

# Características fisicoquímicas de los gases y partículas contaminantes del aire. Su impacto en el asma

Jorge Mario Sánchez Caraballo\*

## RESUMEN

El asma es una enfermedad multifactorial caracterizada por un proceso inflamatorio que afecta las vías respiratorias. El incremento epidemiológico que ha tenido en los últimos años parece deberse principalmente a factores ambientales. El aumento en las concentraciones de los contaminantes atmosféricos, secundario a la liberación de gases y pequeñas partículas producidos a partir de la combustión de derivados del petróleo, el humo del cigarrillo y otras fuentes antropogénicas, parece tener una fuerte asociación con el aumento de las enfermedades alérgicas, bien sea como disparadores de las exacerbaciones asmáticas o como posibles mediadores importantes en el inicio del asma y la rinitis y en la sensibilización con aeroalergenos. En este artículo se presenta una revisión de las principales características de los gases y partículas que han sido considerados factores de riesgo para el desarrollo del asma.

## PALABRAS CLAVE

*Alergia; Alérgeno; Asma; Contaminación; Estrés oxidativo; Inflamación; Rinitis*

## SUMMARY

### **Physicochemical characteristics of gaseous and particulate air pollutants. Their impact on asthma**

Asthma is a multifactorial disease characterized by an inflammatory process that affects the airways. Its epidemiological increase in recent years seems to be mainly due to environmental

---

\* Médico, Magíster en Inmunología, Alergólogo Clínico. Asistente de Investigación del Instituto de Investigaciones Inmunológicas, Universidad de Cartagena. Asistente de Investigación del Grupo de Alergología Clínica y Experimental, Universidad de Antioquia. Socio de la Fundación Para el Desarrollo de las Ciencias Médicas y Biológicas. Cartagena Colombia.

Correspondencia: jotamsc@yahoo.com

Recibido: noviembre 25 de 2011

Aceptado: marzo 23 de 2012

factors. Increase in the concentration of air pollutants, secondary to the release of gases and small particles produced by the combustion of petroleum products, cigarette smoke and other anthropogenic sources, seems to have a strong association with the increase of allergic diseases both as triggers of asthma exacerbations, and as possible mediators in the onset of asthma and rhinitis, and in the sensitization to aeroallergens. In this article a review is presented on the main characteristics of gases and particles that have been considered risk factors for the development of asthma.

## KEY WORDS

*Air Pollutants; Allergy; Allergen; Asthma; Inflammation; Oxidative Stress; Rhinitis*

## INTRODUCCIÓN

Múltiples estudios epidemiológicos han mostrado una asociación entre la exposición a gases y partículas y la exacerbación de los síntomas de pacientes con enfermedades respiratorias como asma y rinitis (1-4). También se ha observado que en poblaciones con altas concentraciones de gases como el ozono ( $O_3$ ) o el dióxido de carbono ( $CO_2$ ) es mayor la incidencia de asma, lo que sugiere que los contaminantes aéreos intervienen en la exacerbación de los síntomas pero también favorecen el desarrollo de la enfermedad (5,6). Diariamente los seres humanos estamos expuestos a estas sustancias, muchas de ellas necesarias para procesos biológicos de nuestro cuerpo; sin embargo, la exposición a concentraciones altas tiene un efecto dañino especialmente en el sistema respiratorio, por lo que en muchos países se han establecido centros que monitorizan estos contaminantes y determinan qué concentraciones son *tolerables*; sin embargo, las personas con enfermedades respiratorias crónicas como el asma pueden presentar síntomas incluso con concentraciones menores que las recomendadas.

A partir de la revolución industrial hubo un crecimiento alarmante, en especial en las ciudades, de las fuentes productoras de gases y partículas como son las fábricas y los automóviles, por lo que no es de extrañar que en los países en vías de desarrollo,

como son la mayoría de los latinoamericanos, incluyendo Colombia, la incidencia de asma sea alta en comparación con los países desarrollados (7-14). El humo del cigarrillo es otra fuente importante de sustancias irritativas que favorecen los síntomas respiratorios. Tanto el vivir en zonas de alto tráfico vehicular como la exposición al humo del cigarrillo, ya sea directamente o de forma pasiva, favorece la sensibilización a los alérgenos inhalados y, en consecuencia, la probabilidad de desarrollar asma y rinitis alérgica (15). La exposición durante las etapas fetal y neonatal también se ha asociado con una mayor incidencia de asma en la edad adulta (16-18).

Para facilitar el estudio de los contaminantes atmosféricos, se han propuesto muchas clasificaciones según su transformación, su composición o la fuente que los produce (tabla 1). La concentración a la que estos contaminantes dejan de ser inocuos y pasan a ser nocivos varía de acuerdo con la sustancia, la duración de la exposición, el patrón de exposición, la cercanía de la población a las fuentes productoras de los contaminantes y muchos otros factores, por lo que se hace necesario conocer más a fondo sus características y las fuentes que las producen para poder organizar políticas adecuadas de salud que permitan controlar su producción y, por ende, disminuir los efectos nocivos que pueden tener en las personas predispuestas a desarrollar síntomas respiratorios como son los individuos con asma y atopía. A continuación se describen los principales gases y partículas que han sido asociados con el desarrollo de asma enfocándose en sus características fisicoquímicas y en cómo pueden favorecer el desarrollo de enfermedades respiratorias alérgicas como asma y rinitis.

