

Interacciones entre el estrés y la contaminación

Un tema emergente en la investigación sobre salud infantil*

La evaluación del riesgo acumulado plantea que múltiples agentes se conjugan para inducir las enfermedades, y que por lo tanto deben tomarse en cuenta múltiples factores estresantes para llegar a una verdadera comprensión de los motivos por los que ocurren los efectos adversos en la salud.¹ En la actualidad hay un número pequeño pero creciente de científicos que están rompiendo los viejos esquemas al investigar si el estrés psicológico crónico podría ser uno de esos factores que incrementan la vulnerabilidad de los niños a ciertas exposiciones químicas y contribuyen a los efectos que se manifiestan posteriormente como asma, trastornos del desarrollo neurológico, enfermedades cardiovasculares, obesidad, cáncer y otros problemas. Estos investigadores también están comenzando a identificar bioindicadores

que podrían arrojar luz sobre los mecanismos mediante los cuales el estrés psicológico actúa sobre el sistema inmune y el cerebro en desarrollo en los niños, modificando o incrementando su respuesta a ciertas exposiciones al plomo y a los contaminantes atmosféricos relacionados con el tráfico, entre otros.

“En realidad no conocemos la magnitud de esas interacciones entre sustancias químicas. Es mucho más probable que ocurran cuando la sustancia misma actúa directamente sobre los sistemas de estrés”, señala Deborah Cory-Slechta, profesora de medicina ambiental de la Escuela de Medicina y Odontología de la Universidad de Rochester: “Sabemos que algunas sustancias químicas, como el plomo, interactúan con el estrés; pero no sabemos qué otras lo hacen también”.

El estrés puede ejercer impacto sobre los principales sistemas reguladores del cuerpo, desequilibrándolos. Esto puede ocurrir en cualquier periodo de la vida; pero si ocurre en una etapa crítica del desarrollo, en la que ya de suyo hay cambios rápidos, como el embarazo o la adolescencia, sus efectos pueden ser particularmente medibles y duraderos.

—Rosalind J. Wright,
Escuela de Medicina de Harvard

* Publicado originalmente en *Environmental Health Perspectives*, volumen 119, número 10, octubre 2011, páginas A430-A435.

Se han observado vínculos entre el estrés y la enfermedad por lo menos desde el siglo XII, cuando el filósofo Maimónides citó el trastorno emocional como un factor causante del asma.² Sin embargo, la comprobación de estos vínculos representa un importante reto, señala Malcolm P. Cutchin, profesor de la Escuela de Medicina de la Universidad de Carolina del Norte en Chapel Hill. “Se han planteado muchas hipótesis sobre estos vínculos, pero apenas ahora estamos comenzando a esclarecer las relaciones y a comprender los procesos”, añade. A medida que los investigadores han ido sabiendo más acerca de las técnicas que permiten identificar las exposiciones a sustancias químicas y al estrés en el cuerpo humano, han comenzado a aplicar técnicas para calcular cómo responden las personas al estrés y de qué manera esa respuesta puede propiciar el desarrollo de las enfermedades cuando se sale de cauce.

¿Qué es el estrés?

Es bueno tener cierto grado de estrés. Los sistemas humanos comprenden un sistema nervioso parasimpático que responde al estrés estimulando la liberación de las hormonas adrenalina (para acelerar la frecuencia cardíaca, elevar la presión arterial y movilizar la energía) y cortisol (para reabastecer las reservas de energía y preparar al sistema inmune para combatir las amenazas bacterianas y virales o derivadas de lesiones). Esta energía adicional estimula a los niños a seguirse esforzando por gatear hasta alcanzar un juguete brillante que está en el piso al otro lado de la habitación y permite a los adolescentes dilucidar la solución de un problema de geometría complejo. A este tipo de estrés se le ha llamado “estrés positivo”.³

El “estrés tolerable” cae dentro de la categoría de las experiencias de corta duración más intensas,

como la partida de un ser querido o un desastre natural. Los sistemas de respuesta del cuerpo se aceleran para responder al suceso, pero conservan la capacidad de apagarse una vez que termina la experiencia. Se considera que el estrés es “tóxico” cuando es prolongado, severo o frecuente. Para los niños puede consistir en sufrir abuso físico o emocional, abandono crónico, abuso de sustancias o enfermedad mental de las personas encargadas de cuidarlos o exposición a la violencia, cuando los viven sin un apoyo adecuado de los adultos.³

