

## Polución Ambiental y Asma

MIGUEL CROCE<sup>1</sup>, ELIUIDE COSTA-MANSO<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital das Clínicas de la Facultad de Medicina de la Universidad de Sao Paulo - Brasil. <sup>2</sup>Profesora Asistente de Inmunología Básica de la Facultad de Medicina de Itajuba, Minas Gerais - Brasil.

### RESUMEN

Diariamente el ser humano moviliza entre 10 000 y 20 000 litros de aire, requiriendo una actividad permanente y eficiente de las defensas inmunológicas. La Polución Ambiental trastorna este proceso y se asocia a un incremento de rinoconjuntivitis, asma y bronquitis, entre otras enfermedades respiratorias. Los autores presentan un revisión de las fuentes poluidoras principales en el ambiente doméstico, incluyendo agentes biológicos y no biológicos; así como de los mecanismos patogénicos involucrados y la relación entre polución ambiental y enfermedades respiratorias, especialmente asma. Finalmente se expone los mecanismos propuestos en esta asociación.

*Palabras claves:* Exposición Ambiental, Polución, Salud Ambiental, Asma.

### ENVIRONMENTAL POLLUTION AND ASTHMA SUMMARY

Between 10,000 and 20,000 liters of air are mobilized by human beings everyday. This process is altered by pollution, and are associated with a greater incidence of rhinoconjunctivitis, asthma and bronchitis. We review the main pollution sources in the domestic environment, both biological and unbiological; as well as pathogenic mechanisms and the engagement between pollution and respiratory diseases, mainly asthma. Finally, we show the proposed mechanisms involved with this association.

*Key Words:* Environmental Exposure, Pollution, Environmental Health, Asthma.

### INTRODUCCIÓN

Diariamente movilizamos de 10.000 a 20.000 litros de aire, de ahí que inevitablemente, el tracto respiratorio esté expuesto a millones de poluentes sean gaseosos, particulados o fibrosos. A pesar de estas impurezas, las defensas respiratorias cumplen con evitar la injuria en la mayoría de los casos y mantener en equilibrio la función pulmonar.

No obstante, la polución ambiental provoca una serie de trastornos en la vida diaria del ser humano. Los datos notificados en numerosos estudios, epidemiológicos y de registro ambiental, muestran un incremento sostenido de diversas enfermedades alérgicas, como el asma, las que se han incrementado en las últimas décadas (<sup>1-5</sup>). Paralelamente, en este mismo periodo, se ha demostrado el au-

mento de las concentraciones de varios poluentes atmosféricos como dióxido de nitrógeno (NO<sub>2</sub>), ozono (O<sub>3</sub>), dióxido de sulfuro (SO<sub>2</sub>), partículas "no-determinadas" respirables menores de 10 micras (PM10) y productos químicos orgánicos volátiles (POV).

Estudios realizados en Japón y Alemania han demostrado que cuanto mayor es la emisión de poluentes por automotores a combustión de diesel, es mayor la incidencia de rinoconjuntivitis y bronquitis (<sup>3,5</sup>). En el Brasil, investigaciones realizadas por el Laboratorio de Polución Atmosférica Experimental de la Facultad de Medicina de la Universidad de São Paulo, cuyo jefe es el Prof. Gyorgy Böhm, muestran que en São Paulo, en los días de mayor polución, el número de internaciones por problemas respiratorios aumenta 65% en niños de hasta 13 años (<sup>6</sup>).

A pesar de que hoy en día se tiene un mejor conocimiento de la patogénesis del asma e incluso se cuenta con medidas terapéuticas más eficientes, la incidencia se ha venido incrementando. La forma como entendemos el asma también ha cambiado; el asma no es una condición dependiente de un estado alterado del músculo liso, en vez de eso, es un proceso inflamatorio en el cual la mucosa respiratoria participa activamente.

#### Correspondencia:

Dr. Miguel Croce  
Rua Heitor Penteado, 477  
05437-000 Sao Paulo SP  
Brasil

## LA POLUCIÓN DENTRO DE NUESTROS HOGARES

Muchos agentes biológicos y no-biológicos contaminan el interior de las casas y ambientes de trabajo. Los agentes biológicos más prevalentes son: virus, bacterias, hongos, algas, amebas, polenes, ácaros, insectos, epitelios de animales y de seres humanos. La mayoría de las bacterias dentro de ambientes cerrados tienen como fuentes a los propios humanos, mientras que la mayoría de hongos provienen del espacio externo. Dentro de las sustancias no biológicas tenemos a las partículas provenientes del humo del cigarro y productos de combustión, los gases CO, CO<sub>2</sub>, NO, NO<sub>2</sub>, radón, formaldeídos volátiles, compuestos orgánicos semi-volátiles.

Teniendo en cuenta que cada medio ambiente interno doméstico es único, incluso de cuarto a cuarto, se conoce que la forma más básica y barata de generar polución es una escasa o deficiente ventilación. En los edificios con sistemas de aire acondicionado, el problema es semejante, debido a que contaminados por microorganismos. Los materiales de construcción, de limpieza y de pintura liberan poluentes continuamente, tanto como el simple acto de fumar dentro de casa (7).

El principio esencial para lograr un adecuado control del aire del medio interno es identificar, remover, aislar o reemplazar la fuente poluidora. En la práctica, esto no es fácil. La parte económica pesa bastante en la hora de decidir, tal es el caso del reemplazo de muebles contaminados así como la modificación de sistemas de ventilación en un edificio e incluso la simple manutención de este equipamiento.