## Compuestos orgánicos volátiles (VOC)

Los VOC son un grupo de compuestos reconocidos por su efecto tóxico en el ser humano que resultan en su mayoría de fuentes antropogénicas como son los vehículos, las industrias y el humo del cigarrillo. Algunos de estos compuestos son muy comunes en el aire de las ciudades por lo que también se llaman *tóxicos del aire urbano* (TAU). Pocas ciudades monitorizan regularmente las concentraciones de estas sustancias por lo que la mayoría de los trabajos para evaluar su toxicidad se hacen en poblaciones

expuestas frecuentemente por causas ocupacionales (19,20). Estos productos también pueden ser liberados en el ambiente a partir de fuentes intradomiciliarias como los productos de aseo: detergentes, ambientadores, jabones, etc. Un creciente número de estudios epidemiológicos muestra que las personas expuestas a estas sustancias tienen mayor riesgo de desarrollar asma, rinitis y otras enfermedades respiratorias (21-25). Un estudio realizado por Bello y colaboradores muestra que concentraciones altas de VOC pueden permanecer varias horas en las casas aseadas con detergentes (26) y favorecen el desarrollo de síntomas respiratorios en las personas que trabajan utilizando estos productos para el aseo y en los niños que llegan del colegio varias horas después del aseo del domicilio (27-29).

Debido a que el interés por estas sustancias y su impacto en las vías respiratorias es relativamente reciente, hacen falta estudios que permitan comprender mejor sus efectos; sin embargo, los

**Tabla 1. Clasificaciones de los contaminantes aéreos**

<b>Origen</b>	<i>Primarios</i>	Contaminantes emitidos directamente a la atmósfera: SO <sub>2</sub> , algunas especies de NOx, CO y PMx
	<i>Secundarios</i>	Contaminantes que se forman en el aire como resultado de reacciones químicas entre otros contaminantes: ozono, NOx y algunas partículas
<b>Fuente</b>	<i>Intradomiciliarias</i>	Cocinar, material de las casas, humo del cigarrillo, productos de consumo, productos de aseo
	<i>Extradomiciliarias</i>	Industrias, automóviles, naturaleza
<b>Tipo</b>	<i>Gases</i>	SO <sub>2</sub> , NOx, ozono, CO, CO <sub>2</sub> , VOC
	<i>Partículas</i>	Partículas gruesas (PM <sub>10</sub> ), finas (PM <sub>2,5</sub> ) y ultrafinas (PM <sub>0,1</sub> )

VOC (*volatile organic compounds*): componentes orgánicos volátiles; PM (*particulate matter*): material particulado; PMx (*very fine particulates*): partículas volátiles; NOx: óxidos de nitrógeno

VOC contienen muchas sustancias irritativas como acetaldehído, acroleína, propionaldehído, benceno, óxido de etileno, formaldehído, hidracina y metales como cromo, manganeso y níquel, que son irritantes que favorecen la hiperreactividad bronquial (30,31). Además, algunas de estas sustancias como la acroleína, tienen un efecto alquilante sobre el ADN que lleva a la apoptosis del epitelio bronquial (32,33). Los VOC se pueden encontrar solos o adheridos a la superficie de partículas suspendidas en el aire (34) por lo que tienen un acceso fácil a las vías aéreas inferiores y, debido a su estabilidad y bajo peso, pueden precipitarse a los suelos y volver a elevarse con las brisas haciendo que su permanencia en el ambiente y la consecuente exposición de los seres humanos sea intermitente pero prolongada.

### Partículas volátiles (PMx)

Las PMx (por la sigla en inglés de *particulate matter*) son partículas finas que pueden permanecer suspendidas en el aire; provienen de fuentes naturales (volcanes, incendios forestales, polinización, aerosol marino) o de fuentes creadas por el hombre (combustibles derivados de fósiles, industrias, canteras). Se conoce como *partículas volátiles pequeñas* a las que tienen un tamaño menor de 10 μm y su importancia radica en que pueden quedar suspendidas en el aire por largo tiempo y alcanzar fácilmente las vías aéreas inferiores. Se dividen en tres grupos según su tamaño: partículas gruesas (PM<sub>10</sub>), partículas finas (PM<sub>2,5</sub>) y partículas ultrafinas (PM<sub>0,1</sub>) (35). Las partículas PM<sub>2,5</sub> y PM<sub>0,1</sub> entran fácilmente al espacio alveolar y permanecen allí más tiempo que las de mayor tamaño; además, son internalizadas por las células alveolares, las células dendríticas y los macrófagos lo que induce la producción de citocinas proinflamatorias y la migración de macrófagos, eosinófilos y neutrófilos al tejido alveolar; al mismo tiempo, su presencia en el tracto respiratorio es irritante por lo que favorecen la secreción de moco y las exacerbaciones del asma (36).

La composición química de las PMx es variada y depende de la fuente productora. El carbono elemental que forma su núcleo resulta de la combustión incompleta de derivados fósiles (gasolina, diésel, petróleo), madera o biomasa. En este núcleo de carbono se pueden adherir por fuerzas electrostáticas

