



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

**EL IMPACTO DEL OZONO EN EL ASMA  
INFANTIL**

**T E S I S  
PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
MÉDICO ESPECIALISTA EN:  
PEDIATRÍA MÉDICA  
P R E S E N T A:  
DR. FERNANDO EDUARDO AYALA VALENZUELA**

**TUTOR DE TESIS  
DR. JOSÉ GUADALUPE HUERTA LÓPEZ**



MÉXICO, D.F.

2012



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

TITULO DE TESIS  
**EL IMPACTO DEL OZONO EN EL ASMA INFANTIL**

DR. ALEJANDRO SERRANO SIERRA  
DIRECTOR GENERAL INP  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACION EN PEDIATRIA

DRA. ROSAURA ROSAS VARGAS  
SUBDIRECTORA DE ENSEÑANZA

DRA. MIRELLA VAZQUEZ RIVERA  
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO

DR. JOSE GUADALUPE HUERTA LOPEZ  
TUTOR DE TESIS

## INDICE

Introducción	_____	1
Generalidades del ozono	_____	5
Fisiología pulmonar infantil y Efecto del ozono	_____	7
Exposición temprana a contaminantes y sensibilización alérgica.	_____	12
Impacto de la contaminación aérea en el desarrollo de asma	_____	15
Factores de riesgo para el aumento del impacto de la contaminación aérea y desarrollo de asma	_____	21
Efecto del ozono en el asma	_____	24
Impacto de exposición al ozono en inflamación de la vía aérea	_____	32

Influencia de la dieta y contaminación

aérea. \_\_\_\_\_ 38

Bibliografía \_\_\_\_\_ 44

## IMPACTO DEL OZONO EN EL ASMA INFANTIL

Dr. Huerta López José G, Dr. Ayala Valenzuela Fernando Eduardo.

### INTRODUCCIÓN.

El asma bronquial se define como una enfermedad pulmonar inflamatoria crónica asociada a obstrucción, variable y reversible del flujo aéreo; se consideran hallazgos típicos de ella, el estrechamiento excesivo de las vías respiratorias en respuesta a una variedad de estímulos: la hiperreactividad bronquial, la hipersecreción de las glándulas mucosas, infiltrado inflamatorio y cierto grado de daño epitelial y microvascular. Clínicamente se manifiesta por episodios repetidos de dificultad respiratoria con sibilancias y tos; reversible con tratamiento o sin él **(1)**

Estudios de prevalencia señalan que el asma afecta 100 millones de personas en el mundo y es la enfermedad respiratoria crónica más frecuente en niños y adolescentes. La prevalencia es de alrededor de 10%; 80% de los niños desarrolla los síntomas antes de los cinco años y 30% antes de los dos años. En 70 a 90% de ellos el cuadro remite entre los 10 y 15 años, en la recidiva es del 30% y el promedio de cura definitiva del asma infantil es de aproximadamente de 50%. Es considerada una enfermedad multifactorial, ya que está asociada a factores del ambiente que se califican como predisponentes, causales y contribuyentes a esta enfermedad. **(1)**

El aumento de la prevalencia del asma en los últimos años ha generado la búsqueda de posibles factores desencadenantes y las condiciones vinculadas con su origen, pero las condiciones ambientales son las que mejor explican su comportamiento, ya que al aumentar la contaminación ambiental aumenta también el número de pacientes con asma. **(1)** Estudios epidemiológicos reportan que la exposición al ozono aumenta el número de hospitalizaciones por asma y de visitas a servicios de urgencias, así como un aumento en la cantidad de medicamentos en el control de esta enfermedad. **(2)** La influencia de la contaminación del medio ambiente también puede verse cuando algunos asmáticos, con carga genética intolerante al cambiar de lugar de residencia o mejorar las condiciones de la vivienda remite la enfermedad, ya que se apartan de los alérgenos que desencadenan las crisis, **(3,4)** lo cual sugiere la posibilidad de que, lo que se herede sea la sensibilidad a determinados contaminantes y no la enfermedad en sí, esto se ve apoyado por el hallazgo de individuos con antecedentes familiares de asma que no desarrollan la enfermedad, sino se exponen a los alérgenos que más frecuentemente provocan la reactividad **(1)**. Se ha postulado que los factores ambientales pueden jugar un papel muy importante en el desarrollo de enfermedades alérgicas de la vía aérea, ya que es improbable que solamente los factores genéticos expliquen este aumento en un período de tiempo tan breve. **(5)**.

En términos de números, carga de morbilidad, así como costos a la salud; el asma es la enfermedad crónica de la infancia más importante, con un costo estimado en EUA de 1 billon de dolares (Wang et al, 2005). Basados en sus más recientes revisiones de información del ozono y sus efectos relacionados con la

salud, la agencia de protección ambiental de EUA nuevamente ha concluido que los niños con asma constituyen un grupo que es más susceptible al ozono y sus efectos secundarios. Las hospitalizaciones y visitas al departamento de urgencias son contribuidores mayores a los costos de salud relacionados con el asma en la infancia, y son responsables de aproximadamente un 12% de los costos por asma en niños de 5-17años. (Wang et al. 2005).

Se puede definir a la contaminación ambiental como los cambios producidos por la actividad del ser humano sobre el ambiente con la subsecuente afectación de agua, suelo y atmósfera. Esto lleva a repercusiones en la biodiversidad así como en la degradación de los suelos y modificaciones en la química atmosférica, problema que en su conjunto se ha denominado cambio global. **(6)** Se considera que se trata de un problema complejo ya que la calidad del aire es el resultado de profundas implicaciones estructurales, funcionales y territoriales que tienen que ver con el volumen de contaminantes emitidos, con el comportamiento fisicoquímico de las partículas producidas y de la dinámica meteorológica, que determinan la velocidad de dispersión, transformación y remoción de los contaminantes en la atmósfera.

Los gases contaminantes en general son más pesados que el aire por lo que tienden a acumularse a nivel del suelo. Los contaminantes primarios se originan en los procesos de combustión (HC, CO, NO, SO<sub>2</sub>), principalmente de los derivados del petróleo. En la atmósfera estos gases interaccionan entre sí y con la ayuda de la radiación solar forman una gran cantidad de contaminantes

secundarios, generalmente más nocivos como el ozono, (O<sub>3</sub>) el nitrato de peroxiacetilo (PAN) y otros **(6)**

Trabajos recientes han sugerido que los efectos sobre la esperanza de vida de la contaminación ambiental no están distribuidas uniformemente, sino que dependen de factores tales como la educación y el estado de vitaminas antioxidantes, lo que implica que la esperanza de vida podría reducirse más en los grupos de población desfavorecidos **(7)**

El interés por los efectos de salud de la contaminación del aire se hizo más intensa después de dos estudios de cohortes EE.UU. que sugieren que la exposición a partículas finas en el aire se asocia con disminución de la esperanza de vida. Ambos estudios se basaron en observaciones de la década de 1970 a finales de 1980, cuando las concentraciones de contaminación en el aire son mucho menores de las que habían sido en el pasado. En un tercer estudio de cohorte (AHSMOG) encontraron efectos significativos de las partículas con un diámetro inferior a 10 micras (PM<sub>10</sub>) en las muertes respiratorias no-malignas en los hombres y mujeres, y en la mortalidad por cáncer de pulmón en los hombres no fumadores. El efecto de acortar la esperanza de vida útil se ha estimado en 1-2 años, que es sustancial en comparación con los efectos del estilo de vida o factores ambientales de riesgo relacionados con la mortalidad. **(7)**