Entre las fuentes poluidoras del medio ambiente doméstico tenemos:

a) Agentes no-biológicos

*Partículas "no-determinadas" respirables (PM10):* originadas a partir de hogueras, quema de madera y carbón, cocinas a kerosene y el cigarro. La Agencia de Control Medio-Ambiental norteamericana establece como límite máximo tolerable 265 mg/m<sup>3</sup>. Concentraciones mayores de 500 mg/m<sup>3</sup> se pueden detectar en restaurantes, salas de espera y bares; entre 100 a 500 mg/m<sup>3</sup> en las secciones de fumadores de aviones y entre 10 a 100 mg/m<sup>3</sup> en casas. Las principales quejas causadas por estas partículas respirables son: irritación ocular, nasal y de garganta, infecciones respiratorias y bronquitis, cefaleas e incluso hay evidencias de que pueden aumentar la incidencia de cáncer pulmonar (8).

*NO y NO<sub>2</sub>:* Las fuentes usuales de NO y NO<sub>2</sub> son las emanaciones de gas, pilotos de luz, cocinas y estufas a gas y de kerosene, máquinas a gasolina, humo de cigarro. La OMS estima que es segura una exposición por una hora a 160 ppb. En casas con cocinas a gas se detectan de 25 a 75 ppb. En las cocinas a gas de kerosene se pueden detectar entre 100 a 500 ppb. La exposición a NO<sub>2</sub> puede producir irritación ocular, nasal y de garganta. La inhalación de NO<sub>2</sub> puede alterar la función respiratoria e incrementar las infecciones en niños.

*CO, CO<sub>2</sub>:* El humo del cigarro, luz a gas de kerosene, cocinas a kerosene, calentadores de agua a gas, estufas y cocinas a leña y motores a gasolina son importantes fuentes de CO. En bajos niveles, la inhalación causa fatiga y dolor torácico en pacientes con patología isquémica del miocardio. En mayores concentraciones, visión deficiente, distúrbios de la coordinación, cefaleas, mareos, confusión, náuseas y eritema cutáneo que revierte una vez que se sale del ambiente

poluido. La inhalación de altas concentraciones de CO puede ser fatal. En hogares que no poseen aparatos a gas la concentración varía entre 0,5 a 5 ppb (9).

El propio ser humano, estufas a gas de kerosene y propano, y el humo del cigarro son las principales fuentes domésticas de CO<sub>2</sub>. Su concentración en el exterior de las casas varía entre 320 a 400 ppm. Concentraciones entre 2000 a 5000 ppm se pueden encontrar en hacinamientos humanos y mal ventilados. Concentraciones de CO<sub>2</sub> menores de 1000 ppm indican buena ventilación.

*Formaldehído:* Es un compuesto orgánico volátil presente en aislantes de espuma de urea-formaldehído, colas, fibra-plástica, cartones prensados, madera compensada, base de alfombras y tapetes. Las concentraciones de formaldehído varían entre 0,1 a 0,8 ppm en hogares con aislantes de espuma. En las casas rodantes las concentraciones están en promedio de 0,5 ppm. La exposición a formaldehído puede producir irritación ocular, de garganta, náusea y dificultades respiratorias. Se estima que concentraciones entre 0,2 a 0,5 ppm son aceptables.

*Radón:* elemento gaseoso radioactivo pesado del grupo de gases inertes. Es formado a partir de la desintegración del radio. Las principales fuentes son la tierra contaminada con detritos industriales, hospitales y de aterro urbano, así como las rocas que se encuentran por debajo de las casas, pozos de agua y algunos materiales de construcción. Este gas puede penetrar en las casas a través de las fisuras en las paredes de concreto, drenajes de los pisos, y llega a ser un problema cuando acomete edificios. La exposición a radón no produce síntomas inmediatos. Ha sido sugerido que la exposición a este gas sería responsable por el 10% de los cánceres de pulmón en los EEUU, siendo los fumadores los que tienen mayor riesgo para desarrollar cáncer de pulmón inducido por radón.

*Componentes orgánicos volátiles y semi-volátiles:* Las fuentes típicas de componentes orgánicos volátiles son productos de uso doméstico: pinturas, aerosoles (sprays) y artículos de pintura. Los efectos más comunes y conocidos son irritación ocular, nasal y de garganta y cefalea. Hay relatos de alteración en la coordinación, náuseas, daño hepático, renal y del sistema nervioso central. Los niveles de estos poluentes en el interior de las casas es muchas veces mayor que en el exterior y, en algunos casos, pueden alcanzar varios órdenes de magnitud, sobre todo después de usar removedores de pintura. Las fuentes más importantes de componentes orgánicos semi-volátiles (clorofluorocarbonos y compuestos policíclicos) son los pesticidas, fungicidas, herbicidas, la combustión de madera, tabaco y kerosene.

*Asbestos:* Las principales fuentes, dentro de casa, son los aislantes deteriorados, las coberturas de asbesto y en algunos tanques de agua.

## b) Agentes biológicos

Las principales fuentes son los gatos, perros, insectos, hongos, bacterias, cucarachas y ácaros.

El polvo de casa es la principal fuente de alérgenos domésticos (10). Está compuesto por fibras, esporas de hongos, polenes, fragmentos y heces de insectos, epitelios de animales y ácaros (11-12).

Entre los animales de estimación, los gatos son los que más sensibilizan, aunque otros animales como perros, ratones, conejos, pájaros, conejos, "hamsters" y otros pueden también sensibilizar (epitelios, saliva, secreciones y orina). Las proteínas de aves pueden producir

pneumonitis, lo que es más o menos frecuente entre los criadores de palomas.

Los hongos también constituyen una fuente de alérgenos importante en las casas que poseen un ambiente húmedo. Agentes infecciosos como virus y bacterias también son constantes en el ambiente hogareño. Es importante resaltar que las endotoxinas bacterianas son potentes sustancias pro-inflamatorias que pueden agravar el asma o inducir broncoespasmo. Michel y colaboradores (15) demostraron que la inhalación de lipopolisacáridos (el mayor componente de las endotoxinas) induce broncoconstricción y un incremento de hiperreactividad bronquial medida con histamina en asmáticos.