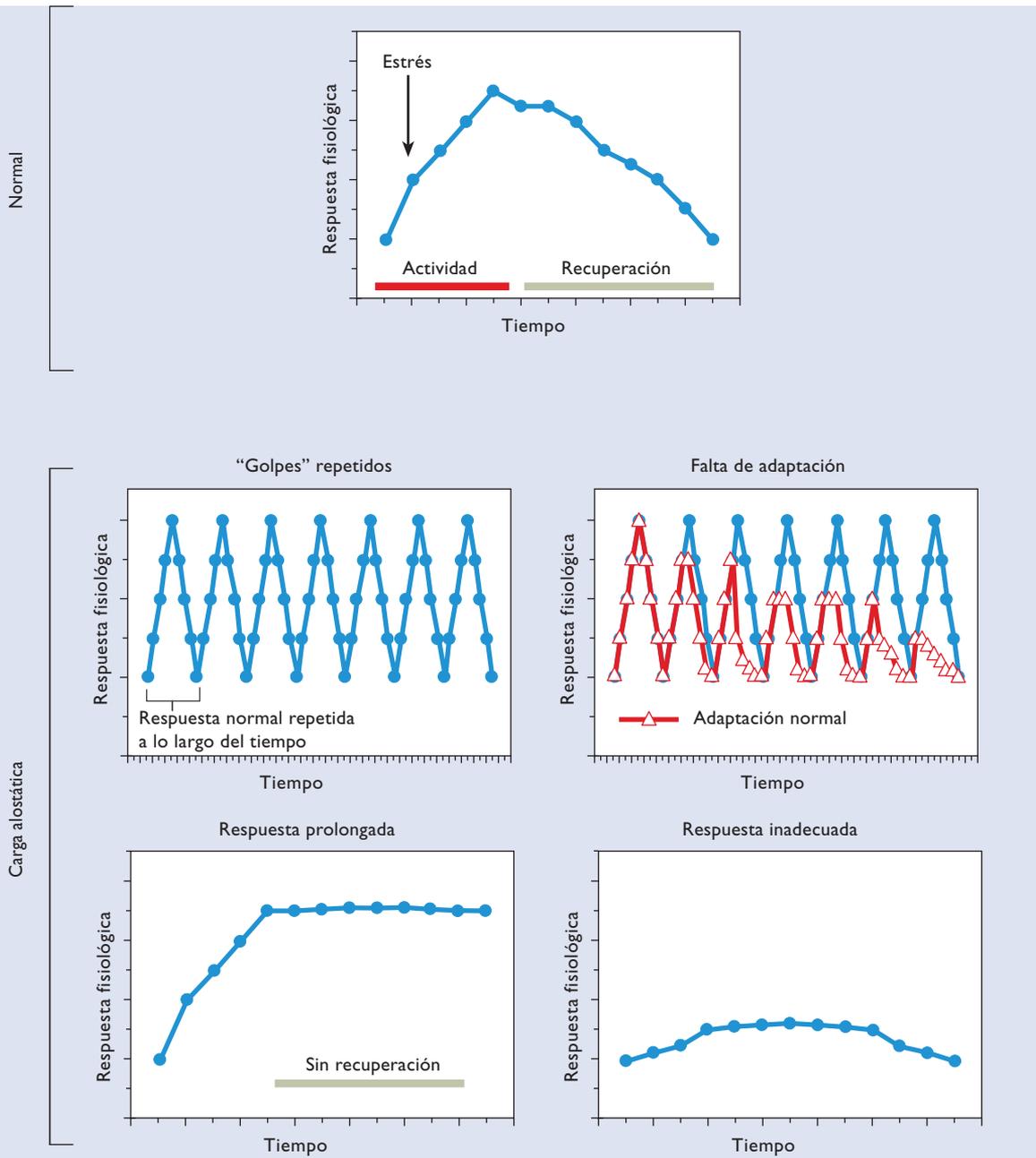
No obstante, hay personas que experimentan estrés crónico durante su niñez y al crecer se convierten en adultos fuertes, lo que indica que el grado de respuesta al estrés de una persona depende de muchos factores, incluyendo los genéticos, los rasgos de la personalidad y las destrezas de afrontamiento aprendidas. “Los estudios^{4,5} ciertamente demuestran que el estrés acumulado puede hacer que uno se vuelva más adaptable”, dice Cory-Slechta. “Por motivos que no alcanzamos a comprender del todo”, añade, “algunas personas tienden a manejarse mejor en las situaciones estresantes en la edad adulta debido a que en su niñez han experimentado un alto nivel de estrés”.

Sin embargo, en general, si la respuesta de “luchar o salir huyendo” que suscita el estrés se prolonga demasiado, un flujo hormonal ininterrumpido puede “reprogramar” el sistema inmune de modo que permanezca acelerado o bien se suprima, es decir, que no se encuentre ya en las condiciones óptimas de equilibrio que promueven la buena salud.⁶ Por ejemplo, la capacidad del sistema inmune humano de ser estabilizado por el cortisol puede dejar de funcionar, y pueden incrementarse la producción de citoquinas y la movilización de las células inflamatorias,⁶ lo que podría contribuir a generar problemas tales como obesidad, cáncer y enfermedad coronaria.

