual cerca de lugares con tráfico rodado intenso y el desarrollo de cáncer de pulmón⁷. Asimismo, varios trabajos han demostrado la asociación entre la presencia de niveles altos de contaminación atmosférica y el aumento de la incidencia y de la mortalidad por enfermedades cardiovasculares⁸⁻⁹. Sin embargo, la vinculación entre la contaminación y la aparición de enfermedad tromboembólica venosa (ETV) es todavía controvertida y es el motivo de la presente revisión.

A continuación se hace una descripción de los agentes contaminantes más frecuentes y se hace una reseña de los estudios más importantes que han analizado la relación entre contaminación y enfermedades cardiovasculares, con referencia especial a la ETV, así como de los posibles mecanismos de esta interacción.

Agentes contaminantes

Los agentes contaminantes ambientales son un conjunto de elementos líquidos, gaseosos y partículas en suspensión que cambian de tamaño y composición química de forma continua. A continuación se exponen las características más importantes de estos elementos.

1) Las partículas en suspensión o material particulado (PM) pueden ser primarias, las que se emiten directamente a la atmósfera y secundarias, las que se forman mediante procesos fisico-químicos a partir de los gases. El origen y los constituyentes de la mayor parte de las PM pueden verse en las tablas I y II. Según las PM sean de tamaño menor de 10 µm, menor de 2,5 µm, entre 10 y 0,25 µm o menor de 0,1 µm, se clasifican en PM₁₀, PM_{2,5}, PM_{10-2.5} y ultrafinas (UFP) respectivamente¹⁰. Las PM₁₀ y PM_{2,5} se miden en masa por volumen de aire (µg/m³) y las UFP en nº por cm³. Las PM grandes se depositan en la vía aérea superior mientras que las UFP llegan hasta los alvéolos pudiendo pasar desde allí al torrente sanguíneo¹⁰. Existen evidencias científicas suficientes que indican que los contaminantes con mayor impacto en nuestra salud son precisamente las PM¹⁰.

2) Óxidos de nitrógeno (NO_x). Se incluyen en este grupo el óxido nítrico (NO), el dióxido de nitrógeno (NO₂), el trióxido de nitrógeno (NO₃), el tetraóxido de nitrógeno (NO₄) y el pentóxido de dinitrógeno (N₂O₅). El ácido nítrico gaseoso (NO₃H) se forma cuando el NO₂ reacciona con radicales hidroxílicos o con el vapor de agua (H₂O) según sea durante el día o durante la noche¹⁰. El NO₂ es el agente más frecuentemente evaluado porque su medición es fácil y accesible y porque tiene un papel primordial en la formación del ozono (O₃). Las fuentes principales de los NO_x son la combustión industrial y los carburantes provenientes de los vehículos de



motor, pero también el humo del tabaco y las cocinas y calefacciones de los hogares lo son en buena medida¹⁰.

3) Monóxido de carbono (CO). El CO es el producto de la combustión incompleta de los carburantes ricos en carbono, teniendo su origen en las mismas fuentes que los NO_x. Es sabido que tiene 250 veces más afinidad que el oxígeno (O₂) por la hemoglobina y interfiere en la liberación del O₂ a los tejidos¹⁰.

4) Dióxido de sulfuro (SO₂). Es un gas muy irritante para la piel y las mucosas especialmente cuando entra en contacto con H₂O y se convierte en ácido sulfuroso. Su concentración en el aire ambiente es muy baja pero aumenta de forma importante en las grandes catástrofes naturales como son las erupciones volcánicas entre otras¹⁰.

5) Ozono (O₃). Es un gas con un olor característico que se forma por la acción de los rayos ultravioleta sobre los NO_x. Se forma especialmente en los días soleados y húmedos y es el principal componente del "smog". Su concentración en el aire es baja pero ampliamente extendida ya que se origina a partir de las actividades de la raza humana¹⁰.