**Polvo de casa y ácaros:** La contaminación de casa por estos artrópodos se da a través de partículas resultantes de fragmentos del cuerpo, de sus secreciones y heces. La principal familia es la *Pyroglyphidae* que consiste en 17 géneros y 47 especies. La mayoría vive en nidos y parásita animales pequeños, pero 11 especies de 5 géneros son encontradas en las casas. El *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae* y el *Euroglyphus maynei* son los más importantes. Las condiciones óptimas para el crecimiento son una temperatura entre 22°C a 26°C y una humedad relativa de 75%.

Los ácaros no pueden vivir cuando la humedad relativa es menor de 50%. La altitud también afecta su sobrevivencia, pero por sus efectos en la temperatura y humedad. En Suiza y Francia, en altitudes mayores de 1200, el número y las especies de ácaros disminuyen probablemente por la baja temperatura y humedad. Estudios realizados en estos países (14-15) muestran que los asmáticos alérgicos a ácaros mejoran cuando pasan a vivir en estas regiones. Esto puede no ocurrir en nuestras regiones andinas, como en Colombia donde la alta humedad promueve el crecimiento de ácaros aún en grandes alturas (16). Se ha demostrado que los niveles mínimos de sensibilización por ácaros se dan con una concentración de 2 mg por gramo de polvo (17).

Existen también los ácaros de estocaje o almacenaje que habitan en alimentos y vegetales almacenados, los que también poseen capacidad sensibilizante. Las especies más comunes pertenecen a los géneros *Tyrophagus*, *Glycyphagus*, *Acarus*, *Lepidoglyphus*, *Chortoglyphus*, *Caloglyphus*, *Aleuroglyphus* y *Tarsonemus*. Estos ácaros se encuentran en los granos, cereales, pajas y heno almacenados y pueden contaminar el polvo de casa. En un estudio realizado en supermercados de São Paulo, se detectó que algunos paquetes de cereales, frijoles, arroz y tallarines se encontraban contaminados por éstos ácaros (sobre todo en aquellos que habían estado por varias semanas en los aparadores o con los plazos de validez vencidos).

#### *Animales de estimación:*

**Gatos:** Los gatos poseen proteínas consideradas como potentes sensibilizadores. Se calcula que entre 9 a 41% de los asmáticos están sensibilizados a alérgenos de gatos. Los principales alérgenos se encuentran en el pelo, saliva y las glándulas sebáceas de la piel y en la orina de estos animales (18).

**Perros:** de 5 a 30% de individuos alérgicos están sensibilizados a antígenos derivados de perros. Estos se encuentran presentes en la saliva, descamación epidérmica, pelos, suero, heces y orina (19).

**Insectos:** Las cucarachas constituyen una fuente de alérgenos dentro de las casas, y pueden ser causa de broncoespasmos graves en

asmáticos sensibilizados. Se estima que los Estados Unidos más del 50% de asmáticos alérgicos se encuentren sensibilizados a fragmentos, heces o secreciones de cucarachas, sin embargo una rápida evaluación en Latinoamérica no parece confirmar estos altos índices.

## PRINCIPIOS DEL DAÑO RESPIRATORIO POR POLUENTES

En la patogénesis de las enfermedades respiratorias inducidas por el medio-ambiente participan diversos mecanismos como el intercambio gaseoso, la deposición del polvo inhalado y su subsecuente eliminación o retención.

### a) Captación de gases:

Gases altamente hidrosolubles, como el  $SO_2$ , acroleína o formaldehído son fácilmente absorbidos por la nariz y faringe en breves y cortas exposiciones. El formaldehído es absorbido primariamente en las vías respiratorias altas (nariz) debido a su elevada solubilidad. Se han descrito casos de cáncer de nariz en trabajadores expuestos a formaldehído por muchos años (20).

Al contrario, gases menos hidrosolubles, como  $NO$  o  $O_3$ , consiguen penetrar profundamente en el tracto respiratorio. En este sentido el monóxido de carbono ( $CO$ ), al ser poco soluble, es absorbido a nivel alveolar, donde es rápidamente ligado a la hemoglobina produciendo efectos sistémicos de cefalea, dolor torácico y confusión además de daño pulmonar (21). El ejercicio puede aumentar esta captación de gases, al pasar de una ventilación nasal a una oral.

### b) Deposition y retención de partículas y fibras:

Las partículas mayores de 10  $\mu m$  son efectivamente filtradas en la nariz y nasofaringe. Las partículas atrapadas son incorporadas en las secreciones nasales, pudiendo ser eliminadas por la tos o deglutidas. Las partículas menores de 10  $\mu m$  (PM10) se depositan en el árbol bronquial, sobre todo aquellas con diámetros de 1 a 2  $\mu m$ . Las partículas menores de 0,5  $\mu m$ , como las partículas virales son llevadas por difusión y localizadas en las superficies alveolares.

Si el material es depositado en el epitelio bronquial, podrá ser removido por los macrófagos alveolares o permeabilizados al torrente sanguíneo o linfático. Este "clearance" demora de días a meses.

Las fibras, partículas con una longitud 3 veces mayor que su ancho, se depositan por mecanismos similares al de las partículas. Fibras como las de asbesto, generalmente lineares, se depositan en el sentido longitudinal del bronquio, en tanto que fibras de crisolitos, de forma serpenteada, se ubican en las bifurcaciones. En relación a enfermedades pulmonares y asbesto se asoció al mesotelioma con fibras de 5  $\mu m$  de largo por 0,1  $\mu m$  de diámetro. El cáncer pulmonar es más frecuente con fibras mayores que 10  $\mu m$  y con diámetros mayores de 0,15  $\mu m$  (21).

### c) La polución y el sistema muco-ciliar

El sistema respiratorio está recubierto por un ingenioso medio de defensa, el sistema muco-ciliar, que normalmente, en pocas horas, transporta el moco y las partículas retenidas desde las porciones distales a la faringe, donde son deglutidas. Así, las características del moco son importantes. Si es muy líquido, los cilios no van a conseguirlo, al igual que si estuviesen batiendo en el agua. Si se torna muy espeso, igualmente no será transportado, los cilios no tendrán fuerza para eso.