“Los mecanismos no son del todo claros; en otras palabras, no estamos precisamente seguros de cómo opera el estrés en el cuerpo para crear problemas de salud en el futuro. Sin embargo, nos estamos acercando”, dice Richard Hunter, investigador adjunto del Laboratorio de Neuroendocrinología Harold y Margarte Milliken de la Universidad Rockefeller. Hay cada vez más evidencias de que el estrés puede influir en una o más de las mismas vías fisiológicas que ciertas sustancias químicas tóxicas; esto podría ocurrir con el estrés oxidativo, la respuesta inmune proinflamatoria y trastornos del sistema nervioso parasimpático.⁷

Es poco probable que exista sólo una vía predominante para los efectos del estrés en el cuerpo o para su impacto en la susceptibilidad a la contaminación, dice Jane E. Clougherty, profesora adjunta del Departamento de Salud Ambiental y Ocupacional de la Universidad de Pittsburgh: “El estrés es una constelación no específica de efectos fisiológicos, algunos de los cuales pueden incrementar y otros reducir la capacidad de respuesta de las personas a la contaminación, dependiendo del tipo y la dosis de contaminación, de la cronicidad y la intensidad del estrés, de los órganos afectados, así como de los resultados de salud de interés, recursos y otros factores individuales y comunitarios”.

Clougherty explica que existen diferencias entre el estrés agudo y el crónico. En el estrés agudo, que puede durar horas o días, se libera la hormona cortisol y se activa el eje hipotálamo-pituitaria-suprarrenales (HPS), mientras que en el estrés crónico, que dura semanas o años, se alteran la capacidad de respuesta glucocorticoide y las funciones inmune, endocrina y metabólica.⁸ “Existe la hipótesis de que es sobre todo el estrés crónico el que incrementa la susceptibilidad de un individuo a la contaminación”,



Una vez que una respuesta alostática normal (primera gráfica) es iniciada por un factor estresante, se sostiene durante un periodo apropiado y luego cesa. Hay cuatro condiciones anormales (siguientes cuatro gráficas) que pueden dar lugar a una carga alostática: 1) "golpes" repetidos de múltiples factores estresantes, 2) una falta de adaptación (se "desgasta" con el tiempo), 3) una respuesta prolongada al estrés, y 4) una respuesta inadecuada, que puede llevar a la hiperactividad compensatoria de otros sistemas del cuerpo.

Fuente: McEwen (1998)³⁴

señala Clougherty: "Algunos aspectos del estrés agudo, tales como la broncodilatación, pueden ocultar temporalmente una respuesta a la contaminación".

Las complejidades de la interacción no se limitan a esto. "La relación temporal entre el estrés y las exposiciones a la contaminación cuentan, lo mismo que la inten-

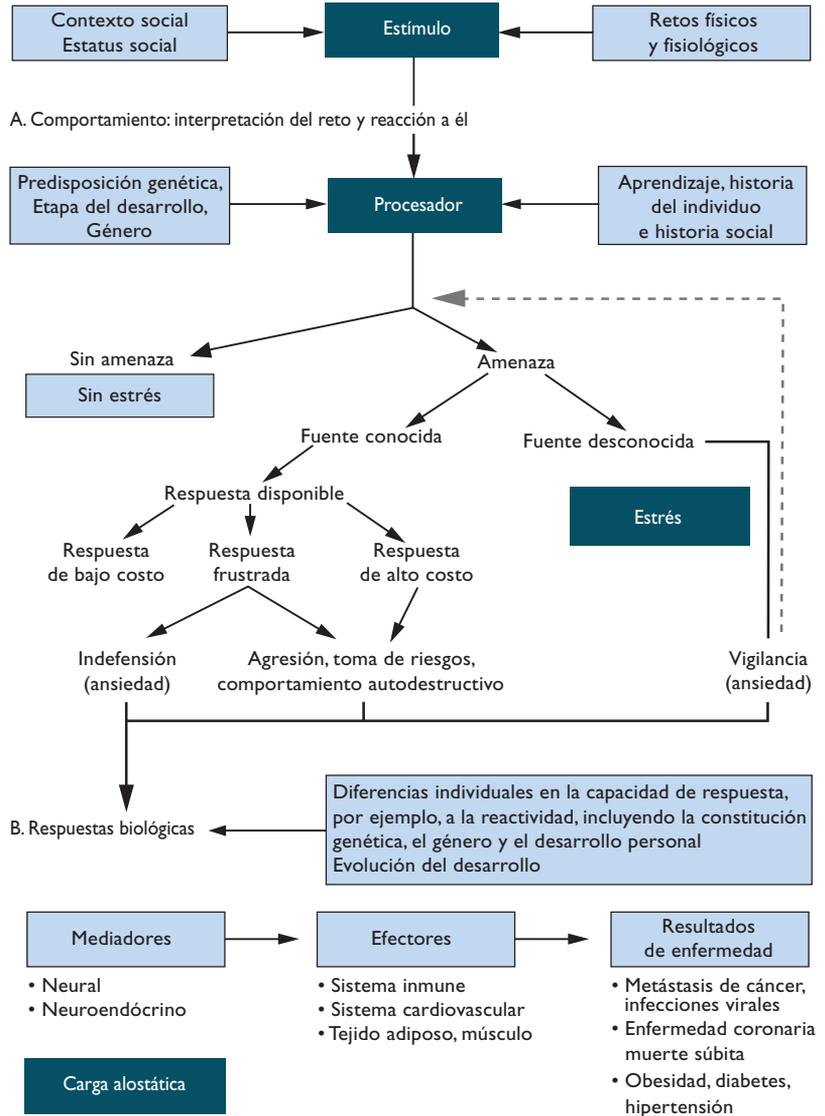
sidad", dice Clougherty. Es decir que en general el estrés tiene que haberse dado antes de la exposición a una sustancia química para que se observe una interacción adversa. Es