minerales, VOC, alérgenos y otras moléculas de carbono haciendo conglomerados (37). Debido a esta capacidad de adherirse a múltiples sustancias irritativas y a su unión con alérgenos, las PMx actúan como elementos transportadores y adyuvantes de la inflamación en el tracto respiratorio superior e inferior; aunque la respuesta inflamatoria puede ser Th1, se ha demostrado que las PMx pueden favorecer la producción de anticuerpos IgE policlonales lo que aumenta el riesgo de sensibilizaciones y el de desarrollar asma alérgica. Además, cuando la exposición a las PMx ocurre junto con un alérgeno, la producción de IgE aumenta 50 veces más que la que se produciría con el alérgeno solo (37-40). Varios estudios epidemiológicos han mostrado que durante los primeros años de vida el residir en ciudades o zonas con altas concentraciones de partículas favorece el desarrollo de asma (41); también se ha observado que los pacientes con asma son más susceptibles a las elevaciones en los niveles de estas partículas que se asocian con un aumento de las consultas a las salas de emergencia por exacerbaciones de los síntomas respiratorios (42). Algunos estudios realizados en Bogotá, Santa Marta, Cali y Medellín (Colombia) muestran que los niveles de partículas en la mayoría de los sectores de estas ciudades son elevados y sobrepasan lo recomendado por la norma nacional (43-47) y, similar a lo reportado en estudios internacionales, un estudio en Bucaramanga asoció con síntomas respiratorios la presencia de altos niveles de  $PM_{10}$  y la exposición a granos de polen y cuerpos completos de cucarachas, resaltando la importante asociación entre la exposición a contaminantes y fuentes alérgicas y el desarrollo de asma y rinitis (48).

### **Óxidos de nitrógeno (NOx)**

Entre los compuestos que contienen nitrógeno, el dióxido ( $NO_2$ ) es el contaminante ambiental más reconocido por sus efectos tóxicos cuando la exposición es crónica aun en concentraciones no muy altas; sin embargo, otros compuestos que contienen nitrógeno pueden ser igualmente dañinos para la salud: el amoníaco ( $NH_3$ ), el amonio ( $NH_4$ ), el óxido nítrico ( $N_2O$ ), el óxido de nitrógeno (NO), el ácido nitroso ( $HNO_2$ ), el ácido nítrico ( $HNO_3$ ) y muchos otros (49). La mayoría de los estudios epidemiológicos asocian el  $NO_2$  con un mayor

número de crisis de asma (50-52); sin embargo, otros trabajos no encuentran esta asociación (53,54). Esta aparente contradicción en los resultados depende del diseño metodológico de los estudios y de la compleja relación que existe entre los factores del ambiente y las características de las personas estudiadas porque variaciones genéticas que intervienen en los procesos de óxido-reducción, por ejemplo, la familia de la glutatión S transferasa, pueden favorecer o proteger contra el desarrollo de síntomas respiratorios inducidos por los contaminantes incluyendo los NOx. Se ha encontrado que en algunas poblaciones de Estados Unidos, México y otros países existe una alta proporción de polimorfismos en los genes de estas proteínas, que disminuyen su acción biológica y favorecen un efecto inflamatorio de resolución más lenta ante exposiciones a NOx (55-58). Aparte de sus efectos directos, el  $NO_2$  por reacciones fotoquímicas puede dar como resultado la formación de ozono, que es un reconocido oxidante que se describirá más adelante en esta revisión. Algunos estudios demuestran que la inhalación de  $NO_2$  junto con altas cantidades de superóxido puede producir peroxinitrito un radical oxidante muy potente (59). El  $NO_2$  además, puede favorecer el aumento de neutrófilos y citocinas proinflamatorias del perfil Th2 como la IL-5, IL-8, IL-13 que favorecerían un estado *proalérgico* (60-64).

Al igual que la mayoría de los contaminantes las principales fuentes de NOx son la combustión de derivados del petróleo, el humo del cigarrillo y de otros combustibles caseros como el gas natural (65,66). Por su reconocido papel como detonante del asma, los NOx son monitorizados en la mayoría de las ciudades de los países desarrollados y se han implementado, con resultados promisorios, medidas globales que buscan reducir su producción ([www.epa.gov](http://www.epa.gov)).

### **Ozono ( $O_3$ )**

El ozono es una molécula compuesta de tres átomos de oxígeno ( $O_3$ ) que es mucho menos estable que el dióxígeno ( $O_2$ ) y por eso libera con mayor facilidad un átomo que puede actuar como radical libre o como sustrato para otros oxidantes más potentes. Su producción está muy relacionada con los niveles de NO y  $NO_2$  pues se forma a partir de ellos por reacciones fotoquímicas reversibles. El ozono en la

estratosfera evita el paso de la luz ultravioleta pues actúa como una barrera que impide la entrada directa de los rayos provenientes del sol. Por otro lado, en la troposfera, el aumento del ozono por disociación fotoquímica del dióxido de nitrógeno puede tener efectos adversos en las vías respiratorias humanas (67), debido a que entra en contacto con otros elementos presentes en la troposfera, como los hidrocarburos, produciendo la liberación de grupos OH, aldehídos y otros componentes con efecto irritativo en las vías respiratorias (68); también se ha descrito que la exposición al ozono produce un incremento en la respuesta nasal o bronquial a los aeroalérgenos con aumento en la secreción de moco y broncoconstricción (69). Varios estudios epidemiológicos han mostrado una fuerte relación entre los síntomas de hiperreactividad bronquial en pacientes con asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y los aumentos bruscos del ozono incluso por períodos cortos, lo que resalta la susceptibilidad de las personas con enfermedades respiratorias crónicas a los contaminantes ambientales (70-72).

El ozono es necesario para el desarrollo de la vida en la tierra y es un elemento indispensable en el crecimiento de las plantas, por lo que diferentes concentraciones de este gas pueden tener distintos efectos en la flora. Recientemente, Kim y colaboradores observaron que la exposición de los niños a concentraciones altas de ozono favorece las crisis asmáticas, el desarrollo de rinitis y la sensibilización a diferentes granos de polen (73). Además de sus efectos irritantes, el ozono induce cambios directos en la morfología de las plantas y de los granos de polen. Se ha demostrado en cultivos de avena, centeno y en granos de polen que la exposición a concentraciones elevadas de ozono en la fase de crecimiento de las plantas, resulta en un aumento de las proteínas con capacidad alérgica (74,75). Resultados similares se han encontrado con la exposición a NO<sub>x</sub> y SO<sub>2</sub> (76). Este efecto proalérgico parece variar dependiendo de la flora expuesta ya que otros estudios demuestran que la exposición de la grama común a concentraciones altas de O<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub> y SO<sub>2</sub> disminuye la alérgenicidad de sus proteínas (77).