La visco-elasticidad del moco puede ser influenciada por el medio ambiente. En días de mucha polución (concentraciones de material particulado,  $\text{SO}_2$ , hidrocarbonatos de diversos tipos, metales pesados e infinidad de otras sustancias), la elasticidad del moco disminuye. Entonces se genera la tos, con la intención de provocar una corriente de aire que permita forzar el dislocamiento y desobstruir los bronquios, ya que los cilios no consiguen cumplir con su papel. Este es, por ejemplo, el caso del fumador crónico, que tiene su moco alterado.

#### AUMENTO DE LA PREVALENCIA DE LAS ENFERMEDADES ALÉRGICAS

En los últimos 50 años, varios estudios muestran que el asma y otras enfermedades alérgicas se han incrementado:

Burr y colaboradores (<sup>1,22</sup>), realizaron un estudio comparando poblaciones escolares del mismo grupo etario (12 años de edad), en el sur de Gales, en un intervalo de 15 años. Encontraron que el asma se incrementó del 6 al 12% y la dermatitis atópica del 5 al 12%.

En Aberdeen (Inglaterra), Russell y col. (<sup>23</sup>), en un periodo de 30 años (1964-94), demostraron que el diagnóstico del asma ha aumentado de 4.1% en 1964 a 10.2% en 1989 y 19.5% en 1994 y la dermatitis atópica de 5.3% en 1964 a 12% en 1989 y 17.7% en 1994.

Haahtela y colaboradores (<sup>24</sup>), al analizar los registros de los reclutas militares en Finlandia, de 1926 hasta 1961 y de 1961 hasta 1989, encontraron un aumento en el primer intervalo del 0.02% al 0.08%, y en el segundo intervalo, del 0.08% al 1.79% (incremento de 22 veces).

#### RELACIÓN ENTRE LA POLUCIÓN AMBIENTAL Y ENFERMEDADES DE LAS VÍAS AÉREAS

Aunque no se puede precisar los factores que han contribuido con el aumento de las enfermedades de las vías aéreas en las últimas 3 a 4 décadas, existen datos que sugieren que en gran medida, éste se debe al cambio en las condiciones de vida en asociación a la polución ambiental. El uso de derivados de petróleo para el transporte y en la industria, aumenta las concentraciones atmosféricas de hidrocarburos, óxidos de nitrógeno,  $\text{O}_3$  y  $\text{PM}_{10}$ .

Un estudio en Japón (<sup>25</sup>) ha demostrado una alta incidencia de rinoconjuntivitis en los individuos que viven a la vera de las carreteras, con un intenso tráfico las 24 horas del día, en comparación con los residentes que viven en carreteras con escaso tránsito, con concentraciones de pólenes similares. Este trabajo sugiere que, probablemente, el factor principal de esta disparidad, sea la polución emanada a partir de la combustión de automotores.

La reunificación de Alemania también ha proporcionado una excelente oportunidad para estudiar poblaciones genéticamente similares que viven en medio-ambientes diferentes. Von Mutius y col. (<sup>26</sup>) han demostrado que las enfermedades alérgicas de las vías respiratorias son más comunes en Alemania Occidental que en la Oriental aunque en ésta última es más frecuente la bronquitis crónica. Estos autores sugieren que ésto sea consecuencia del diferente tipo de poluentes que predominan en las ciudades:  $\text{NO}_2$  y poluentes derivados de petróleo en la Alemania Occidental y  $\text{SO}_2$  y hollín de carbón

en la Alemania Oriental. Estos mismos autores (<sup>24</sup>) al comparar los métodos de calefacción y de cocina y las enfermedades alérgicas en ambos lados de Alemania, han encontrado que la prevalencia de atopía es mucho mayor en los niños alemano-occidentales que viven en hogares con cocinas a gas o a kerosene y calefacción central en comparación a los niños que viven en hogares donde las cocinas son a leña o a carbón, mostrando los posibles efectos deletéreos de los poluentes derivados del petróleo.

#### LA POLUCIÓN INDUCIENDO EL ASMA

Varios estudios epidemiológicos recientes han confirmado la sospecha general de que la polución influye en el asma:

En Barcelona (1983), Usetti y colaboradores (<sup>28</sup>) han encontrado una clara correlación entre las concentraciones de óxidos de nitrógeno y los internamientos por asma.

Weeks y colaboradores (<sup>26</sup>) investigaron los efectos de la  $\text{NO}_2$  en 62 niños asmáticos con edades entre 7 a 11 años por 2 semanas. Aquellos asmáticos que vivían en ambientes con mayores concentraciones de este poluyente presentaban crisis más frecuentes de broncoespasmo e índices obstructivos más acentuados. Las casas que presentaban mayores niveles de  $\text{NO}_2$  eran aquellas en donde habían fumadores, ubicadas en calles o avenidas muy transitadas y que usaban cocinas a base de derivados de petróleo.

En relación a las partículas respirables ( $\text{PM}_{10}$ ) Schwartz y colaboradores (<sup>27</sup>) al correlacionar las consultas por crisis de asma en los asmáticos menores de 65 años en las emergencias, encontraron una clara correlación entre el número de consultas y la exposición a  $\text{PM}_{10}$ . El mejor dato predictivo resultó ser la media de exposición de los 4 días previos a la consulta. Lo interesante fué que estas medias nunca excedieron el 70% de la concentración mínima recomendada por organismos estadounidenses. Los autores sugirieron una revisión de estos niveles mínimos.

Davies y colaboradores (<sup>26</sup>) señalan que la inhalación de ozono aumenta la hiperreactividad bronquial e induce el broncoespasmo. Esto no ocurrió solamente en asmáticos sino también en individuos normales.