más, las interacciones entre el estrés y la contaminación no necesariamente son lineales. Clougherty añade: "Algunas veces lo que importa es la exposición a uno de estos factores; otras, la exposición al otro; en ocasiones importan ambas. A veces cualquiera de ellas es lo suficientemente elevada como para que el sistema se 'sature' y las interacciones dejen de tener impacto".⁹

En 1993 Bruce S. McEwen y Eliot Stellar propusieron el concepto marco biológico llamado "carga alostática" como un modo de visualizar los factores que influyen en la forma en que un individuo interpreta y responde al estrés.¹⁰ La "alostasis" se refiere al estado adaptativo de responder a un reto; la carga alostática es el impacto físico acumulado de esa adaptación. Según lo describió después McEwen, la carga alostática es "el precio que paga el cuerpo por verse forzado a adaptarse a situaciones psicosociales o físicas adversas, y representa la presencia de un exceso de alostasis o el funcionamiento ineficiente de los sistemas de respuesta de la alostasis, los cuales deben encenderse y luego apagarse de nuevo una vez que termina la situación estresante".¹¹ Sin embargo, sigue siendo difícil utilizar el concepto de la carga alostática en disciplinas diferentes, debido a que no existe uniformidad de criterios sobre la importancia relativa de los diversos factores estresantes que deben tomarse en cuenta para calcularla.

Vayamos al laboratorio

En una investigación publicada en junio de 2010, Clougherty y sus colegas reportaron que los efectos respiratorios de la exposición de las ratas a la contaminación atmosférica se exacerbaba con el estrés.¹² El equipo encontró que los indicadores de inflamación sistémica en la sangre se elevaban bajo el estrés crónico y que sólo con la exposición combinada al estrés crónico y a las grandes concen-



El individuo se ve influido por la constitución genética, la etapa de desarrollo biológico, el sexo, los aprendizajes pasados y la historia social 1) al interpretar un estímulo físico o psicológico (por ejemplo, como una amenaza o ausencia de amenaza, como una amenaza conocida o desconocida, o bien, como una amenaza para la cual no hay un mecanismo de afrontamiento disponible) y 2) al responder al estímulo.

Si desconoce la fuente de una amenaza potencial, el individuo permanece en un estado de alerta y vigilancia hasta que puede decidir si la amenaza existe o no existe (flecha punteada). Si conoce la fuente de una amenaza potencial, elige una respuesta, si es que hay una disponible. Las respuestas "de bajo costo" no son estresantes ni perjudiciales para el individuo, mientras que las respuestas "de alto costo" (por ejemplo, el buscar emociones fuertes, correr riesgos o los comportamientos autoabusivos) pueden afectar al individuo física o psicológicamente. Si la respuesta disponible se ve truncada, el individuo puede sentirse indefenso o frustrado, o bien incurrir en la agresión desplazada u otras repuestas de alto costo.

El sistema nervioso parasimpático, el eje hipotálamo-pituitaria-suprarrenales (HPS) y los sistemas cardiovascular, endocrino e inmune lanzan respuestas a las amenazas percibidas. La carga alostática (el desgaste inducido cuando se sostienen estas respuestas a lo largo del tiempo) está siendo vinculada con varios resultados de enfermedad.