Conviene señalar que fenómenos atmosféricos como el viento, el grado de humedad y/o de la temperatura ambiente pueden modificar el grado de contaminación atmosférica.

Contaminación y enfermedades cardiovasculares

Con el objetivo de analizar la relación entre ambas, Pope et al, en el estudio prospectivo de cohortes del programa "Prevención del Cáncer" con más de 1.000.000 adultos participantes y 15 años de duración, midieron el grado de contaminación ambiental diariamente, recogieron los datos de los fallecimientos y analizaron si había relación entre muerte y contaminación¹¹. Consideraron las siguientes variables: lugar de residencia, grado de contaminación ambiental, tabaquismo, género, alcoholismo, nivel de educación, nivel social, tener o no y tipo de trabajo, índice de masa corporal y tipo de dieta habitual¹¹. Durante el seguimiento, falleció el 22,5% de la cohorte y casi en la mitad (45%) de ellos, la

muerte se debió a una enfermedad cardiovascular mientras que en el 8% de los casos se debió a enfermedades respiratorias. Dada que los resultados mostraron significación estadística, los autores confirmaron la relación entre el grado de contaminación y el riesgo de mortalidad cardiovascular¹¹.

El proyecto APHEA 2, estudio multicéntrico llevado a cabo en 29 ciudades europeas, mostró que el aumento en 10 µg/m³ de las PM₁₀ condujo a un incremento del 1,97% y del 4,2% de fallecimientos por enfermedades cardiovasculares y respiratorias respectivamente¹². Variables como la edad, el tabaquismo, la historia previa o concomitante de cáncer, variables climáticas y el área geográfica, fueron evaluadas en el análisis de regresión para descartarlas como variables de confusión¹². Los autores encontraron que el NO₂ fue la PM más frecuentemente elevada en este estudio.

Ballester et al, en el único estudio multicéntrico realizado en nuestro país, analizaron la relación entre las hospitalizaciones por problemas cardio-vasculares y el grado diario de contaminación ambiental en 14 ciudades entre los años 1995 y 1999⁹. Confirmando los resultados de los trabajos anteriores, hallaron que el aumento de 10 µg/m³ de las PM₁₀ se asoció a un incremento del 0,9% en las hospitalizaciones por enfermedad cardiovascular⁹. Las mediciones ambientales mostraron que el CO y el O₃ fueron los elementos más constantemente elevados.

La edad avanzada, las enfermedades cardiorrespiratorias crónicas y el nivel socioeconómico bajo fueron los factores de riesgo para un mayor riesgo de mortalidad de causa cardiovascular y respiratoria asociada a la contaminación atmosférica en todos los estudios conocidos hasta la actualidad¹⁰.

Contaminación y enfermedad tromboembólica venosa

Menos conocida y más controvertida es la relación entre el nivel de contaminación y la aparición de cualquiera de las manifestaciones de la enfermedad tromboembólica venosa (ETV), tanto se trate de una trombosis venosa profunda de los miembros inferiores (TVPMI) como de una embolia de pulmón (EP).