Estos resultados muestran la compleja relación biológica que tienen el ozono y otros gases con la salud de las personas no solo afectando directamente

el tracto respiratorio, sino también modificando el ambiente.

## **Óxidos de azufre (SO<sub>x</sub>)**

Entre los óxidos de azufre los de mayor importancia por su efecto en la salud son el dióxido (SO<sub>2</sub>) y las partículas de sulfatos ácidos; ambos se producen principalmente a partir de combustibles fósiles como el diésel y llevan a muchos problemas de salud tanto respiratorios como de otros sistemas del cuerpo humano (78-80). Su alta solubilidad en medios acuosos les permite pasar fácilmente a través de la mucosa de las vías aéreas superiores e inferiores induciendo broncoconstricción incluso durante exposiciones cortas y en bajas concentraciones, especialmente en la población infantil (50,81). Debido a que la exposición de los seres humanos a estas sustancias resulta casi de manera exclusiva de los combustibles fósiles utilizados en los vehículos automotores, en los Estados Unidos y Europa se han implementado medidas de control para que estos combustibles sean más *limpios* lo que ha resultado en una disminución notable en la concentración de estas sustancias. Estas medidas también vienen siendo adoptadas aunque lentamente en los países latinoamericanos con resultados alentadores en cuanto a la reducción de las exacerbaciones de asma (82).

## **Monóxido de carbono (CO) y dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>)**

El CO y el CO<sub>2</sub> son dos compuestos indispensables para el desarrollo de la vida en la tierra. Los producen todos los seres vivos: plantas, animales, seres humanos, hongos, etc., y también se originan por eventos naturales como las erupciones volcánicas. En la medida en que ha avanzado globalmente la industrialización, la emisión de estos gases ha aumentado exponencialmente. Muchos países monitorizan constantemente las concentraciones de CO y CO<sub>2</sub>, lo que ha permitido observar cómo los niveles elevados de estos gases están asociados a una mayor incidencia de asma y otras enfermedades respiratorias o alérgicas (81).

Las células utilizan el CO y el CO<sub>2</sub> para diferentes procesos que contribuyen a regular la respuesta inflamatoria del cuerpo. Una persona exhala en la

respiración aproximadamente 4,5% de dióxido de carbono por volumen espirado; sin embargo, estudios epidemiológicos muestran que la exposición a CO y CO<sub>2</sub> puede ser nociva incluso en concentraciones no muy altas: la inhalación de CO en concentraciones mayores del 5% puede resultar peligrosa e incluso mortal si es por tiempo prolongado (81,83). Esto posiblemente se deba a la alta labilidad de estos dos gases, especialmente la del CO, que permite la formación en el ambiente de compuestos como aldehídos, metanol, grupos peroxi, NO y NO<sub>2</sub>. Los pacientes con asma pueden presentar síntomas respiratorios incluso con concentraciones tolerables por el resto de las personas; se ha observado que el CO puede disminuir significativamente la capacidad pulmonar lo que lleva a exacerbaciones más graves e hiperreactividad bronquial en los pacientes asmáticos (84); también se ha demostrado que, similar a lo que ocurre con el ozono, altas concentraciones de CO<sub>2</sub> pueden incrementar la fotosíntesis y la mayor liberación de granos de polen, favoreciendo la exposición a estos alérgenos y agravando los síntomas en los individuos con asma o rinitis alérgicas (85).

## CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS FUTURAS

La contaminación atmosférica es el resultado de una mezcla compleja de sustancias que aquí se han descrito por separado, pero cuyos efectos suelen ser sinérgicos; se ha reportado que sujetos asmáticos luego de una exposición por solo 30 minutos a NO<sub>2</sub> en concentraciones moderadas reaccionan con una mayor secreción de moco e hiperreactividad bronquial ante una posterior exposición a SO<sub>2</sub> (59,65).

Se han implementado muchas medidas para reducir la exposición a estas sustancias: algunos filtros y extractores de aire que se pueden instalar en las casas o edificios han demostrado ser efectivos para reducir los niveles de contaminantes provenientes del humo de los automóviles y del cigarrillo (86,87). Sin embargo, estas medidas distan mucho de ser la solución ya que solo reducen parcialmente la exposición intradomiciliaria y no la extradomiciliaria, sin mencionar los costos económicos que esto implica para las personas, la dificultad de acceso a estos recursos para la mayoría de la población y el impacto ambiental.

Para una solución real, es necesario reducir los niveles de producción de los contaminantes; en Estados Unidos se calcula que los vehículos que utilizan combustible diésel aportan el 58% de las partículas que se encuentran en el aire, aunque solo representen el 2% de todos los vehículos en dicho país (18,30,88). Los automóviles son también la principal fuente de ozono ya que es generado por reacciones fotoquímicas de óxidos nitrogenados y otros componentes volátiles liberados por estos vehículos. En los últimos años ha habido grandes avances en los países industrializados en la instauración de medidas de control para regular las emisiones de combustibles derivados del petróleo en los vehículos de motor, fábricas y maquinarias pesadas, promoviendo la producción de combustibles más *limpios*; también la Organización Mundial de la Salud y otras instituciones han adelantado campañas mundiales para reducir el consumo de cigarrillo. En las ciudades latinoamericanas que han emprendido esta tarea como son Ciudad de México, Santiago de Chile y Sao Paulo, en Brasil, se ha observado una importante reducción en las consultas a las salas de emergencias de los hospitales por exacerbaciones de asma, lo que lleva a una mejor calidad de vida de las personas y reduce los costos económicos de las instituciones públicas (82).