Fuente: McEwen y Stellar (1993)¹⁰

En realidad no conocemos la magnitud de esas interacciones entre sustancias químicas. Es mucho más probable que ocurran cuando la sustancia misma actúa directamente sobre los sistemas de estrés.

—Deborah Cory-Slechta,

Escuela de Medicina y Odontología de la Universidad de Rochester

traciones de material particulado en el ambiente las ratas mostraban un patrón de respiración rápida y poco profunda. Se cree que este informe es el primer estudio toxicológico que ilustra el papel del estrés en la ampliación de la respuesta respiratoria de un animal a la contaminación atmosférica por material particulado, dice Clougherty.

Muchos investigadores que se han enfocado en proyectos que examinan el vínculo potencial entre el estrés, la contaminación y los resultados de salud adversos en los seres humanos han estudiado a familias de escasos recursos que viven en los cinturones de pobreza. Cory-Slechta examina los efectos de la exposición al plomo combinada con el estrés sobre la salud, y señala que una hipótesis que ha atraído a los investigadores hacia este campo de estudio sugiere que los niños que viven en comunidades de bajos ingresos en entornos urbanos son aun más vulnerables a ciertas enfermedades debido a los elevados niveles de exposición ambiental a los que se enfrentan (por ejemplo, las esquiras de pintura con base de plomo, el humo del diesel y las emisiones de las plantas industriales cercanas). Los individuos de estas comunidades también tienden a presentar una mayor incidencia de enfermedades, dice Cory-Slechta. “Una hipótesis que circula por ahí es que estas personas también están viviendo en comunidades con mayores niveles de estrés y tienen niveles más altos de hormonas de estrés”, añade.

Esto puede ser cierto particularmente en las poblaciones urbanas que se ven expuestas con relativa

frecuencia al crimen y la violencia callejera.^{13,14} Un artículo de Wright y sus colegas fue el primero que exploró este fenómeno; en él se detallaban cuatro estudios de casos de pacientes pediátricos urbanos con asma que ilustran una asociación entre la exposición de los niños a la violencia y la exacerbación de los síntomas del asma.¹⁵

“Algunas veces no había ningún factor desencadenante de las exacerbaciones del asma como los que solemos ver, por ejemplo en los días en que hay un alto nivel de ozono”, dice Wright, refiriéndose a las historias clínicas de los pacientes descritas en el artículo: “Realmente parecía que era un factor estresante emocional lo que exacerbaba el asma, en este caso, la violencia en la comunidad. Esto se observa a nivel clínico: hay factores emocionales desencadenantes del asma en los niños. Los investigadores lo han visto en otros trastornos que tienen igualmente una base inmunológica, como el colon inflamable o la artritis”. Desde entonces, dice, se han publicado varios estudios que han corroborado estas relaciones anecdóticas.¹⁶⁻¹⁸ Wright y sus colegas también han demostrado que los

niños en edad escolar que crecen en barrios violentos presentan niveles elevados de cortisol.¹⁹

En 2007, Clougherty, Wright y su colega Jonathan Levy, de la Escuela de Salud Pública de Harvard, publicaron un estudio en el que se examinaba la exposición de los niños a la contaminación atmosférica relacionada con el tráfico y la violencia urbana (medida según la frecuencia con la que los padres reportaban que sus hijos eran testigos de incidentes de agresión física, disparos, apuñalamientos o abuso verbal doméstico, o bien oían disparos de revólver). La salud de los niños expuestos a niveles elevados de violencia urbana se veía más fuertemente afectada por los contaminantes atmosféricos relacionados con el tráfico, como lo indicaba la aparición del asma.²⁰ En otro estudio, Edith Chen, coordinadora del Laboratorio de Psicobiología de la Salud de la Universidad de Columbia Británica, y sus colegas demostraron de manera similar una asociación entre los niveles elevados de estrés familiar autoinformados y un efecto más pronunciado de la contaminación atmosférica relacionada con el tráfico sobre los resultados adversos de asma en los adolescentes, incluyendo una mayor producción de indicadores inflamatorios relacionados con este padecimiento.²¹

Otro trabajo pionero que examinó la interacción del estrés y la contaminación atmosférica se basó en datos obtenidos del Estudio de Salud Infantil de la Universidad del

El estrés es una constelación no específica de efectos fisiológicos, algunos de los cuales pueden incrementar y otros reducir la capacidad de respuesta de las personas a la contaminación. Existe la hipótesis de que es sobre todo el estrés crónico el que incrementa la susceptibilidad de un individuo a la contaminación. Algunos aspectos del estrés agudo, tales como la broncodilatación, pueden ocultar temporalmente una respuesta a la contaminación.