Ahora que la concentración de dióxido de azufre ha disminuido notablemente, la atención se ha desplazado al ozono, dióxido de nitrógeno y partículas suspendidas. (7)

## **GENERALIDADES DEL OZONO.**

El Ozono (O<sub>3</sub>) es una molécula de 3 átomos de oxígeno, que se forma directamente por la acción de la luz solar sobre el dióxido de nitrógeno (Boubel et al. 1994) (5,6), un gas más pesado que el aire, ligeramente azul, de olor agradable a concentraciones bajas y sofocantes en concentraciones altas. La mayoría del ozono se forma en el ambiente externo, pero también se puede encontrar en altas concentraciones en lugares de trabajo tales como plantas de soldar y fábricas de papel (Bascom et al 1996). Se ha convertido en uno de los contaminantes externos más importantes en muchas áreas del mundo, especialmente aquellas caracterizadas por largos períodos de luz solar brillante (Graham 2004) (5)

El O<sub>3</sub> existente en el ambiente es producto de diferentes fuentes, una es la intrusión de éste desde la estratosfera, especialmente en verano cuando el intercambio de estratosfera/troposfera es mayor. Otra fuente es producto de reacciones fotoquímicas secuenciales complejas por efecto de la radiación actínica. Los vapores orgánicos fotorreactivos como los hidrocarburos olefínicos y formaldehído originados por actividades antropogénicas y el metano que, es un producto mayor de decadencia biogénica natural contribuyen grandemente en la formación de O<sub>3</sub>. Por otra parte, también pueden contribuir a la formación de O<sub>3</sub> el

isopreno y el terpeno emitidos por algunos árboles, especialmente el eucalipto. Las concentraciones de óxido nítrico, precursor del O<sub>3</sub>, han aumentado continuamente por el incremento del uso de combustibles fósiles. El O<sub>3</sub> requiere de la energía solar para su formación, particularmente de los rayos ultravioleta cuyos niveles más altos se registran al mediodía y al inicio de la tarde. Ya que el O<sub>3</sub> es altamente reactivo, su concentración al nivel del suelo disminuye marcadamente durante la noche **(8)**.

El ozono se forma en la atmósfera a partir de reacciones fotoquímicas complejas en las que participan el oxígeno molecular y los precursores como el oxido nítrico, hidrocarburos volátiles y halogenados orgánicos en la presencia de la luz solar **(6, 9, 10)**.

El ozono (O<sub>3</sub>) es virtualmente insoluble en agua y, por esta razón, puede depositarse en cualquier lugar a lo largo de la vía aérea respiratoria (Sandström 1995), sin embargo, se piensa que solamente una pequeña parte del ozono inspirado alcanza el epitelio alveolar porque, siendo un oxidante inestable, reacciona prontamente con los constituyentes lípidos de las vías aéreas respiratorias (Pryor 1992). Esta reacción forma radicales libres, peróxido de hidrógeno y aldehídos que pueden lesionar el sistema respiratorio. Los productos secundarios se derivan de estas sustancias y causan daño celular (Kelly et al 1995; Graham 2004). **(5)**.

Las concentraciones en los centros urbanos tienden a ser inferiores a los de los suburbios, principalmente como resultado de la compactación de la capa de ozono por el óxido nítrico derivados del tráfico vehicular. **(7)**.

Se conoce que el comportamiento del ozono depende en un 30% de las fluctuaciones meteorológicas y en un 70% de los cambios en el volumen de las emisiones contaminantes y de la actividad económica. **(6)**.

## **FISIOLOGIA PULMONAR INFANTIL Y EFECTO DEL OZONO.**

Es importante el efecto de la contaminación área en los niños porque: sus pulmones no están completamente desarrollados, siendo menos aptos para la reparación total cuando una lesión altera la morfogénesis, pueden tener exposiciones mayores a los adultos al permanecer mas tiempo en los exteriores estando expuestos a concentraciones de contaminantes aéreos generados por combustión, las exposiciones pueden entregar dosis mas altas de diferentes composiciones que pueden permanecer mas tiempo en el pulmón. Los niños tiene tasas de ventilación mas altas que los adultos y son físicamente mas activos; así mismo los adultos son respiradores nasales que permiten reducir la concentración de los contaminantes siendo los niños respiradores mas bucales. Los niños tienen sistemas inmunológicos inmaduros, lo cual juega un papel importante en el asma. Las consecuencias que se han observado en la exposición temprana a niveles

altos de contaminantes aéreos son disminución en la función pulmonar e incremento en la susceptibilidad de enfermedades respiratorias y asma. **(11)**

Se conoce poco sobre el desarrollo fisiológico de los pulmones en los niños bajo condiciones ambientales adversas. Sin embargo Fanucchi y Cols. (2000) evaluaron la morfogénesis pulmonar postnatal y su función en monos infantiles, los cuales tiene estructuras aéreas y desarrollo postnatal pulmonar semejante al de los humanos. Se evaluó la estructura y morfología de la vía aérea posterior a 5 meses de exposición episódica a ozono 0.5 ppm (O<sub>3</sub>). Comparado a los controles, Los animales expuestos al ozono tuvieron menos generaciones de vía aérea, epitelio bronquial hiperplásico, y músculo liso alterado en los bronquiolos terminales y respiratorios. Estos resultados sugieren que la exposición episódica al ozono ambiental compromete la morfogénesis postnatal de la vía aérea traqueobronquial **(11)**

El ozono causa irritación en los ojos; en vías respiratorias disminuye la capacidad vital forzada y el flujo espiratorio forzado y aumenta la hiperreactividad bronquial. **(6).**

El principal sitio de acción del ozono, en el ser humano, es en la mucosa de las vías respiratorias. Los síntomas que se observan con mayor frecuencia son: tos, sibilancias, cefalea, náuseas, malestar general e irritación conjuntival de la nariz y de la faringe. Los factores que pueden influir en su transporte y eliminación de las vías respiratorias altas son: la morfología nasal, las características de la

respiración y la cantidad y composición bioquímica del moco. La exposición aguda provoca disminución de la capacidad inspiratoria posiblemente por disminución de la actividad de los músculos inspiratorios. Estudios en población no fumadora han mostrado que la exposición crónica se asocia con cambios morfológicos y celulares de los bronquiolos terminales y de la región alveolar proximal y con endurecimiento pulmonar. Los efectos extrapulmonares no se han definido, pero se ha propuesto que el ozono y sus metabolitos pueden afectar a los linfocitos y eritrocitos. **(12)**

Existe evidencia de que las partículas dióxido de nitrógeno (NO<sub>2</sub>) y O<sub>3</sub> pueden reducir la depuración mucociliar y acrecentar la permeabilidad de las células epiteliales de la vía aérea, promoviendo así la retención de alérgeno y facilitando el acceso de alérgenos al sistema inmune (Devalia et al. 1998; Ponsonby et al. 2001; D'Amato et al. 2002). Se ha demostrado que el ozono, NO<sub>2</sub>, y partículas suspendidas (PM) (incluyendo las partículas de escape de diesel) inducen respuestas inflamatorias agudas en la vía aérea e intensifican las respuestas de fase inmediata y tardía a los alérgenos comunes (Jorres et al. 1996; Heinrich y Wichmann 2004; Peden 2005). **(12)**