Los contaminantes del aire no son alérgenos y por ende no pueden producir *alergia*; sin embargo, los pacientes asmáticos, 80% de los cuales son alérgicos (89), son más vulnerables a estas sustancias que la población general, y presentan síntomas respiratorios cuando se exponen a concentraciones que son normalmente toleradas por el resto de las personas. Este punto se debe tener en cuenta para evaluar si los niveles de estas sustancias actualmente considerados como *tolerables* son realmente adecuados para toda la población.

En Colombia, algunas ciudades como Medellín, Cali, Bogotá y Bucaramanga cuentan actualmente con redes de monitorización de los principales gases que afectan la salud pública, lo que permite tener una visión de este problema en nuestro país; sin embargo, hacen falta proyectos y campañas para que los resultados obtenidos en estas redes no se queden en el papel y se puedan iniciar medidas que resulten en una reducción de estas sustancias.



## PUNTOS CLAVE

- La contaminación del aire es un importante factor de riesgo para el desarrollo de asma y la exacerbación de síntomas respiratorios.
- Los contaminantes pueden exacerbar la respuesta inflamatoria y favorecer la sensibilización alérgica.
- Los pacientes asmáticos son más susceptibles que el resto de la población a presentar síntomas respiratorios, por lo que es necesaria la instauración de medidas de control efectivas que permitan reducir la producción de estas sustancias.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ait-Khaled N, Pearce N, Anderson HR, Ellwood P, Montefort S, Shah J. Global map of the prevalence of symptoms of rhinoconjunctivitis in children: The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Three. *Allergy*. 2009 Jan;64(1):123–48.
2. Anandan C, Nurmatov U, van Schayck OCP, Sheikh A. Is the prevalence of asthma declining? Systematic review of epidemiological studies. *Allergy*. 2010 Feb;65(2):152–67.
3. Anderson SE, Wells JR, Fedorowicz A, Butterworth LF, Meade BJ, Munson AE. Evaluation of the contact and respiratory sensitization potential of volatile organic compounds generated by simulated indoor air chemistry. *Toxicol Sci*. 2007 Jun;97(2):355–63.
4. Arnedo-Pena A, García-Marcos L, Carvajal Urueña I, Busquets Monge R, Morales Suárez-Varela M, Miner Canflanca I, et al. [Air pollution and recent symptoms of asthma, allergic rhinitis, and atopic eczema in schoolchildren aged between 6 and 7 years]. *Arch Bronconeumol*. 2009 May;45(5):224–9.
5. Asher MI, Montefort S, Björkstén B, Lai CKW, Strachan DP, Weiland SK, et al. 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*. 2006 Aug 26;368(9537):733–43.
6. Ayyagari VN, Januszkiewicz A, Nath J. Effects of nitrogen dioxide on the expression of intercellular adhesion molecule-1, neutrophil adhesion, and cytotoxicity: studies in human bronchial epithelial cells. *Inhal Toxicol*. 2007 Feb;19(2):181–94.
7. Ayyagari VN, Januszkiewicz A, Nath J. Pro-inflammatory responses of human bronchial epithelial cells to acute nitrogen dioxide exposure. *Toxicology*. 2004 Apr 15;197(2):149–64.
8. Babin SM, Burkom HS, Holtry RS, Taberero NR, Stokes LD, Davies-Cole JO, et al. Pediatric patient asthma-related emergency department visits and admissions in Washington, DC, from 2001-2004, and associations with air quality, socio-economic status and age group. *Environ Health*. 2007 Jan;6:9.
9. Batterman S, Godwin C, Jia C. Long duration tests of room air filters in cigarette smokers' homes. *Environ Sci Technol*. 2005 Sep 15;39(18):7260–8.
10. Behrendt H, Becker WM, Fritzsche C, Sliwa-Tomczok W, Tomczok J, Friedrichs KH, et al. Air pollution and allergy: experimental studies on modulation of allergen release from pollen by air pollutants. *Int Arch Allergy Immunol*. 1997;113(1-3):69–74.
11. Bell ML, Davis DL, Gouveia N, Borja-Aburto VH, Cifuentes LA. The avoidable health effects of air pollution in three Latin American cities: Santiago, São Paulo, and Mexico City. *Environ Res*. 2006 Mar;100(3):431–40.
12. Bello A, Quinn MM, Perry MJ, Milton DK. Quantitative assessment of airborne exposures generated during common cleaning tasks: a pilot study. *Environ Health*. 2010 Jan;9:76.
13. Björkstén B, Clayton T, Ellwood P, Stewart A, Strachan D. Worldwide time trends for symptoms of rhinitis and conjunctivitis: Phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood. *Pediatr Allergy Immunol*. 2008 Mar;19(2):110–24.
14. Blomberg A, Krishna MT, Bocchino V, Biscione GL, Shute JK, Kelly FJ, et al. The inflammatory effects of 2 ppm NO<sub>2</sub> on the airways of healthy subjects. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997 Aug;156(2 Pt 1):418–24.
15. Blomberg A, Krishna MT, Helleday R, Söderberg M, Ledin MC, Kelly FJ, et al. Persistent airway inflammation but accommodated antioxidant and lung function responses after repeated daily exposure to nitrogen dioxide. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999 Feb;159(2):536–43.
16. Bousquet PJ, Cropet C, Klossek JM, Allaf B, Neukirch F, Bousquet J. Effect of smoking on symptoms of

- allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2009 Sep;103(3):195–200.
17. Bush A, Zar HJ. WHO universal definition of severe asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2011 Apr;11(2):115–21.
  18. Canova C, Torresan S, Simonato L, Scapellato ML, Tessari R, Visentin A, et al. Carbon monoxide pollution is associated with decreased lung function in asthmatic adults. *Eur Respir J.* 2010 Feb;35(2):266–72.
  19. Canova C, Torresan S, Simonato L, Scapellato ML, Tessari R, Visentin A, et al. Carbon monoxide pollution is associated with decreased lung function in asthmatic adults. *Eur Respir J.* 2010 Feb;35(2):266–72.
  20. Caraballo L, Cadavid A, Mendoza J. Prevalence of asthma in a tropical city of Colombia. *Ann Allergy.* 1992 Jun;68(6):525–9.
  21. Carlsten C, Dybuncio A, Becker A, Chan-Yeung M, Brauer M. GSTP1 polymorphism modifies risk for incident asthma associated with nitrogen dioxide in a high-risk birth cohort. *Occup Environ Med.* 2011 Apr;68(4):308.
  22. Castellsague J, Sunyer J, Sáez M, Antó JM. Short-term association between air pollution and emergency room visits for asthma in Barcelona. *Thorax.* 1995 Oct;50(10):1051–6.
  23. Dales R, Raizenne M. Residential exposure to volatile organic compounds and asthma. *J Asthma.* 2004 Jan;41(3):259–70.
  24. D'Amato G, Cecchi L, D'Amato M, Liccardi G. Urban air pollution and climate change as environmental risk factors of respiratory allergy: an update. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2010 Jan;20(2):95–102; quiz following 102.
  25. Dávila I, Mullaol J, Bartra J, Del Cuviello A, Ferrer M, Jáuregui I, et al. Effect of pollutants upon patients with respiratory allergies. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2007 Jan;17 Suppl 2:9–20.
  26. Delclos GL, Gimeno D, Arif AA, Burau KD, Carson A, Lusk C, et al. Occupational risk factors and asthma among health care professionals. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007 Apr 1;175(7):667–75.
  27. Delfino RJ. Epidemiologic evidence for asthma and exposure to air toxics: linkages between occupational, indoor, and community air pollution research. *Environ Health Perspect.* 2002 Aug;110 Suppl:573–89.
  28. Dennis R, Caraballo L, García E, Caballero A, Aristizabal G, Córdoba H, et al. Asthma and other allergic conditions in Colombia: a study in 6 cities. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2004 Dec;93(6):568–74.
  29. Du L, Batterman S, Parker E, Godwin C, Chin J-Y, O'Toole A, et al. Particle Concentrations and Effectiveness of Free-Standing Air Filters in Bedrooms of Children with Asthma in Detroit, Michigan. *Build Environ.* 2011 Oct;46(11):2303–13.
  30. Dybing E, Løvdal T, Hetland RB, Løvik M, Schwarze PE. Respiratory allergy adjuvant and inflammatory effects of urban ambient particles. *Toxicology.* 2004 May 20;198(1-3):307–14.
  31. Eckl-Dorna J, Klein B, Reichenauer TG, Niederberger V, Valenta R. Exposure of rye (*Secale cereale*) cultivars to elevated ozone levels increases the allergen content in pollen. *J Allergy Clin Immunol.* 2010 Dec;126(6):1315–7.
  32. Emenius G, Pershagen G, Berglind N, Kwon H-J, Lewné M, Nordvall SL, et al. NO<sub>2</sub> as a marker of air pollution, and recurrent wheezing in children: a nested case-control study within the BAMSE birth cohort. *Occup Environ Med.* 2003 Nov;60(11):876–81.
  33. Gaitán M, Cancino J, Behrentz E. Análisis del estado de la calidad del aire en Bogotá. *Rev. ing.* 2007; 26:81–92.
  34. García R FF, Agudelo G RA, Jiménez J KM. Distribución espacial y temporal de la concentración de material particulado en Santa Marta, Colombia. *Rev. Fac. Nac. Salud Pública.* 2006;24(2):73 – 82.
  35. Gehring U, Cyrus J, Sedlmeir G, Brunekreef B, Bellander T, Fischer P, et al. Traffic-related air pollution and respiratory health during the first 2 yrs of life. *Eur Respir J.* 2002 Apr;19(4):690–8.
  36. Gómez RM, Filigrana P, Fabian M. Descripción de la calidad del aire en el área de influencia de botadero de Navarro, Cali, Colombia. *Colomb Med.* 2008;39(3).
  37. Granum B, Gaarder PI, Løvik M. IgE adjuvant effect caused by particles - immediate and delayed effects. *Toxicology.* 2001 Jan 2;156(2-3):149–59.
  38. Gwinn MR, Vallyathan V. Nanoparticles: health effects--pros and cons. *Environ Health Perspect.* 2006 Dec;114(12):1818–25.
  39. Huang H, Kozekov ID, Kozekova A, Wang H, Lloyd RS, Rizzo CJ, et al. DNA cross-link induced by