—Jane E. Clougherty, Universidad de Pittsburgh

Sur de California (UCS), un estudio longitudinal de la salud respiratoria en niños de 13 comunidades del Sur de California.²² Robert McConnell, subdirector del Centro de Salud Ambiental Infantil de la USC, y sus colegas dieron seguimiento durante tres años a 2 497 niños sin historia de problemas respiratorios. Recolectaron información sobre la exposición a la contaminación relacionada con el tráfico y sobre si los niños habían estado expuestos o no al humo de tabaco *in utero*. Hacia el final de los tres años encontraron que el riesgo de desarrollar asma asociado con la contaminación por el tráfico era considerablemente mayor para los niños cuyos padres reportaron niveles elevados de estrés personal. El estrés y la baja escolaridad de los padres también estuvieron asociados con una respuesta incrementada a la exposición prenatal al humo de tabaco.²³

Sin embargo, los investigadores señalan que el estrés familiar y la ansiedad y el temor que lo acompañan, y que son causa de estrés tóxico en muchos niños, no se limitan a las comunidades de bajos recursos o a un grupo racial en particular. Un estudio seminal realizado en 1998, que vincula la niñez en una familia disfuncional con los problemas de salud en la edad adulta, realizó una encuesta principalmente a adultos blancos de clase media, dice McEwen. De los 8 506 encuestados, un poco más de la mitad (52.1%) eran mujeres; 79.4% eran blancos, y 43% tenían un título universitario.²⁴ Los participantes blancos o asiáticos que se habían graduado de la universidad tendían a haber vivido menos experiencias adversas de diversa índole en la niñez (por ejemplo, abuso físico, abuso sexual, encarcelamiento de un miembro de la familia), pero sería erróneo suponer que estos grupos o cualquier otro son inmunes al estrés tóxico. “Es fácil imaginar que el vivir en el hacinamiento, la pobreza y demás incrementaría la frecuencia

con que los padres se descargan con sus hijos, pero la clase media no está libre (de conflictos familiares)”, dice McEwen.

“Tanto los estudios epidemiológicos como los realizados en animales demuestran que el estrés puede incidir sobre los principales sistemas reguladores del cuerpo, desequilibrándolos”, dice Wright.^{7,25,26} “Esto puede ocurrir en cualquier periodo de la vida, pero si ocurre en una etapa crítica del desarrollo en la que ya de suyo hay cambios rápidos, como el embarazo o la adolescencia, sus efectos podrían ser particularmente medibles y duraderos”.

Un corpus de investigaciones sugiere que la exposición *in utero* al estrés puede contribuir a la programación prenatal de enfermedades en la edad adulta. En un comunicado especial publicado en 2009, McEwen y sus coautores, Jack P. Shonkoff y W. Thomas Boyce, plantearon un proceso en el que el feto ‘lee’ las características clave de su entorno y se prepara para adaptarse a un mundo exterior cuyos niveles de seguridad, suficiencia y peligro pueden variar drásticamente”. El feto en desarrollo absorbe las experiencias de su madre, y si la madre libera con frecuencia hormonas de estrés, éstas preparan al feto para una vida fuera del útero en la que probablemente habrá niveles elevados de estrés. Los sistemas del bebé “retienen la programación inicial y colocan su sistema de respuesta al estrés en un estado exacerbado de irritabilidad y alerta”, escribieron: “En tales circunstancias, los beneficios de la supervivencia a corto plazo pueden tener un alto costo en salud a largo plazo”.²⁷

Otros investigadores han llegado a lo mismo. Una investigación publicada en 1998 utilizó mediciones pareadas de cortisol de la madre y el feto para demostrar que existe una relación lineal entre las concentraciones maternas y las fetales.²⁸ Un estudio realizado al año siguiente sugiere que

la elevación prolongada de los niveles de cortisol en la madre pueden afectar negativamente el crecimiento del cerebro del feto.²⁹ Y una revisión de 2005 examinó la evidencia de que la exposición *in utero* al exceso de cortisol puede trastornar el desarrollo temprano del cerebro al interferir con el desarrollo de las neuronas y con la maduración de las sinapsis en algunas regiones del cerebro.³⁰

Y ahora ¿hacia dónde ir?

Este año la Agencia de Protección al Ambiente (EPA, por sus siglas en inglés) impulsó a los investigadores que luchan por definir las interacciones entre el estrés y la exposición a contaminantes. En enero de 2011 la agencia otorgó siete becas de investigación del programa Ciencia para el Logro de Resultados (STAR, por sus siglas en inglés)³¹ por un total de 7 millones de dólares para trabajar con nuevos enfoques que permitan profundizar la comprensión del modo en que el estrés modifica las exposiciones ambientales.³² Al anunciar las becas, Paul Anastas, administrador adjunto de la Oficina de Investigación y Desarrollo de EPA, subrayó que los beneficiarios están conscientes de las preocupaciones planteadas por los defensores de la justicia ambiental y comunitaria, entre los que se incluye el hecho de que las comunidades urbanas pobres no pueden participar en el proceso de gestión de permisos para instalaciones industriales en su barrio, el hacinamiento, los conflictos familiares y la violencia en la comunidad. Los defensores de la justicia ambiental añaden que las normas y regulaciones del gobierno no consideran que estos problemas constituyan una carga desproporcionada y por ende no protegen del todo la salud de los residentes de esas zonas.