La exposición al O<sub>3</sub> y óxido nítrico aumenta los niveles de IL-6, IL-8, factor estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), fibronectina, y aumenta la manifestación de la molécula de adhesión endotelial vascular ICAM-1 y BAL (Armitage y Turner 1970; Devlin et al. 1991; Aris et al. 1993, Devalia et al. 1993; Devlin et al. 1994; Balmes et al. 1997). Se ha informado un aumento de

albúmina, IgG y  $\alpha$ 1-antitripsina en el fluido de revestimiento epitelial después de exposición a O<sub>3</sub>, indicando una mayor permeabilidad vascular (Koren et al. 1989). Las reacciones del fluido de revestimiento epitelial y el O<sub>3</sub> producen aldehídos, peróxido de hidrógeno y radicales orgánicos (Krishna et al. 1998).**(12)**

En resumen, estudios de laboratorio muestran que el NO<sub>2</sub> y O<sub>3</sub> pueden intensificar la respuesta de las vías aéreas a los alérgenos inhalados; de esta manera, se necesitaría una cantidad menor de alérgenos para desencadenar una reacción alérgica. Ellos son también compuestos oxidantes altamente reactivos. Sus reacciones con células y fluido de revestimiento epitelial puede llevar a la síntesis de mediadores pro-inflamatorios, tales como citocinas y GM-CSF, y moléculas de adhesión, que se traducirán en la inflamación e hiperreactividad de la enfermedad alérgica de la vía aérea **(12)**.

#### **Tabla 1. Efectos principales del ozono en niños**

- a. Reduce la depuración mucociliar y aumenta la permeabilidad de las células epiteliales de la vía aérea
  - b. Aumenta los niveles de IL-6, IL-8, factor estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), fibronectina, y aumenta la manifestación de la molécula de adhesión endotelial vascular.
  - c. Intensifica la respuesta de las vías aéreas a los alérgenos inhalados.
-

Los niños pasan mas tiempo en el exterior que los adultos, sobre todo durante el verano y durante la tarde. La exposición a los contaminates aéreos externos es un motivo de preocupación ya que su sistema inmunológico y pulmones se encuentran en desarrollo, ya que los efectos adversos en la función respiratoria van en función de la concentración de ozono, duración a la exposición y ventilación por minuto. En adición, la exposición en una mujer embarazada a contaminantes aéreos puede ser dañino para el feto. Recientes estudios epidemiológicos han demostrado que los niveles de contaminantes en el aire, incluyendo partículas ambientales y contaminantes gaseosos tales como ozono, dióxido de nitrógeno, y monóxido de carbono están asociados a efectos adversos en la salud a corto y largo plazo. **(13, 14, 15)**

Hay evidencia de que los asmáticos no son más sensibles al ozono en comparación con los no asmáticos en el caso en que el ozono es el único irritante (Linn et al, 1994;.. Holz et al, 1999), pero también hay algunos datos demuestran que el ozono podría exacerbar las reacciones alérgicas si tanto el ozono y los alérgenos están presentes (Jrres et al, 1996;.. Holz et al, 2000). **(15)**

En un estudio de los efectos de ozono en diferentes subgrupos poblacionales por Hoppe et al, encontraron mayores tasas de respuesta al ozono en los grupos de asmáticos (21%) y niños (18%) en comparación con los ancianos y los deportistas (ambos 5%). Esto significa que en los niños y los asmáticos, con relevantes relacionadas con el ozono, es mucho más probable que disminuyan la función pulmonar de forma aguda que en los otros grupos estudiados. **(15).**

La capacidad vital forzada y el volumen espiratorio forzado en un segundo (FEV1), son los parámetros más comunes usados en estudios epidemiológicos para la evaluación del crecimiento pulmonar. Estudios longitudinales en niños sanos, expuestos a niveles elevados de contaminantes ambientales aéreos, han mostrado tener menor capacidad vital forzada (CVF) y un déficit en la FEV1 obtenida para el tiempo en que el niño llega a la adultez. **(14)**.

Las mediciones de flujo máximo espiratorio son los medios más sensibles para acceder el estrechamiento de los bronquios y bronquiolos en estudios epidemiológicos. Los flujos aéreos a mitad de la capacidad vital forzada (FEF 50) han sido considerados mejores índices para estrechamiento de la vía aérea pequeña que FEV1 y CVF, mientras que el ratio FEV1/CVF es menos sensible. **(14)**.

## **EXPOSICIÓN TEMPRANA A CONTAMINANTES Y SENSIBILIZACIÓN ALÉRGICA.**

Hay factores intrauterinos y de la niñez temprana que pueden influir en la sensibilización alérgica y alergia. Como lo son estatus de atopia materna, género, peso al nacimiento, tabaquismo materno durante el embarazo y el acudir a guarderías. **(16)**

Basado en modelos de chimpancé Rhesus del desarrollo de funciones inmunes primarias importantes en la vida fetal, el segundo trimestre es un periodo importante para el desarrollo de tejidos linfoides y de regulación inmune y función efectora. En análisis multivariantes, la influencia de exposición prenatal a monóxido de Carbono (CO), en la sensibilización a alérgenos externos permaneció más pronunciada en la exposición en el 2do trimestre de embarazo, relativo a exposiciones en el 1er y 3er trimestre o aquellos dentro los primeros dos años de vida. **(16)**

De que el feto es capaz de una respuesta inmunológica a aero alérgenos en algún punto del desarrollo ha sido demostrado en estudios con células sanguíneas mononucleares del cordón. Los hallazgos fueron consistentes con alteración en pasos del desarrollo que pudieran conllevar a alteraciones de respuestas inmunes durante el desarrollo fetal posterior o en el periodo postnatal inmediato. **(16)**

Los niños son mas vulnerables a tener efectos adversos de contaminantes aéreos que los adultos. 80% de los alveolos son formados posnatalmente y los cambios en el pulmón continúan hasta la adolescencia. Durante el periodo pos-neonatal temprano, el desarrollo pulmonar es altamente susceptible a daño posterior a exposición de los tóxicos ambientales. **(10)**

El desarrollo de asma infantil y de alergia aparentemente es el resultado de interacciones genéticas ambientales; las exposiciones tempranas interactúan con

el genotipo del niño y determina la respuesta a factores ambientales y riesgo subsecuente de enfermedad. **(14).**

El estilo de vida y la nutrición pueden también ser importante para el desarrollo de los pulmones y sistema inmune, y varios estudios sugieren que los nutrientes (por ejemplo, omega 3 ácidos grasos, vitamina D) y el consumo de frutas y verduras protegen contra el asma, mientras que la obesidad y la falta de ejercicio puede tener el efecto opuesto. Los episodios de sibilancia inducidos por virus a los 2 a 3 años de vida son un fuerte factor de riesgo para el asma, sobre todo en niños con características tales como características atópicas tales como sensibilización alérgica y dermatitis atópica. **(17).**

Las fuentes de alérgenos externos son mas influenciadas por las estaciones del año que los alérgenos internos, como los derivados de mascotas que viven dentro de la casa durante todo el año. Mientras que las exposiciones a alérgenos internos pueden ser mas frecuentes, las fuentes y los niveles de dichos alérgenos son mas fácilmente controlables. En el corto plazo, la exposición a alérgenos externos puede ser controlada permaneciendo en el interior con condiciones de ventilación cerrada que excluyen estos alérgenos. Sin embargo, al menos que uno se mueva a una comunidad con niveles de alérgenos externos más bajos o instale equipo de filtración casero que son caros, hay poco que se puede hacer para reducir la exposición a los alérgenos externos por un periodo prolongado como lo son los meses prenatales. Consecuentemente, la sensibilidad hacia estos alérgenos puede resultar en mas síntomas y exacerbaciones asmáticas que la

sensibilización a alérgenos internos. Estos resultados demuestran que la sensibilización a alérgenos internos y externos debe ser examinada por separado.