- trans-4-hydroxynonenal. *Environ Mol Mutagen*. 2010 Jul;51(6):625–34.
40. Islam T, Berhane K, McConnell R, Gauderman WJ, Avol E, Peters JM, et al. Glutathione-S-transferase (GST) P1, GSTM1, exercise, ozone and asthma incidence in school children. *Thorax*. 2009 Mar;64(3):197–202.
  41. Islam T, Berhane K, McConnell R, Gauderman WJ, Avol E, Peters JM, et al. Glutathione-S-transferase (GST) P1, GSTM1, exercise, ozone and asthma incidence in school children. *Thorax*. 2009 Mar;64(3):197–202.
  42. Jaakkola JJK, Jaakkola MS. Professional cleaning and asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2006 Apr;6(2):85–90.
  43. Keller AC, Rodriguez D, Russo M. Nitric oxide paradox in asthma. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2005 Mar;100 Suppl:19–23.
  44. Kim B-J, Kwon J-W, Seo J-H, Kim H-B, Lee S-Y, Park K-S, et al. Association of ozone exposure with asthma, allergic rhinitis, and allergic sensitization. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2011 Sep;107(3):214–9.e1.
  45. Koren HS, Bromberg PA. Respiratory responses of asthmatics to ozone. *Int Arch Allergy Immunol*. 1995;107(1-3):236–8.
  46. Kozekov ID, Turesky RJ, Alas GR, Harris CM, Harris TM, Rizzo CJ. Formation of deoxyguanosine cross-links from calf thymus DNA treated with acrolein and 4-hydroxy-2-nonenal. *Chem Res Toxicol*. 2010 Nov 15;23(11):1701–13.
  47. Krzyzanowski M. WHO Air Quality Guidelines for Europe. *J Toxicol Environ Health A*. 2008 Jan;71(1):47–50.
  48. Kwon H-J, Lee SG, Jee Y-K, Lee S-R, Hwang S-S. [Effects of personal exposure to nitrogen dioxide on peak expiratory flow in asthmatic patients]. *J Prev Med Public Health*. 2007 Jan;40(1):59–63.
  49. Larsen ST, Matsubara S, McConville G, Poulsen SS, Gelfand EW. Ozone increases airway hyperreactivity and mucus hyperproduction in mice previously exposed to allergen. *J Toxicol Environ Health A*. 2010 Jan;73(11):738–47.
  50. Lee Y-L, Lin Y-C, Lee Y-C, Wang J-Y, Hsiue T-R, Guo YL. Glutathione S-transferase P1 gene polymorphism and air pollution as interactive risk factors for childhood asthma. *Clin Exp Allergy*. 2004 Nov;34(11):1707–13.
  51. Leikauf GD. Hazardous air pollutants and asthma. *Environ Health Perspect*. 2002 Aug;110 Suppl:505–26.
  52. Li N, Xia T, Nel AE. The role of oxidative stress in ambient particulate matter-induced lung diseases and its implications in the toxicity of engineered nanoparticles. *Free Radic Biol Med*. 2008 May 1;44(9):1689–99.
  53. Lima CSP, Néri IA, Lourenço GJ, Faria ICJ, Ribeiro JD, Bertuzzo CS. Glutathione S-transferase mu 1 (GSTM1) and theta 1 (GSTT1) genetic polymorphisms and atopic asthma in children from Southeastern Brazil. *Genet Mol Biol*. 2010 Jul;33(3):438–41.
  54. Lommatzsch M, Bratke K, Knappe T, Bier A, Dreschler K, Kuepper M, et al. Acute effects of tobacco smoke on human airway dendritic cells in vivo. *Eur Respir J*. 2010 May;35(5):1130–6.
  55. Lynde CB, Obadia M, Liss GM, Ribeiro M, Holness DL, Tarlo SM. Cutaneous and respiratory symptoms among professional cleaners. *Occup Med (Lond)*. 2009 Jun;59(4):249–54.
  56. Masuch GI, Franz JT, Schoene K, Müsken H, Bergmann KC. Ozone increases group 5 allergen content of *Lolium perenne*. *Allergy*. 1997 Aug;52(8):874–5.
  57. McDonnell WF. Intersubject variability in human acute ozone responsiveness. *Pharmacogenetics*. 1991 Nov;1(2):110–3.
  58. McDonnell WF, Stewart PW, Smith MV, Pan WK, Pan J. Ozone-induced respiratory symptoms: exposure-response models and association with lung function. *Eur Respir J*. 1999 Oct;14(4):845–53.
  59. Neffen H, Baena-Cagnani CE, Malka S, Solé D, Sepúlveda R, Caraballo L, et al. Asthma mortality in Latin America. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 1997;7(4):249–53.
  60. Nygaard UC, Ormstad H, Aase A, Løvik M. The IgE adjuvant effect of particles: characterisation of the primary cellular response in the draining lymph node. *Toxicology*. 2005 Jan 15;206(2):181–93.
  61. Obadia M, Liss GM, Lou W, Purdham J, Tarlo SM. Relationships between asthma and work exposures among non-domestic cleaners in Ontario. *Am J Ind Med*. 2009 Sep;52(9):716–23.