Las becas STAR fueron otorgadas a investigadores que trabajan sobre nuevas técnicas y metodologías analíticas que habrán de facilitar en

el futuro la realización de estudios de los riesgos acumulados y la comparación de los resultados. Los equipos profundizarán en los aspectos tanto sociales como ambientales para evaluar los efectos acumulados de los factores estresantes químicos y no químicos, así como los riesgos acumulados en las poblaciones urbanas y en las comunidades de bajos ingresos cerca de un sitio superfund, los efectos combinados de los metales y el estrés sobre el funcionamiento del sistema nervioso central, las disparidades en los riesgos de los contaminantes atmosféricos y los efectos del estrés y los contaminantes derivados del tráfico sobre el asma infantil.

Carolyn Raffensperger, directora ejecutiva de la Red de Ciencias y Salud Ambiental, agrupación sin fines de lucro, dice que su grupo está convocando a un Grupo de Trabajo sobre Impactos Acumulados, que opera a nivel nacional, a promover la investigación y la conciencia política sobre los impactos acumulados.³³ El grupo incluye a académicos, a dependencias reguladoras estatales y nacionales (incluyendo a los funcionarios de EPA que están administrando las becas STAR), y a organismos no lucrativos. Raffensperger señala que el grupo de trabajo concentrará sus esfuerzos en los aspectos legales de las regulaciones y políticas que en la actualidad no toman en cuenta los riesgos de la contaminación múltiple. "El problema con la investigación y la ley es que tenemos un enfoque que considera las exposiciones a las sustancias químicas y a las plantas (industriales) de una en una", dice: "Casi nunca basamos nuestras decisiones sobre políticas en la totalidad de las exposiciones que ocurren en el entorno de una persona".

Catherine M. Cooney, escritora científica radicada en Washington, DC, ha publicado artículos en *Environmental Science & Technology* y en *Chemical Watch*.