**(16)**

Se estudio la asociación entre la exposición prenatal y durante las primeras etapas de la vida a contaminantes aéreos externos y sensibilización alérgica en un cohorte que incluyo 170 niños de entre 6 y 11<sup>a</sup> con asma, que Vivian en el valle central de California. La sensibilización alérgica se midió con la prueba cutánea de Prick a 14 alérgenos. La exposición prenatal y en las primeras etapas de la vida fue reconstruida para ozono, dióxido de nitrógeno, monóxido de carbono (MC) y partículas suspendidas menores de 10 micras para cada niño. Los modelos fueron desarrollados para la sensibilización a cualquier alérgeno y por lo menos a un alérgeno interno. En análisis multivariantes la exposición incrementada a MC durante el embarazo fue asociada a un incremento en el riesgo de sensibilización a por lo menos un alérgeno externo. Concluyendo que la exposición a contaminantes relacionados con el tráfico durante el embarazo puede incrementar el riesgo de sensibilización a alérgenos externos entre los niños asmáticos. **(16)**.

### **IMPACTO DE LA CONTAMINACIÓN AÉREA EN EL DESARROLLO DE ASMA.**

La evidencia de que la contaminación aérea causa asma es limitada. Sin embargo, los hallazgos encontrados sugieren, que entre los asmáticos, la contaminación aérea puede contribuir al riesgo de respuesta inmunológica a alérgenos externos. La sensibilización alérgica definida por resultados de prueba de piel está asociada

con un asma más severa. Por lo tanto, aunque la contaminación aérea no “cause” asma de forma directa, puede contribuir a las exacerbaciones asmáticas a través de sensibilización a algunos alérgenos. Estudios de exposición humana han demostrado que las partículas suspendidas del diesel pueden incrementar la respuesta mediada por IgE a alérgenos. El monóxido de carbono es una fuente importante de las emisiones de las fuentes móviles, y a su vez puede interactuar con otros contaminantes como lo es el ozono para incrementar las respuestas hacia los antígenos ambientales. **(16)**

Los lactantes, niños, ancianos y aquellos con enfermedad cardiovascular se encuentran entre los más susceptibles a los efectos adversos para la salud de los contaminantes **(18)**. Otros contaminantes (ozono, dióxido de azufre, partículas suspendidas, dióxido de nitrógeno) tienen efectos respiratorios en niños y adultos, incluyendo el aumento de enfermedad de las vías respiratorias, exacerbaciones de asma, y disminución de la función pulmonar (por ejemplo, los cambios en flujo máximo). La contaminación atmosférica también tiene efectos indirectos sobre los indicadores de salud tales como la utilización en el cuidado de la salud y ausencias a la escuela. **(10)**

Los contaminantes más ligados a efectos en las enfermedades alérgicas de la vía aérea son el dióxido de nitrógeno (NO<sub>2</sub>), ozono (O<sub>3</sub>), y las partículas suspendidas (PM) (D’Amato 2000; Salvi 2001; Trasande y Thurston 2005). (2, 17) Por otro lado, se ha informado que la reducción de contaminación del aire reduce la morbilidad por asma. El cierre de una fábrica de acero debido a una huelga en Utah Valley

fue asociada con una reducción en las hospitalizaciones por asma y neumonía durante el tiempo en que la fábrica estuvo cerrada (Pope CA III 1989; Pope CA III 1991). En Atlanta, durante los Juegos Olímpicos, se produjo una disminución de las visitas al servicio de urgencia por asma como resultado de una reducción en el tráfico (Friedman et al. 2001; Frye et al. 2003) **(19)**

El mecanismo de acción por el cual la exposición prolongada a contaminantes aéreos produce los cambios en el desarrollo pulmonar no se ha establecido de forma clara. En estudios de animales y humanos se ha demostrado varios cambios en la morfología pulmonar relacionado con la exposición al ozono, particularmente con un predominio en el patrón restrictivo. Calderon y cols., han sugerido que la inhalación crónica y sostenida de una mezcla compuesta de contaminantes , incluyendo ozono y PM, puede asociarse a enfermedad de las vías aéreas pequeñas.

Recientemente, el estrés oxidativo, resultado de la exposición prolongada a compuestos oxidantes (ozono, óxido nítrico y componentes particulados) han sido identificados como los contaminantes aéreos más relevantes con efectos tóxicos. La expresión incrementada resultante de las citocinas pro inflamatorias conlleva a una respuesta inflamatoria incrementada y daño crónico pulmonar potencial. **(20)**.

Brauer et al. Analizó exposiciones de no asmáticos durante los primeros cuatro años de vida y encontró asociaciones positivas entre la contaminación aérea y: sibilancias, asma, infecciones de oído/nariz garganta, resfriados serios, y sensibilización a alérgenos alimentarios, pero no en IgE total. **(16)**

Existe evidencia que sugiere que hay una importante variación geográfica en la prevalencia del asma, que no parece relacionarse con factores genéticos, étnicos o raciales. Por ejemplo los niños en edad escolar que acudían a primaria que vivían en la antigua Alemania Occidental tenían una prevalencia más alta de asma (5.9%) en contra de (3.9%) vista en Alemania oriental. Otros estudios han demostrado una variación importante en muchos niños que viven en varios países del norte, centro y este de Europa. Similarmente la prevalencia de sibilantes o asmáticos entre los chinos étnicos que viven en Hong Kong y la diferencia entre una ciudad cercana en el sur de China es de 11.6 y 1.9% respectivamente. Estas diferencias regionales fuertemente soportan la teoría que los factores relacionados con el estilo de vida y la influencia local ambiental (contaminación ambiental) tiene un alto riesgo en el desarrollo de asma. **(21)**

Los niveles de contaminación del aire en São Paulo han sido asociados con un aumento de los síntomas y enfermedades respiratorias (Ribeiro y Assunção 2001), visitas a urgencia de niños debido a respiración sibilante (Lin et al. 1999; Farhat et al. 2004) y hospitalizaciones por asma (Gouveia y Fletcher 2000, Farhat et al. 2004) informa una mayor sensibilización entre un grupo de niños que viven en São Paulo cuando se le compara con otro grupo de Atibaia (ciudad menos contaminada) (Galvão et al. 2002). Los autores señalan que los grupos eran homogéneos con respecto a historial personal y familiar de alergias. El mismo grupo de niños fue más tarde estudiado (Galvão et al. 2004) para evaluar la condición de la inflamación nasal ya que podría posiblemente reflejar inflamación

bronquial. Se midieron concentraciones de triptasa y proteína catiónica de eosinófilo (ECP), marcadores de célula mast y activación de eosinófilos. La concentración de triptasa no difirió entre grupos, pero la ECP fue significativamente más elevada en los niños de São Paulo. También los niños de São Paulo que fueron sensibilizados a los alérgenos tenían concentraciones más elevadas de ECP que los no-sensibilizados, mientras que no hubo diferencia entre sensibilizados y no sensibilizados para los niños que vivían en Atibaia **(5)**