La inhalación de  $\text{SO}_2$  induce broncoconstricción tanto en asmáticos como en sujetos normales. La inhalación profunda y el ejercicio potencian estos efectos. Balmes y colaboradores (<sup>27</sup>) demostraron que respirar 500 ppb de  $\text{SO}_2$  por 3 minutos produce bronco-obstrucción, sibilancia, dolor torácico y disnea en asmáticos leves y moderados.

#### EFEECTO DE LOS POLUYENTES EN LA HIPERREACTIVIDAD BRONQUIAL

Varios estudios en laboratorio han demostrado que los poluentes aumentan la hiperreactividad bronquial en los asmáticos a los alérgenos inhalados:

Moffino y colaboradores (<sup>28</sup>) han demostrado que la exposición por una hora de 120 ppb de ozono aumenta la respuesta bronquial a alérgenos de ambrosia en asmáticos sensibles a este polen. Estos autores encontraron que la dosis de alérgeno requerida para disminuir el  $\text{VEF}_1$  en un 15% disminuía a prácticamente la mitad después de la exposición de  $\text{O}_3$ .

La pre-exposición de una combinación de 400 ppb de  $\text{NO}_2$  y de 200 ppb de  $\text{SO}_2$  también reduce significativamente la dosis de alérgeno capaz de provocar broncoespasmo (<sup>29</sup>). Este aumento de la sensibilidad persiste por hasta 48 horas, siendo máxima a las 24 horas después de la exposición (<sup>30</sup>).

#### MECANISMOS POR LOS CUALES LA POLUCION AUMENTA LA SENSIBILIZACIÓN A LOS ALERGENOS

Aunque los mecanismos por los cuales la polución del medio ambiente aumenta la sensibilización a diversos antígenos no están bien definidos, los datos actuales sugieren que los poluentes podrían aumentar la antigenicidad de partículas o, por otro lado, tornar al organismo más susceptible de ser sensibilizado. Varias evidencias han sido descritas, como en el estudio llevado a cabo por Behrendt y colaboradores (<sup>31</sup>), quienes demostraron que los pólenes obtenidos en los alrededores de carreteras de alta frecuencia de tránsito vehicular, se encontraban cubiertos por numerosas partículas (de 5 mm de diámetro en promedio). Estos pólenes fueron incubados en soluciones acuosas por 2 a 5 horas y posteriormente se observaron alteraciones morfológicas de los mismos. Al medir las fracciones alérgicas extraídas en el medio acuoso se observó un aumento en las concentraciones de alérgenos.

Estudios llevados a cabo en animales y en humanos sugieren que la sensibilización inducida por la polución podría ser consecuencia de un aumento de la IgE. En un estudio llevado a cabo por Berciano y colaboradores (<sup>32</sup>) con 363 niños no atópicos, menores de 12 años, se demostró que el grado de polución en las áreas donde vivían se correlacionaba significativamente con el aumento de IgE sérico.

En otro estudio realizado en Alemania Oriental (<sup>33</sup>), con niños entre los 6 a 12 años, se demostró que los niveles de IgE séricos de niños que vivían con fumadores eran más elevados que aquellos que convivían sin fumadores. Díaz-Sánchez y colaboradores (<sup>34</sup>) estudiando el efecto directo de las partículas liberadas por motores diesel (PLMD) en la mucosa nasal de individuos normales, encontraron que PLMD aumentaba significativa y exclusivamente la IgE, sin efecto sobre las otras inmunoglobulinas. En medios de cultivo con células plasmáticas y PLMD, se observó que aumento del número de plasmocitos productores de IgE y concomitante del mRNA para la cadena e.

#### LA POLUCION Y EL EPITELIO RESPIRATORIO EN LA INDUCCION DE ENFERMEDADES DE LAS VIAS AEREAS

Las modificaciones o alteraciones del epitelio respiratorio tienen repercusiones directas sobre el mecanismo funcional respiratorio. Numerosos estudios han demostrado que la polución induce un daño epitelial y alteraciones en el mecanismo ciliar, permitiendo una mayor penetración y acceso de partículas y alérgenos a las células del sistema inmune.

##### a) Estudios *in vivo*:

La inhalación de ozono produce daño epitelial y aumento de la respuesta inflamatoria de las vías aéreas, como lo indican los estudios de la composición del lavado nasal y broncoalveolar (LBA). Se observa un incremento de la concentración de deshidrogenasa láctica, albumina, proteína total, neutrófilos, eosinófilos, células

mononucleares, fibronectina, -I anti-tripsina, IL-6, IL-8, GM-CSF y prostaglandina  $E_2$  después de la inhalación de ozono (<sup>35</sup>).

Peden y colaboradores (<sup>36</sup>) han demostrado que la inhalación previa de 400 ppb de  $\text{O}_3$  estimula la liberación de proteína catiónica eosinofílica (PCE) inducida por alérgeno sin afectar el número de eosinófilos. Esto sugiere que el  $\text{O}_3$  aumentaría la capacidad de respuesta del eosinófilo.

Estudios similares con inhalación de  $\text{NO}_2$  en individuos normales han demostrado que el número de linfocitos, macrófagos alveolares lisosima-positivos y mastocitos se incrementaban en el LBA (<sup>37</sup>).

La exposición de pacientes alérgicos y riniticos por 6 horas a 400 ppb de  $\text{NO}_2$  no mostró modificaciones en la resistencia de la vía aérea nasal (RVAN) ni tampoco en las concentraciones de PCE, tripsina o mieloperoxidasa en el lavado nasal (LN). Cuando estos mismos pacientes eran sometidos a provocación con alérgenos específicos (previa inhalación de  $\text{NO}_2$ ), se incrementaba significativamente la PCE, pero no la tripsina ni la mieloperoxidasa. Lo que sugiere que  $\text{NO}_2$  también aumentaría el nivel de respuesta de los eosinófilos (<sup>38</sup>).