Referencias y notas

1. Levy JI. Is epidemiology the key to cumulative risk assessment? *Risk Anal* 2008;28(6):1507-1513. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1539-6924.2008.01121.x>.
2. Rosner F. Moses Maimonides' *Treatise on Asthma*. *Thorax* 1981;36:245-251. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1136/thx.36.4.245>.
3. Toxic Stress Response: The Facts [website]. Cambridge, MA: Centro de Desarrollo Infantil, Universidad Harvard 2011. Disponible en: <http://tinyurl.com/3nzcqna> [consultado 13 sept. 2011].
4. Meaney MJ, Szyf M. Maternal care as a model for experience-dependent chromatin plasticity? *Trends Neurosci* 2005;28(9):456-463. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tins.2005.07.006>.
5. Francis DD, Meaney MJ. Maternal care and the development of stress responses. *Curr Opin Neurobiol* 1999;9(1):128-134. PMID: 10072372.
6. Miller GE, et al. Chronic psychological stress and the regulation of pro-inflammatory cytokines: a glucocorticoid-resistance model. *Health Psychol* 2002;21(6):531-541. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1037/0278-6133.21.6.531>.
7. Wright RJ. Moving towards making social toxins mainstream in children's environmental health. *Curr Opin Pediatr* 2009;21(2):222-229. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/MOP.0b013e3283292629>.
8. Clougherty JE, Kubzansky LD. A framework for examining social stress and susceptibility to air pollution in respiratory health. *Environ Health Perspect* 2009;117(9):1351-1358. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1289/ehp.0900612>.
9. Clougherty JE, et al. A longitudinal analysis of the efficacy of environmental interventions on asthma-related quality of life and symptoms among children in urban public housing. *J Asthma* 2006;43(5):335-343. PMID: 16801137.
10. McEwen BS, Stellar E. Stress and the individual. Mechanisms leading to disease. *Arch Intern Med* 1993;153(19):2093-2101. PMID: 8379800.
11. McEwen BS. Sex, stress and the hippocampus: allostasis, allostatic load, and the aging process. *Neurobiol Aging* 2002;23(5):921-939. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S0197-4580\(02\)00027-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0197-4580(02)00027-1).
12. Clougherty JE, et al. Chronic social stress and susceptibility to concentrated ambient fine particles in rats. *Environ Health Perspect* 2010;118(6):769-775. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1289/ehp.0901631>.
13. Wright RJ. Health effects of socially toxic neighborhoods: the violence and urban asthma paradigm. *Clin Chest Med* 2006;27(3):413-421. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccm.2006.04.003>.
14. Lederbogen F, et al. City living and urban upbringing affect neural social stress processing in humans. *Nature* 2011;474(7352):498-502. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/nature10190>.
15. Wright RJ, Steinbach SF. Violence: an unrecognized environmental exposure that may contribute to greater asthma morbidity in high risk inner-city populations. *Environ Health Perspect* 2001;109(10):1085-1089. PMID: 11675274.
16. Sternthal MJ, et al. Community violence and urban childhood asthma: a multilevel analysis. *Eur Respir J* 2010;36(6):1400-1409. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00003010>.
17. Gupta RS, et al. The association between community crime and childhood asthma prevalence in Chicago. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;104(4):299-306. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.anaai.2009.11.047>.
18. Swahn MH, Bossarte RM. The associations between victimization, feeling unsafe, and asthma episodes among US high-school students. *Am J Public Health* 2006;96(5):802-804. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2105/AJPH.2005.066514>.
19. Suglia SF, et al. Posttraumatic stress symptoms related to community violence and children's diurnal cortisol response in an urban community-dwelling sample. *Int J Behav Med* 2010;17(1):43-50. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s12529-009-9044-6>.
20. Clougherty JE, et al. Synergistic effects of traffic-related air pollution and exposure to violence on urban asthma etiology. *Environ Health Perspect* 2007;115(8):1140-1146. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1289/ehp.9863>.
21. Chen E, et al. Chronic traffic-related air pollution and stress interact to predict biologic and clinical outcomes in asthma. *Environ Health Perspect* 2008;116(7):970-975. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1289/ehp.11076>.
22. Shankardass K, et al. Parental stress increases the effect of traffic-related air pollution on childhood asthma incidence. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009;106(30):12406-12411. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.0812910106>.
23. Wright RJ. Psychologic stress and asthma: Wright's response. *Environ Health Perspect* 2002;110(5):A231. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1289/ehp.110-a231>.
24. Felitti VJ, et al. Relationship of childhood abuse and household dysfunction to many of the leading causes of death in adults: the Adverse Childhood Experiences (ACE) Study. *Am J Prev Med* 1998;14(4):245-258. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S0749-3797\(98\)00017-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0749-3797(98)00017-8).
25. Fowden AL, et al. Intrauterine programming of physiological systems: causes and consequences. *Physiol* 2006;21(1):29-37. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1152/physiol.00050.2005>.
26. Welberg LAM, Seckl JR. Prenatal stress, glucocorticoids and the programming of the brain. *J Neuroendocrinol* 2001;13(2):113-128.

Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2826.2001.00601.x>.

27. Shonkoff JP, et al. Neuroscience, molecular biology, and the childhood roots of health disparities. *JAMA* 2009;301(21):2252-2259.

Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2009.754>.

28. Gitau R, et al. Fetal exposure to maternal cortisol. *Lancet* 1998;352(9129):707-708.

Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)60824-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(05)60824-0).

29. Sandman CA. Maternal corticotropin-releasing hormone and habituation in the human fetus. *Develop Psychobiol* 1999;34(3):163-173.

Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/>

(SICI)1098-2302(199904)34:3<163::AID-DEVI>3.0.CO;2-9.

30. Van den Bergh BR, Mulder EJ, Mennes M, Glover V. Antenatal maternal anxiety and stress and the neurobehavioural development of the fetus and child: links and possible mechanisms: a review. *Neurosci Biobehav Rev* 2005;29(2):237-258. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neubiorev.2004.10.007>.

31. El programa STAR de la EPA brinda apoyo a las ciencias de la salud humana, ecología, economía e ingeniería mediante becas para financiar investigaciones innovadoras.

32. EPA. EPA Awards \$7 Million to Study Effects of Pollution Exposures and Social Stressors on

Communities. Research grants aim to gather comprehensive community wide data on human health impacts [press release]. Washington, DC:U.S. Environmental Protection Agency (11 Jan 2011). [Consultado 13 sept. 2011]. Disponible en: <http://tinyurl.com/4xjhy55>.

33. Cumulative Impacts Project [website]. Science & Environmental Health Network, Collaborative on Health and the Environment (updated 13 Sep 2011). [Consultado 13 sept. 2011] Disponible en: <http://tinyurl.com/65v9gkk..>

34. McEwen BS. Protective and damaging effects of stress mediators. *New Engl J Med* 1998;338(3):171-179. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM1998011533803>