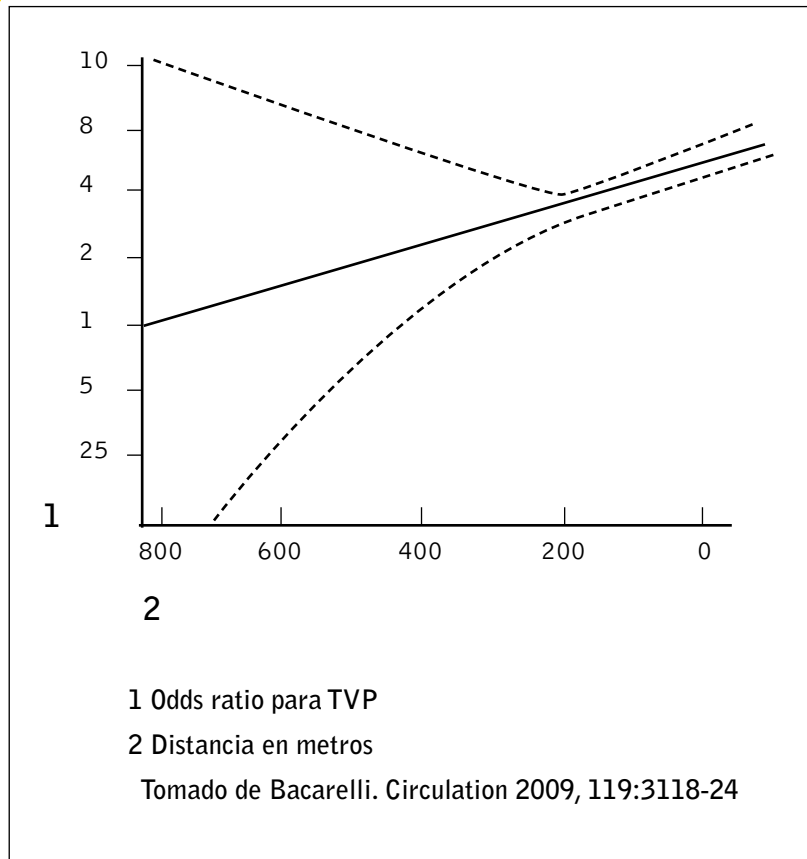
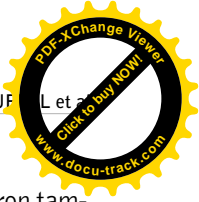
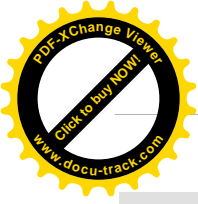


Figura 1. Odds ratio para TVP según distancia en metros a la zona de mayor tráfico.

Los mismos investigadores analizaron también si la contaminación debida al tráfico rodado podía precipitar el desarrollo de una TVP¹⁴. Para ello incluyeron 663 pacientes diagnosticados de TVPMI y 859 controles sanos, todos residentes en la misma zona. Las variables recogidas y las mediciones fueron las mismas que para el estudio anterior, añadiéndose un "spline penalizado" en el análisis estadístico para determinar el número de metros entre la zona más contaminada y el lugar de residencia¹⁴. Asumiendo que había una relación lineal entre el nivel de contaminación y el riesgo de aparición de TVP, establecieron una línea hipotética en el percentil 10 th (3 metros) y otra en el percentil 90 th (245 metros) desde del lugar de residencia con respecto al punto más cercano con mayor tráfico¹⁴. La figura 1 muestra un gráfico con los resultados obtenidos y como puede verse, el riesgo de presentar una TVPMI aumentaba conforme menor era la distancia entre el lugar de residencia y el punto de tránsito más intenso y por tanto con mayor contaminación¹⁴.

Baccarelli et al. en un estudio caso-control, analizaron en 871 pacientes diagnosticados de TVPMI por métodos objetivos entre los años 1995 y 2005, si la exposición a las PM₁₀ pudo contribuir a la aparición de la enfermedad¹³. Recogieron los siguientes factores de riesgo para ETV de todos ellos: cirugía previa, traumatismo, inmovilización por causa médica, tratamientos hormonales, embarazo y estados de trombofilia congénitos. Incluyeron como grupo control 1.210 personas sanas. Todos, pacientes y personas sanas, vivían en la misma región, teniendo un lugar de residencia próximo entre sí¹³. Para el análisis de de las PM se colocaron medidores en 53 puntos diferentes de la región, tomándose la media de las PM₁₀ de los 365 días anteriores al diagnóstico¹³. Después de ajustar todas las variables, edad y sexo, los resultados mostraron que las personas expuestas a un aumento en 10 µg/m³ de las PM₁₀ en el aire ambiente, presentaban una OR para TVP de 1.70 (p<0.01), concluyéndose que el aumento de las PM en el año anterior se asociaba a un aumento del riesgo de aparición de TVPMI¹³.