##### b) Estudios *in vitro*:

Las células epiteliales sintetizan una variedad de citoquinas pro-inflamatorias, que además de modular la síntesis de IgE pueden influenciar en el crecimiento, diferenciación, proliferación y activación de eosinófilos, mastocitos, macrófagos y linfocitos (<sup>39</sup>). En relación a la polución, algunos estudios han mostrado que:

La exposición de células epiteliales bronquiales a concentraciones de 400 hasta 800 ppb de  $\text{NO}_2$ , aumenta la permeabilidad epitelial, disminuye la actividad ciliar y libera mediadores pro-inflamatorios (LTC4, GM-CSF, TNF- $\alpha$  e IL-8) (<sup>39</sup>).

Similantemente, en otro trabajo (<sup>40</sup>) se observó que estas células al ser expuestas a concentraciones ambientales de  $\text{O}_3$  (10-50 ppb) liberaban IL-8, GM-CSF, TNF- $\alpha$  e ICAM-1 soluble.

Al someter las células del epitelio bronquial a las PLMD, se observó que estos poluentes disminuían la frecuencia de los movimientos ciliares e incrementaba la liberación de IL-8 (<sup>41</sup>).

Algunas evidencias señalan diferencias entre el epitelio bronquial de un individuo normal y de un atópico. Calderón y colaboradores (<sup>42</sup>) han cultivado células epiteliales a partir de biopsias nasales de individuos no atópicos y no riniticos, pacientes atópicos no-riniticos (dermatitis atópica) y de pacientes con rinitis alérgica. Ellos demostraron que las células del grupo de riniticos sintetizaban cantidades significativamente mayores de GM-CSF, IL-8 y TNF- $\alpha$  que las células de los pacientes con eczema atópico, las que a su vez liberaban cantidades mayores de estas citoquinas que las células de individuos normales.

Al investigar los efectos de los medios de cultivo de células de epitelio bronquial previamente expuestas a concentraciones de 50 ppb de  $\text{O}_3$  por 6 horas, se observó que estos medios producían un aumento de la adhesión y la quimiotaxis de eosinófilos cuando eran comparados con medios celulares no expuestos al ozono (<sup>43</sup>).

En resumen, los mecanismos por los cuales los poluentes ejercen sus efectos son:

a.- *Indirectamente*, modulando la alergenidad de los aeroalérgenos.

b.- **Directamente.** disminuyendo la actividad ciliar, produciendo daño epitelial y aumentando la permeabilidad de la mucosa bronquial, disminuyendo la producción de los anti-oxidantes generados naturalmente, induciendo a la generación de citoquinas pro-inflamatorias y de moléculas de adhesión, que orquestan a su vez las funciones de células inflamatorias como los eosinófilos, mastocitos y linfocitos.

**MEDIDAS PREVENTIVAS**

La simple ventilación natural ya es una buena medida en cualquier domicilio. Hablar en nuestro medio de filtros de aire de alta eficiencia, (portátiles o fijos), precipitadores electrostáticos o generadores de iones negativos y aparatos con absorbentes (carcoal) es, por el momento, una utopía.

Los estudios de análisis de contaminantes en los muebles del hogar han demostrado que enormes cantidades de comida, polvo doméstico, epitelios de animales, restos de insectos y artrópodos, esporas de hongos, algas, restos de alimentos, de vegetales y bacterias, son encontradas en los colchones, sofás, almohadas, alfombras, tapetes, sillas y asientos acolchonados. El mismo envejecimiento de los materiales con que están hechos estos artefactos, lleva a un fraccionamiento de las fibras sintéticas contribuyendo a aumentar aún más los poluentes domiciliarios (44). Un trabajo interesante realizado por Strachan (45) sobre los efectos del medio-ambiente domiciliario en el curso del asma en adolescentes, mostró que hay asociación entre el agravamiento del asma y la antigüedad de los muebles incluidos colchones y el uso de almohadas hechas de plumas.

**UNA EXPERIENCIA LATINOAMERICANA**

En el Brasil, durante el mandato presidencial de Juscelino Kubitschek (en la década de los 50) fueron creados varios "polos petroquímicos" con la intención de concentrar industrias afines en áreas consideradas en aquella época como "estratégicas". Uno de estos polos petroquímicos lo constituye la ciudad de Cubatão, localizada a 12 Km del puerto de Santos y a 64 Km de la ciudad de São Paulo. La ciudad de Cubatão, con una población estimada de 90.000 habitantes, está localizada al pie de una cadena montañosa, llamada "Serra do Mar" la cual corre paralela a la costa marítima.

Su clima es típicamente tropical húmedo, con uno de los mayores índices de pluviosidad del Brasil, con una humedad relativa continua por encima del 70%.

La ciudad de Cubatão experimentó un rápido desarrollo y no tardó en aparecer las consecuencias de ésta industrialización, como eliminación sostenida de la vegetación circundante, la contaminación por productos químicos de ríos y manguesales (con la desaparición de peces). La atmósfera se tornó poluída, siendo favorecida ésta condición por los escasos vientos.

A finales de los 80, y debido a una mayor concientización de los problemas relativos de la contaminación ambiental, el gobierno brasileño, y en especial los mismos empresarios, tomaron medidas severas con el objetivo de controlar la emisión de poluentes y de preservar el medio ambiente.

El Prof. Julio Croce y colaboradores (45) realizaron un estudio de las enfermedades respiratorias (asma, rinitis y bronquitis crónica) en dos periodos:

- a) En 1982: antes de las medidas de control ambiental y,
- b) En 1988: después de la aplicación de medidas de saneamiento.