Los niños que viven en un ambiente rural aparentemente tienen un menor riesgo de desarrollo de asma que aquellos que viven en medio urbano. Los niños expuestos a contaminantes aéreos tanto internos como externos experimentan exacerbaciones de sus síntomas. Por último, el efecto de la exposición a largo plazo a cierto aero alérgenos depende del tipo de alérgeno y del tiempo de exposición en la vida del niño. **(14).**

Se realizó un estudio cuyo objetivo fue limitar la exposición de contaminantes externos en la vida real en niños, en donde incluyeron niños mayores de 7 años, con diagnóstico hecho por algún médico de asma persistente definido por la Iniciativa Global para el Asma, con prueba positiva de piel-prick para ácaros del polvo, que pudieran realizar mediciones de flujo espiratorio pico y fracción exhalada de óxido nítrico (FeNO). **(22)**

Todas las exposiciones y mediciones clínicas se realizaron primero en el ambiente urbano en el día antes de la recolocación (día 0) y nuevamente en el día 7 posterior a la recolocación en el ambiente rural. **(22)**.

Esta modificación ambiental fue rápidamente seguida de cambios medibles en los bio marcadores de inflamación de las vías aéreas superiores e inferiores. Específicamente se encontró una disminución de cuatro veces en los eosinófilos nasales ( $P= 0.002$ ). Este efecto fue muy consistente, y los eosinófilos se convirtieron virtualmente indetectables ( $<1\%$ ) en las vías aéreas superiores de la mayoría de los sujetos después de una semana de exposición al ambiente rural. El vivir en un ambiente con menos contaminación también se asoció a una reducción en la inflamación eosinofílica de las vías aéreas inferiores, reflejada por una disminución significativa de la concentración de FeON ( $P= 0.028$ ), y con una mejoría consistente en la función de las vías aéreas reflejada por un incremento altamente significativo en el flujo respiratorio máximo (PEF) media ( $P=0.0001$ ). Mientras que la respuesta de los leucotrienos fue muy variable entre los grupos. **(22)**

Las cuentas de eosinófilos nasales son primariamente un marcador de inflamación alérgica de las vías aéreas superiores, mientras que el FeON se ha mostrado estar cercanamente relacionado con el grado de inflamación eosinofílica y respuesta a metacolina en las vías aéreas inferiores. De forma importante, el respirar un aire más limpio fue asociado en la mayoría de los niños con una mejoría rápida y altamente significativa funcional del flujo aéreo espiratorio. **(22)**

En este estudio se limitó de forma deliberada a niños con asma persistente leve y sin terapia para evitar la posibilidad de que los medicamentos antiinflamatorios pudieran enmascarar los efectos debidos a factores ambientales en los biomarcadores inflamatorios y funcionales. **(22)**.

Aunque las causas definitivas del desarrollo de asma todavía se están descubriendo, hay evidencia muy importante que apunta hacia las exposiciones ambientales, que pudieran interactuar con susceptibilidad genética predeterminada, un fenómeno que comúnmente se denomina interacción genética – ambiental. Alguna evidencia apunta a la heredabilidad del asma, porque ocurre mas frecuentemente en niños cuyos padres tenían asma y en gemelos afectados.

## **FACTORES DE RIESGO PARA EL AUMENTO DEL IMPACTO DE LA CONTAMINACIÓN AÉREA Y DESARROLLO DE ASMA.**

El glutatión-S-transferasa Mu1 (GSTM1) es un antioxidante de fase II enzimáticamente regulado por el factor nuclear de transcripción E2. El genotipo GSTM1 null (GSTM12) resulta en una falla para producir la proteína GSTM1. La falta de dicho genotipo confiere un riesgo incrementado de efectos adversos en la salud debido a exposición a este tipo de contaminantes aéreos. **(23)**.

Una serie de reportes de cohorte en niños con asma en la Cd. De México ha demostrado un efecto en la exposición al ozono ambiental y exacerbaciones

asmáticas. Este grupo reportó que los niños asmáticos con el genotipo GSTM12 tienen un riesgo incrementado de exacerbaciones asmáticas inducidas por ozono, y es más probable que se puedan beneficiar de suplementación antioxidante para prevenir tales exacerbaciones. **(23)**.

Otro estudio examinó el efecto en la función pulmonar y los niveles séricos de la proteína de células Clara 16 (CC16), la cual es un marcador para permeabilidad celular respiratoria incrementada, con niveles de ozono mayores de 0.08 ppm en 24 ciclistas durante un viaje de 2 horas. 8 de estas 24 personas tenían tanto el genotipo de tipo salvaje NQO1 y GSTM12 y se vio que tuvieron una relación fuerte tanto en niveles séricos de CC16 incrementados y disminución de la función pulmonar. **(23)**.

Se ha encontrado que los eventos adversos asociados con exposición a incrementos en el ozono ambiental aéreo generalmente ocurren 24 a 48 hrs después de que el evento del ozono ocurrió. El genotipo GSTM12 está asociado a un riesgo incrementado para tales eventos adversos. Si estos efectos fueran primariamente debidos a un efecto inmediato del ozono en la función pulmonar, los eventos de contaminación aérea deberían de resultar en exacerbación inmediata (dentro del mismo día) de la enfermedad. Se ha observado que en voluntarios con genotipo GSTM12 tuvieron un incremento en la inflamación neutrofílica de la vía aérea, presencia incrementada de macrófagos activados funcionales, e incremento en la expresión de HLA-DR en los macrófagos y células dendríticas de la vía aérea 24 hrs después del reto con ozono, lo que sugiere que

estos cambios inflamatorios y del sistema inmune innato acontecen a dichos efectos. Estos cambios pueden directamente modificar la vía aérea, o en el caso de sujetos asmáticos alérgicos, incrementar la respuesta a alérgenos inhalados. **(23).**

En resumen, se ha reportado en varios estudios que los voluntarios con el genotipo GSTM12 a exposición a ozono de 0.4 ppm no tuvieron respuesta funcional diferente comparados con el grupo GSTM1, pero que si tuvieron un incremento en los PMN y macrófagos activados en la vía aérea después de 24 hrs de exposición al ozono. **(23).**

Variantes de los genes de arginasa están asociadas con asma infantil. Tanto los factores genéticos (historia de atopia), así como ambientales (exposición al ozono) pudieran influir en el riesgo de desarrollo de asma asociado a variantes de arginasa, sobre todo en el haplotipo ARG2. **(24).**

Hay varios potenciales mecanismos por los cuales la arginasa pudiera afectar el riesgo de asma. La arginasa es una enzima clave en el ciclo de la urea. En el último paso de dicho ciclo, la arginasa hidroliza L-arginina para producir ornitina y urea. La arginasa y la sintetasa de óxido nítrico compiten por el sustrato común L-arginina. El incremento en la actividad de arginasa incrementa la producción de ornitina, la cual puede ser convertida en prolina y poliaminas en la matriz mitocondrial. Prolina es un componente del colágeno y de la mucosa, y las poliaminas incrementan la proliferación celular. Por lo tanto es posible que el

incremento en la deposición de colágeno y la proliferación celular causada por actividad elevada de arginasa puede conllevar a remodelación de la vía aérea, lo cual es una característica típica de asma **(24)**.