Dales et al. en un estudio multicéntrico llevado a cabo en Chile entre los años 2001 y 2005, analizaron si la contaminación ambiental influía en el número de hospitalizaciones por ETV¹⁵. Con este objetivo recogieron por una parte el número de ingresos diarios por TVP o EP a través del Instituto Nacional de Estadística y por otra parte obtuvieron la media de las concentraciones diarias de las distintas partículas contaminantes¹⁵. El cálculo estadístico fue realizado mediante un análisis serie-tiempo. Los resultados mostraron que la media de ingresos diarios por ETV fue de 2,3 de un total de 5,4 millones de personas objetos del estudio¹⁵. En la tabla III puede verse el riesgo relativo (RR) de aparición de TVP y EP para las distintas partículas. Los autores concluyeron que la contaminación atmosférica constituía un factor de riesgo para la aparición de ETV¹⁵.



	TVP	EP
O3 aumento en 58.4 ppb	1.07	1.10
SO2 aumento de 5,85 ppb	1.08	1.05
NO2 aumento 29,25 µg/m ³	1.06	1.07
PM 2,5 aumento 20.02 µg/m ³	1.05	1.05

Datos de Dales, J Thromb Haemost 2010; 8:669-74

Tabla III. Riesgo relativo para TVP y EP en Chile.

zaron 26.450 mujeres de dad comprendida entre 50 y 79 años a recibir bien estrógenos o bien estrógenos más progestágenos versus placebo. Asimismo midieron diariamente la concentración de PM 10 y PM 2,5 para obtener la media anual durante el período de seguimiento que fue de 7,7 años¹⁷. Quinientas ocho mujeres (2%) presentaron algún episodio de ETV durante el estudio, pero el análisis covariado no encontró una relación estadísticamente significativa entre el nivel de contaminación y la aparición de la enfermedad ¹⁷. Estos hallazgos les permitió concluir que ni la terapia hormonal ni la contaminación atmosférica parecían asociarse a un aumento del riesgo de presentar una ETV ¹⁷.

Sin embargo, no todos los estudios han hallado resultados similares. Kan et al. investigaron para corroborar los resultados de Bacarelli et al, el papel de la contaminación debida al tráfico rodado en el desarrollo de la ETV ¹⁶. Para ello, realizaron un estudio prospectivo de cohortes, incluyendo 13.143 personas de ambos sexos y mediana edad, entre 1987 y 2005, sin historia ni signos físicos de ETV en el momento inicial del estudio y residentes en 4 comunidades lejanas entre si¹⁶. Las variables recogidas en todos ellos fueron: edad, género, índice de masa corporal, el hábito tabáquico y la presencia de diabetes mellitus. Obtuvieron la media anual de la concentración de PM₁₀ y NO₂ y establecieron la distancia de 150 metros como punto de corte respecto a los puntos con tránsito más intenso. Un total de 405 personas presentaron TVPMI o EP durante el seguimiento, siendo la hazard ratio de 1.16 y 1.12 para aquellos que vivían a 150 y 100 metros de dicho punto respectivamente¹⁶. Por lo tanto, concluyeron que este estudio prospectivo no pudo demostrar la asociación entre la densidad del tráfico y la aparición de ETV¹⁶.

El trabajo titulado Terapia Hormonal para la Salud de las Mujeres, que se trataba de un estudio multicéntrico randomizado tenía 2 objetivos: analizar por una parte el papel del tratamiento hormonal sustitutivo y por otra el de la contaminación, en mujeres post-menopáusicas ¹⁷. Para ello randomi-

Mecanismos por los que los agentes contaminantes se asocian a procesos cardiovasculares y respiratorios

Diversos mecanismos parecen estar implicados en ello, desde la inflamación hasta las alteraciones de la coagulación, el stress oxidativo o la lesión de la pared vascular ¹⁰.