Los poluentes detectados en ambas oportunidades en la ciudad de Cubatão fueron:

Poluente	Emisión (Julio 1984) Kg/día	Emisión (Diciembre 1988) Kg/día	Nivel de Control %
Polvos	236.600	70.782	70
Fluoretos	2.620	200	92
NH <sub>3</sub>	8.736	433	95
NO	61.085	52.249	14
HC	90.000	19.950	78
SO <sub>2</sub>	78.353	49.527	37
PM10	149µg/m <sup>3</sup>	97µg/m <sup>3</sup>	

Se entrevistaron 750 personas en 1982 y 1065 individuos en 1988. Fueron apuntados los síntomas de las vías respiratorias relacionados por los entrevistados. Los resultados fueron:

Enfermedad	1982	1988
Asma	14,1%	7,23%
Rinitis	8,5%	5,07%
Bronquitis Crónica	3,25%	1,52%
Total	16,3%	13%

Las medidas tomadas fueron:

- Concordancia y compromiso por parte de las industrias y comunidades en cumplir las medidas de control ambiental.
- Re-ubicación de la población que vivía alrededor de las industrias para una área distante de 5 Km, canalización del agua y desagüe.
- Colocación de filtros de líquidos en los desagües industriales así como filtros de aire en los ductos emisores de gases, humos o combustión.
- Almacenaje controlado de productos tóxicos.
- Nociones de higiene personal y comunitaria intensiva en la población.
- Controles periódicos, por parte de las autoridades, de las emisiones de cada industria, con penalizaciones en los casos de negligencia.

**CONCLUSIONES**

El asma es una enfermedad que va en aumento tanto en países desarrollados como en vías de desarrollo. Una gran variedad de poluentes, orgánicos y no-orgánicos, están asociados directa e indirectamente con este aumento. En Latinoamérica, con la excepción de São Paulo, donde las nociones sobre el medio ambiente y sobre las

fuentes polifóforas son escasas, no hay estudios sobre la polución ambiental y el incremento del asma.

Esta revisión tiene la intención de aportar elementos para un mejor entendimiento de la contaminación medioambiental y de las enfermedades respiratorias, así como un incentivo para la toma de conciencia para buscar soluciones propias y para cada región. La concientización, tanto a nivel médico como público, llevará a la obtención de soluciones viables y prácticas.