62. Pandya RJ, Solomon G, Kinner A, Balmes JR. Diesel exhaust and asthma: hypotheses and molecular mechanisms of action. *Environ Health Perspect.* 2002 Feb;110 Suppl:103–12.
63. Pathmanathan S, Krishna MT, Blomberg A, Helleday R, Kelly FJ, Sandström T, et al. Repeated daily exposure to 2 ppm nitrogen dioxide upregulates the expression of IL-5, IL-10, IL-13, and ICAM-1 in the bronchial epithelium of healthy human airways. *Occup Environ Med.* 2003 Nov;60(11):892–6.
64. Pénard-Morand C, Raheison C, Charpin D, Kopferschmitt C, Lavaud F, Caillaud D, et al. Long-term exposure to close-proximity air pollution and asthma and allergies in urban children. *Eur Respir J.* 2010 Jul;36(1):33–40.
65. Pinkerton KE, Joad JP. Influence of air pollution on respiratory health during perinatal development. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2006 Mar;33(3):269–72.
66. Rodríguez LA, Rey JJ, Herrera AB, Castro H, Niederbacher J, Vera LM. revalencia de síntomas respiratorios indicativos de asma y asociación con contaminación atmosférica en preescolares de Bucaramanga, Colombia. *Biomédica.* 2010;30(1):15–22.
67. Rogerieux F, Godfrin D, Sénéchal H, Motta AC, Marlière M, Peltre G, et al. Modifications of Phleum pratense grass pollen allergens following artificial exposure to gaseous air pollutants (O<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>). *Int Arch Allergy Immunol.* 2007 Jan;143(2):127–34.
68. Rojas N, Galvis B. Relación entre PM<sub>2.5</sub> y PM<sub>10</sub> en la ciudad de Bogotá. *Rev. ing.* 2005;22:54–60.
69. Samuelsen M, Nygaard UC, Løvik M. Allergy adjuvant effect of particles from wood smoke and road traffic. *Toxicology.* 2008 Apr 18;246(2-3):124–31.
70. Saxon A, Diaz-Sanchez D. Air pollution and allergy: you are what you breathe. *Nat Immunol.* 2005 Mar;6(3):223–6.
71. Skorge TD, Eagan TML, Eide GE, Gulsvik A, Bakke PS. The adult incidence of asthma and respiratory symptoms by passive smoking in uterus or in childhood. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005 Jul 1;172(1):61–6.
72. Solarte I. Contaminación ambiental, cigarrillos y asma. Asma. 1st ed. Bogotá D.C.: Medica Panamericana; 2005. p. 287 – 96.
73. Stafoggia M, Forastiere F, Faustini A, Biggeri A, Bisanti L, Cadum E, et al. Susceptibility factors to ozone-related mortality: a population-based case-crossover analysis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010 Aug 1;182(3):376–84.
74. Strickland MJ, Darrow LA, Klein M, Flanders WD, Sarnat JA, Waller LA, et al. Short-term associations between ambient air pollutants and pediatric asthma emergency department visits. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010 Aug 1;182(3):307–16.
75. Sunyer J, Spix C, Quénel P, Ponce-de-León A, Pönka A, Barumandzadeh T, et al. Urban air pollution and emergency admissions for asthma in four European cities: the APHEA Project. *Thorax.* 1997 Sep;52(9):760–5.
76. Tecer LH, Alagha O, Karaca F, Tuncel G, Eldes N. Particulate matter (PM<sub>2.5</sub>, PM<sub>10-2.5</sub>, and PM<sub>10</sub>) and children's hospital admissions for asthma and respiratory diseases: a bidirectional case-crossover study. *J Toxicol Environ Health A.* 2008 Jan;71(8):512–20.
77. Trenga CA, Sullivan JH, Schildcrout JS, Shepherd KP, Shapiro GG, Liu L-JS, et al. Effect of particulate air pollution on lung function in adult and pediatric subjects in a Seattle panel study. *Chest.* 2006 Jun;129(6):1614–22.
78. United States Environmental Protection Agency. NO<sub>x</sub>, How Nitrogen Oxides affect the way we live and breathe. Washington D.C.: Environmental Protection Agency; 1998 p. 6.
79. United States Environmental Protection Agency. Terms of Environment: glossary, abbreviations and acronyms. Chicago: United States Environmental Protection Agency; 2006. p. 48.
80. Vergara C, Caraballo L. Asthma mortality in Columbia. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1998 Jan;80(1):55–60.
81. Villeneuve PJ, Chen L, Rowe BH, Coates F. Outdoor air pollution and emergency department visits for asthma among children and adults: a case-crossover study in northern Alberta, Canada. *Environ Health.* 2007 Jan;6:40.
82. Weisel CP. Assessing exposure to air toxics relative to asthma. *Environ Health Perspect.* 2002 Aug;110 Suppl:527–37.
83. World Health Organization. Health aspects of air pollution with particulate matter, ozone and nitrogen dioxide. Bonn: World Health Organization; 2003. p. 95.

84. Yamaya M, Hosoda M, Ishizuka S, Monma M, Matsui T, Suzuki T, et al. Relation between exhaled carbon monoxide levels and clinical severity of asthma. *Clin Exp Allergy*. 2001 Mar;31(3):417–22.
85. Yeh K-W, Chang C-J, Huang J-L. The association of seasonal variations of asthma hospitalization with air pollution among children in Taiwan. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2011 Mar;29(1):34–41.
86. Yoon HI, Hong Y-C, Cho S-H, Kim H, Kim YH, Sohn JR, et al. Exposure to volatile organic compounds and loss of pulmonary function in the elderly. *Eur Respir J*. 2010 Dec;36(6):1270–6.
87. Zock J-P, Plana E, Antó JM, Benke G, Blanc PD, Carroso A, et al. Domestic use of hypochlorite bleach, atopic sensitization, and respiratory symptoms in adults. *J Allergy Clin Immunol*. 2009 Oct;124(4):731–8.e1.
88. Zock J-P, Plana E, Jarvis D, Antó JM, Kromhout H, Kennedy SM, et al. The use of household cleaning sprays and adult asthma: an international longitudinal study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007 Oct 15;176(8):735–41.
89. Bedoya Velásquez J, Zapata Sánchez CE, Sepúlveda López CM. Calidad del aire en el Valle de Aburrá: enero - mayo de 2005. *Boletín Redaire*. 2005;17:5–15.