Nemmar et al. demostraron en el animal de experimentación la relación entre los contaminantes y los fenómenos trombóticos. Para ello, introdujeron partículas de diesel en suspensión en suero fisiológico con Tween 80 en la tráquea de hamsters, de los que una vez sacrificados, obtuvieron un lavado broncoalveolar ¹⁸. El análisis de éste mostró que a los 40 minutos de la instilación, se producía ya un aumento del número de leucocitos y de plaquetas así como de la concentración de histamina y de lactodeshidrogenasa, quedando rápida y completamente formado un trombo, siendo el proceso dosis-dependiente¹⁸. La actividad protrombótica de los agentes contaminantes, sería según los autores, el mecanismo por el que éstos inducen el aumento de la mortalidad cardiovascular¹⁸.

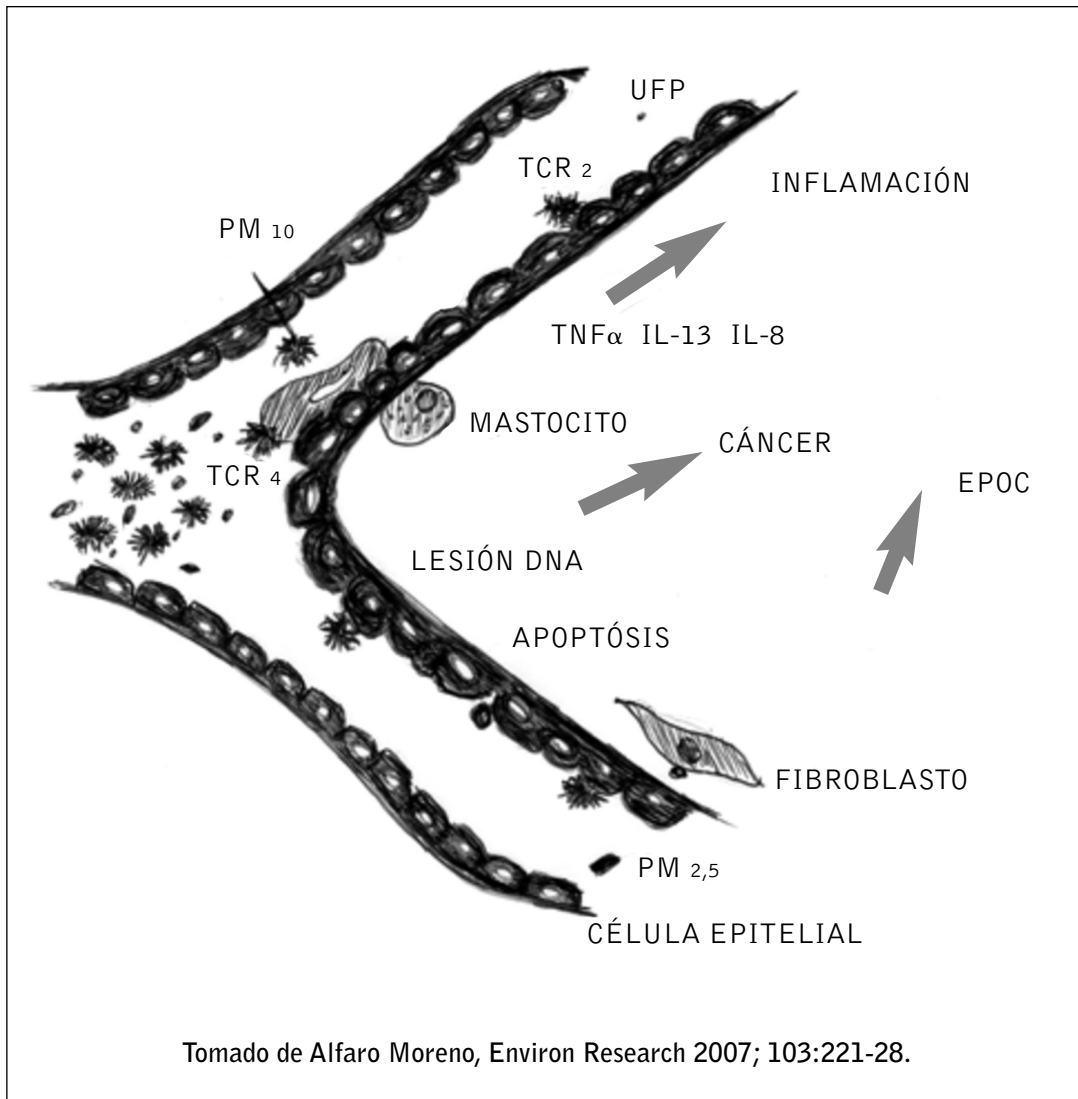


Figura 2. Mecanismos acción de los agentes contaminantes.

Gilmour et al. confirmaron esta hipótesis al investigar la respuesta procoagulante de cultivos celulares con células del epitelio bronquial, las alveolares tipo II, macrófagos y células endoteliales de la vena del cordón umbilical, frente a las PM₁₀¹⁹. Con este objetivo midieron la expresión de la IL-8, del factor tisular (TF), del factor activador del plasminógeno (tPA) y la capacidad de favorecer la coagulación del medio de cultivo a las 6 y 24 horas de la exposición a las partículas. Encontraron un aumento significativo de la apoptosis en los macrófagos, que a su vez inducían la expresión del TF mientras que se inhibía la expresión de tPA en el medio¹⁹. Concluyeron que las PM₁₀ favorecen los fenómenos

trombóticos por medio de la activación de la vía extrínseca y de la inhibición de la fibrinólisis¹⁹.

Alfaro-Moreno et al. analizaron en un estudio experimental papel de la inflamación en las alteraciones cardiovasculares inducidas por la contaminación²⁰. Con la hipótesis de trabajo de que la activación del endotelio tiene un papel muy importante en los procesos inflamatorios y que la E-selectina se sintetiza a partir de las células endoteliales en respuesta a estímulos diversos -TNF α, IL-1, endoxina, interferón-, evaluaron los efectos de las PM₁₀ sobre la expresión de la E-selectina y la adhesión de los monocitos en las células