## **EFEECTO DEL OZONO EN EL ASMA.**

Hay evidencia amplia de que el ozono estimula las células epiteliales de la vía aérea en formas que pudieran influenciar en la inflamación (19,30). El ozono regula al alza la secreción de citocinas y eicosanoides por las células epiteliales. Se ha demostrado niveles significativamente incrementados de las citocinas proinflamatorias IL-1b e IL-8 después de exposición al ozono, el último siendo un quimioattractor potente para el flujo de PMN. Las células epiteliales estresadas por el ozono, también liberan ATP, que es una señal proinflamatoria para un número de células inflamatorias. Las acciones del ozono sobre el epitelio puede también resultar en producción de productos de peroxidación lipídica que tienen acciones proinflamatorias. **(23)**.

En el reto agudo a exposición de ozono se ha reportado disminución del número de macrófagos en la vía aérea, mientras que otros han encontrado que la exposición repetida a ozono aumenta la población de macrófagos en la vía aérea. Adicionalmente, se ha reportado que la exposición al ozono causa una expresión incrementada en el número de proteínas de superficies inmunes innatas y adquiridas en los monocitos y macrófagos de la vía aérea, incluyendo CD11b,

CD14, CD16 y CD86, y HLA-DR, que ocurre en concierto con incrementos en el número de PMN en la vía aérea. **(23)**.

Estudios en animales y humanos in vitro e in vivo han demostrado la capacidad oxidante de gran alcance del ozono inhalado en la activación por estrés de las rutas de células de señalización en el epitelio alveolar y en las células residentes inflamatorias alveolares. Este mecanismo implica la activación del factor de transcripción nuclear  $\kappa$  y su translocación hacia el núcleo. Allí se une a las secuencias de ADN de consenso en los promotores de genes proinflamatorios que codifican para citoquinas (por ejemplo, los factores estimulantes de colonias de granulocitos y macrófagos, factor de necrosis tumoral [TNF], y la interleucina-1), quimiocinas que atraen a los neutrófilos (por ejemplo, la interleucina 8, proteína de activación de neutrófilos), y las moléculas de adhesión (por ejemplo, "la molécula de adhesión intercelular") Estas moléculas incrementan el reclutamiento de neutrófilos en las vías respiratorias y los alvéolos y los activa para la secreción de mediadores y la capacidad de causar daño a los tejidos **(7)**

Las grandes diferencias interindividuales en la respuesta al ozono inhalado tienen una base genética importante, como se ha demostrado recientemente en ratones y seres humanos. Los genes candidatos de FNT, han incluido los de manganeso superóxido dismutasa, glutatión peroxidasa, NAD (P) oxidoreductasa quinona y glutatión transferasas S. Este hecho refuerza la importancia de los antioxidantes disponibles a nivel local como el ácido úrico, albúmina, glutatión reducido, vitamina C y vitamina E presentes en el fluido del revestimiento del pulmón y la barrera

epitelial, en la protección de los pulmones contra el ozono y el efecto protector ejercido por las dietas de los antioxidantes. Complementado con una respuesta inflamatoria inducida en el pulmón por la exposición al ozono, junto con incremento en la liberación de neuropéptidos de las neuronas sensoriales, contribuye a la aguda respuesta bronco-constrictora y respuestas exageradas, observada en el asma por la exposición a este contaminante, así como a la tolerancia inducida por la exposición repetida de ozono a corto plazo. La importancia de esta tolerancia inducida por el efecto adverso reconocido de este contaminante en las exacerbaciones de asma durante los meses de verano no se conoce. Los estudios han demostrado gran variabilidad interindividual en la respuesta a contaminantes del aire. **(7)**

El aumento del ozono ambiental se ha asociado con hospitalizaciones por afecciones respiratorias o asma, visitas a emergencias por asma, y ausencias a la escuela por enfermedad de las vías respiratoria. En Atlanta, Georgia, visitas en verano a las salas de emergencia pediátricas para el asma aumentó 37% después de 6 días cuando los niveles de ozono superó los 0,11 ppm. En el sur de California, las ausencias en la escuela para enfermedad de las vías respiratorias aumentaron un 63% en la asociación con un aumento de 0,02 ppm de ozono. **(10)**

Höppe y colaboradores estudiaron 44 niños de un campamento y registraron sintomatología y espirometría, separando los resultados en dos grupos: “días de ozono” y “días controles”. Definieron “días de ozono” como aquellos en los cuales se registró en alguna hora, una concentración superior a 0.05ppm y “días

controles” a aquellos en los cuales no se excedió 0.04 ppm. Observaron que en los “días de ozono” que promediaron en total 0.079ppm, el registro de irritación de ojos, nariz y vías aéreas fue mayor y la capacidad vital forzada (FVC) y el volumen espirado en el primer segundo (FEV1) fue menor comparado con los “días control”. **(15)**.

El ozono puede ser tóxico en concentraciones inferiores a 0,08 ppm, la actual norma reguladora federal en EUA. Los estudios de campo sugieren umbrales de potencial de entre 0,04 y 0,08 ppm (1 hora de media) para efectos sobre la función pulmonar. Estudios recientes de hospitalizaciones por enfermedad de las vías respiratorias en los niños pequeños y visitas a las salas de emergencia para el asma sugieren que los efectos del ozono pueden ocurrir en concentraciones ambientales por debajo de 0,09 ppm. Otro estudio encontró que las asociaciones del ozono y los síntomas respiratorios en los niños con asma en niveles inferiores a los estándares actuales en EUA. Agencia de Protección Ambiental (EPA). Si estos resultados se confirman, las normas para el ozono pueden necesitar revisión adicional. **(10)**

En un estudio por Romieu, Meneses, Huerta donde se estudio los efectos de los contaminantes aéreos en las visitas al departamento de urgencia en la Ciudad de México, se observó que los niveles de ozono y dióxido de sulfuro fueron significativamente asociados con un aumento en el número de visitas al servicio de urgencias por asma, concluyendo que incrementos en 50 ppb en el nivel máximo de ozono para una hora, llevarían a un incremento en el número de visitas a urgencias de 43% por asma al siguiente día. La exposición a niveles elevados

de ozono (>110 ppb), en dos días consecutivos incrementaría el número de visitas a urgencias relacionadas con asma en un 68%. Demostrando una relación positiva entre la exposición al ozono y el número de niños viviendo en la Ciudad de México que fueron tratados de asma. Sugiriendo, inclusive, que la exposición acumulativa al ozono aumenta esta asociación **(25)**.