#### BIBLIOGRAFIA

- 1) Burr M.L., Butland B.K., King S., Vaughan-Williams E. Changes in asthma prevalence: Two surveys 15 years apart. *Arch Dis Child* 1989; 64: 1452-6.
- 2) Burney P.G.J., Chinn S., Roma R.L. Has the prevalence of asthma increased in children? Evidence from the national study of health and growth 1973-86. *Br Med J* 1990; 300: 1306-10.
- 3) Ninan T.K., Russel G. Respiratory symptoms and atopy in Aberdeen scholchildren. Evidence from surveys 25 years apart. *Br Med J* 1992; 304: 873-5.
- 4) Ishizaki T., Koizumi K., Ikemori R., Ishiyama Y., Kushibiki E. Studies of prevalence of Japanese cedar plinusis among residents in a densely cultivated area. *Annals of Allergy* 1987; 58: 265-270.
- 5) Von Mutius E., Fritzsche C., Weiland S.K., Röll G., Magnussen H. Prevalence of asthma and allergic disorders among children in united Germany. *BMJ* 1992; 305: 1395-9.
- 6) Saldiva P.H.N., Lichtenfels A., J.F.C., Paiva P.S.O., Barrone L.A., Martins M.A., Mussac E., Pereira J.C.R., Xavier V.P., Singer J.M., Böhm V.P. Association between air pollution and mortality due to respiratory diseases in children in São Paulo, Brazil: A preliminary report. *Environ Res* 1994; 65: 218-225.
- 7) Soyseth V., Kongerud J., Roe J. CHEST 1995; 107: 389-394.
- 8) Schwartz J., Slater D., Larson T.A., Pierson W.E., Koenig J.Q. Particulate air pollution and hospital emergency room visits for asthma in Seattle. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 826-31.
- 9) Uffel M.J., Samet J.M. Environmentally Mediated Disorders of the Respiratory Tract. *Med Clin N.A* 1990; 74: 291-306.
- 10) Platts-Mills T.A.E., de Week A.L. Dust mites allergens and asthma - a worldwide problem. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 83: 416-417.
- 11) Di Nicolo R., Nelson R.P., Fernández-Cladas E. Allergen-specific IgE levels in children presenting to the emergency room with acute asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 87: 234-238.
- 12) Gelber L., Pollart S., Chapman M.D. Serum IgE antibodies and allergen exposure as risk factors for acute asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 85: 194-199.
- 13) Michel O., Gimanti R., Duchateau J. Domestic endotoxin exposure and clinical severity of asthma. *Clin Exp Allergy* 1993; 66: 1059-1064.
- 14) Spijkema F.Th.M., Spijkema-Borzeeman M.L.A. High altitude and house dust mites. *Br Med J* 1971; 82: 82-85.
- 15) Vervloet D., Pennaud A., Razzouk H. Altitude and house dust mites. *J Allergy Clin Immunol* 1982; 69: 290-6.
- 16) Sánchez-Medina M., Fernández-Cladas E., Trudean W.L. Prevalence of specific IgE to 5 different mites species in Bogotá, Colombia. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 85: 185-8.
- 17) Andrade D., Charpin D., Rirnbaum J. Indoor allergen levels in day nurseries. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 95: 1158-63.
- 18) Anderson M.C., Baer H., Ohman J.L., Jr. A comparative study of the allergens of cat urine, serum, saliva, and pelc. *J Allergy Clin Immunol* 1985; 76: 563-9.
- 19) Schön C., Lowenstein H. Purification and characterization of the important dog allergen Can f 1. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 85: 170-7.
- 20) Halperin W.E., Goodman M., Stayner L. Nasal cancer in a worker exposed to formaldehyde. *LANA* 1983; 249: 510-4.
- 21) Lippmann M. Asbestos exposure indices. *Environ Res* 1988; 46: 86-94.
- 22) Omran M., Russel G. Continuing rise in the prevalence of asthma-like symptoms and diagnosed atopic disease in Aberdeen scholl children. *Eur Respir J* 1995; 8: 495s.
- 23) Haahitela T., Lindholm H., Björkstén E., Koskenvuo K., Laitinen L.A. Prevalence of asthma in Finnish young men. *BMJ* 1990; 301: 266-268.
- 24) Von Mutius E., Martínez E.D., Nicolai T. Skin test reactivity and coal burning. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 95: 211 (abstract).
- 25) Usetti P., Roen J., Agustí A.G.N., Montserrat J.M., Rodríguez-Roisin R., Agustí-Vidal A. Another asthma outbreak in Barcelona. Role of oxides of nitrogen. *Lancet* 1984; i: 156.
- 26) Davies R.J., Rusznak C., Bayram H., Abdelaziz M.M., Calderón M.A., Khair O.A., Wang J., Sapsford R.J., Devalia J.L. Air pollution and asthma: The role of epithelial cells. In: *From Genetics to Quality of Life - The Optimal Treatment and Management of Asthma*. Proceedings of the XVII World Congress of Asthmology, Montpellier, April 24-27, 1996. Chanzy, P.; Bousquet, J. Michel, E.B.; Godard, P. (Eds). Hogrefe and Huber Publishers, Seattle, 1996. Pages 90-97.
- 27) Balmes J.R., Fine J.M., Sheppard D. Symptomatic bronchoconstriction after short-term inhalation of sulfur dioxide. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136: 1117-21.
- 28) Mollino M.A., Wright S.C., Katz L., Iorio S., Silverman F., McLean P.A., Szalai J.P., Raizenne M., Slutsky A.S., Zamel N. Effect of low concentrations of ozone on inhaled allergen responses in asthmatic subjects. *Lancet* 1991; 338: 199-207.
- 29) Devalia J.L., Rusznak C., Herdman M.J., Trigg C.J., Taraf H., Davies R.J. Effect of nitrogen dioxide and sulphur dioxide on airway response of mild asthmatic patients to allergen inhalation. *Lancet* 1994; 344: 1668-71.
- 30) Rusznak C., Devalia J.L., Davies R.J. Exposure to the combination of 200 ppb sulphur dioxide and 400 ppb nitrogen dioxide increases the airway response of mild asthmatics to allergen inhalation in a time-lagged manner. *Eur Respir J* 1995; 8: 572s (abstract).
- 31) Bolrendt H., Becker W.M., Friedrichs K.H., Darsow U., Tomingas R. Interaction between aeroallergens and airborne particulate matter. *Int Arch Allergy Immunol* 1992; 99: 425-8.
- 32) Berejano E.A., Crespo M., Rao C.G., Alvarez E.A. Serum levels of total IgE in non-allergic children. Influence of genetic and environmental factors. *Allergy* 1987; 42: 276-83.
- 33) Wjst M., Heinrich J., Lin P., Dold S., Wasser G., Merkel G., Huelsho C., Wichmann H.E. Indoor factors and IgE levels in children. *Allergy* 1991; 49: 766-71.
- 34) Diaz-Sanchez D., Dotson A.R., Takenaka H., Saxton A. Diesel exhaust particles induce local IgE production in vivo and alter the pattern of IgE messenger RNA isoforms. *J Clin Invest* 1994; 94: 1417-25.
- 35) Aris, R.M.; Christian, D.; Hearne, P.Q.; Finkbeiner, W.E.; Balmes, J.R. Ozone-induced airway inflammation in human subjects as determined by airway lavage and biopsy. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 1763-72.
- 36) Peden D.B., Setzer R.W., Jr., Devlin R.B. Ozone exposure has both a priming effect on allergen-induced responses and an intrinsic inflammatory action in the nasal airways of perennial allergic asthmatic. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 1336-45.
- 37) Sandström T., Sternberg N., Eklund A., Ledin M-C., Rjerner L., Kolmodin-Hedman B., Lindström K., Rosenthal L., Ångström T. Inflammatory cell response in bronchoalveolar lavage fluid after nitrogen dioxide exposure of healthy subjects: A dose response study. *Eur Respir J* 1991; 4: 332-9.
- 38) Devalia J.L., Davies R.J. Airway epithelial cells and mediators of inflammation. *Respir Med* 1993; 87: 405-8.
- 39) Devalia J.L., Spsford R.J., Cundell D.R., Rusznak C., Campbell A.M., Davies R.J. Human bronchial epithelial cell dysfunction following exposure to nitrogen dioxide, in vitro. *Eur Respir J* 1993; 6: 1308-16.
- 40) Rusznak C., Devalia J.L., Davies R.J. The impact of pollution on allergic disease. *Allergy* 1994; 49: 21-7.
- 41) Bayram H., Devalia J.L., Spsford R.J., Ohtoshi R.J., Davies R.J. Effect of diesel exhaust particulates on the ciliary beat frequency of human bronchial epithelial cells, in vitro. *Eur Respir J* 1995; 8: 43s (abstract).

- 42) Calderón M.A, Devalia J.L, Ruzsack C, Evans K, Davies R.J. The effect of ozone (O<sub>3</sub>) on epithelial permeability and synthesis of IL-8 and GM-CSF by cultured nasal epithelial cells. from non-atopic non-rhinitis subjects. Clin Exp Allergy 1994; 24: 166 (abstract).
- 43) Fernández-Cladas E, Fox R.W. Environmental control of indoor air pollution. Med Clin N A 1992; 76:935-952.
- 44) Strachan D.P, Carey I.M. Home environment and severe asthma in adolescence. A population-based case control study. Br Med J 1995; 311: 1053-1056.
- 45) Croce J, Ribeiro P.A, Gonçalves A.A.G, Tamaki A, Paula Neto M.E. Projeto Respiração. Estudo epidemiológico da asma brônquica, rinite e bronquite crônica na cidade de Cubatão em dois períodos 1982 e 1988. Faculdade de Ciências de Santos. Disciplina de Imunologia Clínica. 1990.