endoteliales de la vena umbilical (HUVEC) obtenidos de un Hospital Maternal ²⁰. Se recogieron las PM 10 de la zona central de Ciudad de Méjico, la zona con más alto nivel de contaminación de la ciudad, y los cultivos HUVEC fueron expuestos a concentraciones de PM 10 de 5,10, 20 o 40 µg/cm². Los resultados mostraron que las PM₁₀ inducían la activación de las células endoteliales, por medio del aumento de a expresión de la E-selectina ²⁰. Estos resultados apoyan la teoría de de la capacidad de las partículas contaminantes de inducir la inflamación ²⁰. En la figura 2 se expone un esquema de su teoría.

Se ha especulado sobre el hecho que un nivel bajo de ADN metilado en sangre se asocia a procesos cardiovasculares. En este sentido Baccarelli et al. estudiaron si las PM_{2,5}, especialmente las relacionadas con la contaminación debida al tráfico, podían alterar el proceso de metilación del ADN ²¹. Incluyeron 713 personas sanas de 73 años de edad media, que formaban parte de un estudio longitudinal sobre los efectos de la edad llevado a cabo por la US Veterans Administration entre 1999 y 2007 ²¹. Los sujetos a estudio eran visitados en el Hospital por lo menos una vez cada 3 años y en cada visita se le extraía una muestra de sangre. El medidor de contaminación estaba colocado a 1 Km del Hospital y se tomaron las medias de la concentración de las partículas desde las 4 horas hasta los 7 días anteriores al análisis sanguíneo. Los resultados mostraron que el nivel de ADN metilado descendía tras la exposición a las PM 2,5 en los 7 días anteriores a la extracción de sangre, concluyendo que el tráfico puede jugar un papel importante en este proceso pero ello debería ser confirmado en más estudios ²¹.