Además de los estudios sobre efectos a corto plazo, dos estudios recientes en estudiantes de primer año de universidad sugieren que el aumento de la exposición acumulativa de los niños al ozono puede afectar la función pulmonar en niños expuestos al llegar a la edad adulta, sobre todo en medidas de flujo de vías aéreas pequeñas. Las exposiciones en la primera infancia, puede por lo tanto, ser especialmente importante. **(10)**

Los niños con asma son particularmente vulnerables a los efectos adversos en salud secundarios a los niveles altos de contaminantes aéreos. Estudios en niños con asma que viven en algunas de las regiones más contaminadas del mundo concluyen que la exposición a niveles altos de ozono, de material de partículas suspendidas (PM) (especialmente las menores de 2.5 micras de diámetro), influyen en la severidad de asma, que es medida por los síntomas, necesidad de uso de medicamentos b-agonistas, restricciones de las actividades, o uso de servicios médicos. De sumo interés son los estudios recientes que demuestran los efectos del ozono y las partículas suspendidas en la severidad del asma. Como los niveles altos encontrados en la Ciudad de México que se asociaron a un mayor número de síntomas de vías respiratorias entre los niños asmáticos. **(25)**

Así mismo se ha visto que la contaminación ambiental exterior se ha asociado con una reducción en la función pulmonar y con un incremento en el número de visitas a la sala de urgencias así como hospitalizaciones. La exposición a dióxido de nitrógeno, vapor ácido, partículas de material suspendido con diámetro menor de 2.5 micras y carbón elemental tiene efectos crónicos secundarios en el desarrollo normal del pulmón en niños entre 10 y 18 años demostrado por volumen espiratorio máximo en un segundo FEV1 disminuidos **(26)**

Los resultados del estudio de Moore et al., sobre las concentraciones de ozono en el ambiente en un estudio de 18 años en el sur de California y su incremento en hospitalización de niños con asma demostraron que el ozono fue el único contaminante asociado a un incremento en las admisiones hospitalarias durante el periodo del estudio. **(27)**.

Las altas concentraciones de ozono constituyen en la actualidad el principal problema de contaminación atmosférica en el Valle de México (VM). En la actualidad en el VM se rebasa prácticamente todos los días del año (80 %) la norma de ozono **(6)** y si además, las personas trabajan o se ejercitan al aire libre y quienes viven al suroeste del VM se ven expuestos con frecuencia a concentraciones por lo menos dos veces superior a la norma actual por lo que aún los individuos sanos experimentan irritación grave y resequedad de las mucosas y cefalea.

Muchos estudios recientes muestran la relación entre la concentración de contaminantes y la agravación del asma en niños que se encuentran expuestos, hay algunos estudios que refieren que los contaminantes que más se relacionan con el agravamiento del asma son el ozono y las materias de partículas suspendidas **(18)**. El ozono empeora la inflamación de la vía aérea y su resistencia, los óxidos de nitrógeno predisponen a infecciones respiratorias, exacerbaciones de sibilancias, y respuestas incrementadas a alérgenos inhalados. El monóxido de carbono y benzeno son factores de riesgo independientes para admisiones en departamentos de emergencia y hospitalizaciones entre los niños asmáticos. **(22)**

También se presentan tasas de hospitalización más altas en individuos menores de 18 años. La morbilidad por estaciones del tiempo en asma fluctúa substancialmente en niños de edad escolar comparado con los adultos, sugiriendo una mayor susceptibilidad a desencadenantes encontrados en el medio ambiente. **(13)**.

Se ha investigado el impacto de la exposición crónica a niveles altos de ozono en los niños con admisiones por asma, un estudio realizado en el estado de Nueva York, EUA entre 1995 y 1999. Identificando admisiones por asma a través del estado integrado con el Sistema de Información de Salud Infantil uniéndola a la información de cantidades de ozono en el ambiente (8 horas máximo) del Departamento de Conservación Ambiental del Estado de Nueva York. Definiendo exposición crónica al ozono usando 3 indicadores: concentración media durante el

periodo de seguimiento, concentraciones medias durante la temporada de ozono, y proporción de días subsecuentes con niveles de ozono superiores a 70 ppb. Obteniendo como resultados que las admisiones por asma fueron significativamente asociadas con niveles incrementados de ozono para todos los indicadores de exposición crónica al ozono con (OR de 1.16-1.68) con una relación positiva de dosis-respuesta. Concluyendo que los niños más pequeños y los de nivel socioeconómico bajo tenían el riesgo incrementado con respecto a otros niños al mismo nivel de ozono. **(28)**

En un estudio realizado en la Ciudad de Nueva York entre la asociación de la edad con exacerbaciones asmáticas vinculadas a niveles incrementados de PM 2.5 y ozono. Se encontró un incremento en el riesgo total de hospitalización por asma (combinadas en general y en terapia intensiva) con niveles incrementados de PM2.5 y ozono. Cuando los resultados se agruparon por edades, el riesgo mas alto ajustado para hospitalizaciones se encontró en niños entre 6 y 18 años para tanto PM 2.5 y ozono, (prueba para heterogenicidad para PM 2.5 con  $P < 0.01$ ; y ozono  $P = 0.21$ ) **(13)**.

Este estudio encontró que los niveles incrementados ambientales de PM 2.5 y ozono se asociaron a un número incrementado de hospitalizaciones relacionadas con asma, y que la edad influyó en la susceptibilidad de efectos adversos de ambos contaminantes. La morbilidad de asma en los días con altos niveles de contaminación fue consistentemente más alto entre los niños de 6 a 18 años, y por cada cuarto de incremento en ya sea ozono o PM 2.5 hubo un incremento de 19 a

20% en el número de hospitalizaciones relacionadas con asma. Los efectos en general de los dos contaminantes fueron similares. **(13)**

### **IMPACTO DE EXPOSICIÓN AL OZONO EN INFLAMACIÓN DE LA VÍA AÉREA.**

El asma es una enfermedad compleja que se caracteriza por inflamación e hiper respuesta de las vías aéreas. Las vía de señalización del oxido nítrico (ON) se han implicado en la regulación de la hiper respuesta de la vía aérea y recientemente tanto la fracción exhalada de oxido nítrico (FeON), como el ph del condensado aéreo espirado se han propuesto como biomarcadores no invasivos para valorar la inflamación de la vía aérea. El ON exhalado es producido de forma endógena en las vías aéreas de L-arginina por la sintetasa de ON y 2 isoformas constitutivas y una sobreexpresión inducida por citocinas es probable que contribuyan a su incremento. De forma similar, los niveles elevados de citocinas se han descrito en pacientes asmáticos y la IL-8 puede contribuir a la respuesta inflamatoria de las vías aéreas.**(29)**

Barraza-Villareal y cols mostraron en un estudio de cohorte de niños asmáticos y no asmáticos que los niveles de FeON y de IL-8 en el lavado nasal, ph del condensado exhalado aéreo y los cambios en la función pulmonar fueron asociados a exposición aguda a contaminantes aéreos relacionados con el tráfico. Los cambios en la FeON fueron inversamente asociados con la FEV1 en los niños asmáticos, sugiriendo que la respuesta inflamatoria de las vías aéreas influya mas probablemente en disminuir la función pulmonar. Los efectos de los marcadores

inflamatorios fueron mas elevados para las concentraciones de PM2.5 y O3 que para el óxido nítrico. El efecto apareció el mismo día que la exposición y se puede acumular en el transcurso de varios días, resultando en una disminución de la función pulmonar después de 4-5 días de exposición acumulativa. **(29)**