Otros estudios han demostrado que la exposición a las PM 2,5 induce la producción de las especies reactivas del oxígeno, favoreciendo de esta manera la aparición de stress oxidativo y de aterosclerosis a nivel sistémico, otros de los mecanismos del daño cardiovascular ^{22,23}.

Sin embargo y en contra de los anteriores trabajos, el grupo de Bonzini et al. no encontró ninguna anomalía en la coagulación en 37 trabajadores de una fábrica de acero caracterizada por tener siempre un nivel elevado de partículas contaminantes en su interior ²⁴. Para ello les habían extraído muestras de sangre el 1º da de la semana de trabajo, después

de 2 días de descanso, y después los días 4º, 5º 6º y 7º, analizando el tiempo de protrombina, el tiempo parcial de tromboplastina activada, activador del plasminógeno, dímero D y PCR ²⁴. Ninguno de los parámetros sufrió alteración alguna, por los que los investigadores concluyeron que el efecto de los agentes contaminantes sobre la coagulación debe ser confirmado e más estudios²⁴.

Conclusiones

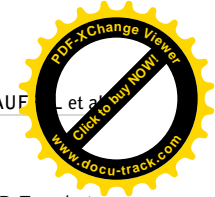
La acción deletérea de la contaminación sobre la salud está fuera de toda duda, habiéndose comprobado en diversos trabajos su relación con la aparición y con el aumento de la mortalidad de enfermedades cardiovasculares y respiratorias.

En la presente revisión, se ha expuesto en primer lugar los agentes contaminantes más comunes en el habitat urbano, para comentar a continuación los estudios más importantes tanto a favor como en contra sobre la asociación entre contaminación y ETV así como de los posibles mecanismos que interviene en este proceso. Si bien, los resultados obtenidos no son del todo concordantes, es, sin embargo, probable que la asociación exista. Para poder demostrarlo de forma fehaciente, es necesaria la realización de más estudios multicéntricos que lo analicen y de ser así, se podría incluir la contaminación como un factor de riesgo para la aparición de la enfermedad.

Ello conllevaría a neumólogos/as a dialogar con las autoridades y con la ciudadanía para mejorar nuestros hábitos y reducir el nivel de contaminación de nuestras ciudades.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Zeger SL, Dominici F, McDermott A, Samet JM. Mortality in the Medicare population and chronic exposure to fine particulate air pollution in urban centres (2000-2005). *Environ Health Perspect* 2008; 116:1614-18.
- 2.- Elliot P, Shaddick G, Wakefield JC, de Hoogh C, Broggs DJ. Long term associations of outdoor air pollution with mortality in Great Britain. *Thorax* 2007; 62:1088-94.



3.- Lacasana M, Esplugues A, Ballester F. Exposure to ambient air pollution and prenatal and early childhood effects. *Eur J Epidemiol* 2005; 20:183-99.

4.- Gauderman WJ, Avol E, Gilliland F et al. The effect of air pollution on lung development from 10 to 18 years of age. *N Eng J Med* 2006; 355:21-30.

5.- Atkinson RW, Anderson HR, Sunyer J et al. Acute effects of particulate air pollution on respiratory admissions: results from APHEA 2 project: Air Pollution and Health: a European approach. *Am J Crit Care Med* 2001; 164:1860-66.

6.- Mammesier E, Nieves A, Verloet D, Magnan A. Diesel exhaust particles enhance T-cell activation in severe asthmatics. *Allergy* 2006; 61:581-88.

7.- Vineis P, Hoek G, Krzyzanowski M et al. Air pollution and risk of lung cancer in a prospective study in Europe. *Int J Cancer* 2006; 119:169-74.

8.- Brook RD, Franklin B, Cascio W, Hong Y, Howard G, Lipsset M et al. Expert Panel on Population and Prevention Science of the American Heart Association. Air pollution and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the Expert Panel on Population and Prevention Science of the American Heart Association. *Circulation* 2004; 109:2655-71

9.- Ballester F, Rodriguez P, Iñiguez C, Saez M, Daponte A, Galan I et al. Air pollution and cardiovascular admissions association in Spain; results within the MECAS project. *J Epidemiol Community Health* 2006; 60:328-36.

10.- Brook RD, Rajagopalan A, Pope A, Brook JR, Bhatnagar A, Diez-Roux AV et al. Particulate matter air pollution and cardiovascular disease. An update to the scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2010; 121:2331-78.

11.- Pope CA, Burnett RT, Thurston GD, Thun MJ, Calle E, Krewski D et al. Cardiovascular mortality and long term exposure to particulate air pollution. Epidemiological evidence of general pathophysiological pathways of disease. *Circulation* 2004; 109:71-77.

12.- Katsouyanni K, Touloumi G, Samoli E, Gyparis A, le Tertre A, Monopoli Y et al. Confounding and effect modification in the short-term effects of ambient particles on total mortality: results from 29 European cities within the APHEA 2 project. *Epidemiology* 2001; 12:521-31

13.- Baccarelli A, Martinelli I, Zanobetti A, Grillo P, Hou LF, Bertazzi PA et al. Exposure to particulate air pollution and risk of deep venous thrombosis. *Arch Intern Med* 2008; 168:920-27.

14.- Baccarelli A, Martinelli I, Pegoraro V, Melly S, Grillo P, Zanobetti A, et al. Living near major traffic roads and risk of deep venous thrombosis. *Circulation* 2009; 119:3118-24.

15.- Dales RE, Cakmak S and Vidal CB. Air pollution and hospitalization for venous thromboembolic disease in Chile. *J Thromb Haemost* 2010; 8:669-74.

16.- Kan H, Folsom AR, Cushman M, Rose KM, Rosamond WD, Liao SD. Traffic exposure and incident venous thromboembolism in the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *J Thromb Haemost* 2011; 9:672-78

17.- Shih RA; Griffin BA, Salkowski N, Jewell A, Elbner C, Bird CE et al. Ambient particulate matter air pollution and venous thromboembolism in the women's health initiative hormone therapy trials. *Environ Health Perspect* 2011; 119(8):326-31.

18.- Nemmar A, Hoet PHM, Dinsdale D, Vermeylen J, Hoylaerts MF, Nemery B. Diesel exhaust particles in lung acutely enhance experimental peripheral thrombosis. *Circulation* 2003; 107:1202-08.

19.- Gilmour PS; Morrison ER, Vickers MA, Ford I, Ludlam CA, Greaves M et al. The procoagulant potential of environmental particles. *Occup Environ Med* 2005 ; 62 :164-71.

20.- Alfaro-Moreno E, López-Marure R, Montiel-Dávalos A, Symonds P, Osornio-Vargas AR, Rosas I et al. E-selectin expression in human endothelial cells exposed to PM10. The role of endotoxin and insoluble fraction. *Environ Research* 2007; 103:221-28.

21.- Baccarelli A, Wright RO, Bollati V, Tarantini L, Litonjua AA, Suh HH et al. Rapid DNA methylation changes after exposure to traffic particles. *Am J Crit Care Med* 2009 ; 179 :572-79.

22.- Araujo JA, Barajas B, Kleinman M, Wang X, Bennet BJ, Gong KW et al. Ambient particulate pollutants in the ultrafine range promote early atherosclerosis and systemic oxidative stress. *Circ Res* 2008; 102:589-96.

23.- Sun Q, Wang A, Jin X, Natanzon A, Duquaine D, Brook RD et al. Long term air pollution exposure and acceleration of atherosclerosis and vascular inflammation in an animal model. *JAMA* 2005; 294:3003-10.

24.- Bonzini M, Tripodi A, Artoni A, Tarantini L, Marinelli B, Bertazzi PA. Effects of inhalable particulate matter on blood coagulation. *J Thromb Haemost* 2010; 8:662-68.