El interés en estimar el impacto de la contaminación aérea en la respuesta de la IL-8 se basa en el hecho de que, aunque no es una parte clave de la respuesta asmática, su control a través de un promotor sensible de redox lo hace un buen marcador para la respuesta inflamatoria ligada a los contaminantes aéreos. Los efectos oxidativos pueden incrementar la secreción de citocinas proinflamatorias, quimiocinas y de moléculas de adhesión y exacerbar las reacciones alérgicas de la vía aérea. En particular, el estrés oxidativo se ha mostrado que regula a la alza la expresión del gen que codifica la IL-8 en varias células, conllevando a un reclutamiento de neutrófilos en los sitios de inflamación. En este estudio, el ozono (un oxidante muy potente) se asoció con una respuesta inflamatoria fuerte tanto en niños asmáticos como en los no asmáticos. **(29)**

Se encontró que el ph del condensado exhalado aéreo se disminuyo tanto en los niños asmáticos como no asmáticos por exposición a contaminantes aéreos, siendo más significativo con la exposición al ozono en los niños asmáticos. **(29)**

Esta información muestra que los niveles de FeON, de IL-8 en el lavado nasal, el ph del condensado exhalado aéreo, y los cambios en la función pulmonar están asociados con exposición aguda a los contaminantes aéreos relacionados con el

tráfico. Estos efectos adversos fueron observados en una muestra longitudinal en la población general, de forma específica en un cohorte de niños escolares que incluían niños no asmáticos. Entre los niños asmáticos, la exposición a la contaminación aérea fue relacionada con un incremento en los niveles de FeON y disminución en la función pulmonar, mientras que la inflamación de la vía aérea por neutrófilos así como una disminución en la función pulmonar se observó en niños no asmáticos. Estos resultados pueden tener implicaciones en la política de salud pública muy significativas, debido a la proporción grande de escuelas en la Ciudad de México y en otros países que están localizadas muy cercanamente a calles con tráfico pesado. **(29)**

En un estudio por Rojas-Martínez y cols., se mostraron déficits significativos en la función del crecimiento pulmonar en niños con exposición prolongada a contaminantes aéreos. En los modelos de un solo contaminante el ozono, las PM10 y el óxido nítrico fueron asociados con un déficit significativo en el crecimiento del FVC y FEV1 en niñas y niños. El ratio FEV1/FVC se incrementó debido a lo que la exposición tenía un impacto más grande en la FVC que en la FEV1. Se encontró una asociación entre el ozono y un déficit en el crecimiento de la FEF 25-75% solo entre niñas con un ratio FEF 25-75%/FVC bajo. El efecto en la FEV1 durante los 3 años de seguimiento fue ligeramente más pronunciado que el reportado por tabaquismo materno en niños de los EUA. Se encontró un déficit en el crecimiento del FVC y FEV1 con exposición a ozono y PM10 después de los ajustes para los efectos agudos de estos contaminantes. El ozono y el óxido

nítrico tuvieron sus efectos mas fuertes entre niñas. La principal fuente de ozono está relacionada con el tráfico. **(20)**

Hernández-Cadena y cols realizaron un estudio en niños que se encuentran usando corticoesteroides inhalados en donde no hubo asociaciones significativas entre la exposición a dióxido de nitrógeno y ozono en el mismo día o en cualquiera de los días posteriores inmediatos. **(30)**

Este es el primer estudio que evalúa la asociación entre los contaminantes aéreos externos y el efecto broncodilatador de los beta agonistas de acción corta (BAAC) en los niños con asma. Se encontró en dicho estudio que un incremento de 10 ppb de los niveles de dióxido de nitrógeno en el mismo día que se usó el broncodilatador y en cada uno de los 3 días previos fue asociado a una disminución en el porcentaje de respuesta de FEV1 al uso de BAAC. En contraste un incremento de 16 ppb en la exposición al ozono se asoció con una reducción del porcentaje de respuesta de FEV1 al uso de BAAC solo si se consideró las concentraciones de ozono del 5to día previo. En este estudio no se pudo encontrar asociaciones significativas con la exposición de PM2.5. Así mismo, los resultados sugieren que comparando los niños sin tratamiento de corticoesteroides inhalados, los niños usando corticoesteroides inhalados son menos susceptibles a un porcentaje reducido de FEV1 en respuesta a BAAC posterior a exposición de ozono y óxido nítrico. No hubo asociaciones significativas entre las exposiciones al contaminante ambiental con el porcentaje de FVC en respuesta a BAAC, lo cual

puede ser secundario a que el FEV1 sea un indicador mas sensible y confiable de obstrucción de la via aerea mediada por contaminación aerea. **(30)**

La disminución de la eficacia del broncodilatador en relación con niveles incrementados de contaminantes aereos puede explicar porque los pacientes con asma utilizan mas BAAC con niveles incrementados de contaminatnes aereos. De hecho, la contaminación aerea reduce la eficacia del broncodilatador, estos hallazgos podrian tener implicaciones importantes en el entendimiento de cómo la contaminación aérea afecta el control del asma. **(30)**.

En este estudio, los niños recibiendo terapia con corticoesteroides inhalados no exhibieron asociaciones significativas entre un cambio reducido broncodilatador y el FEV1 y los niveles de contaminación aerea medidos. Estos resultados pudieran sugerir que los esteroides inhalados, al reducir la inflamación de la via aerea incrementada por la contaminación aerea, puede mejorar la eficacia de los broncodilatadores. Esto tambien pudiera explicar porque no se encontraron asociaciones significativas entre los niños con asma mas severa que era mas probable se encontraran en tratamiento con corticoesteroides inhalados. **(30)**.

La fracción de óxido nítrico exhalado (FeON) es un marcador prometedor de aspectos importantes de la inflamación de las vías aéreas que se ha desarrollado y validado en la última década.. La medición de FeON permite la evaluación de la inflamación en grandes estudios epidemiológicos diseñados para identificar las

poblaciones que pueden estar en mayor riesgo de resultados adversos para la salud. **(31)**.

Berhane y cols han demostrado que incrementos a corto plazo de la contaminación atmosférica se asocian con mayores niveles de FeON en los niños, independientemente de asma y el estado de la alergia. Encontrando que la asociación con las métricas para partículas suspendidas era la más fuerte, significativamente más fuerte en la temporada cálida para PM10 y robusto a los ajustes por efectos de otros contaminantes. **(31)**.

No se encontró influencia significativa de una serie de posibles factores de vulnerabilidad (es decir, el asma y la alergia) en la asociación entre los contaminantes aéreos ambientales y la FeON, lo que sugiere que los niveles actuales de contaminantes ambientales tienen el potencial de aumentar el estrés nitrosativo en niños sanos y susceptibles. **(31)**.

Las ventajas del estudio de Berhane y cols incluyen: 1) la evaluación de los efectos de la contaminación del aire en la FeON con una gran población y diversidad étnica de los niños, 2) la gama sustancial de exposición al espectro del complejo de mezclas de múltiples contaminantes disponibles en la FeON es influenciado de manera significativa por la contaminación del aire ambiental y se correlaciona con las condiciones atópicas (eosinófilos asma, alergia, esputo o sangre y la hiperreactividad de las vías respiratorias), aunque dicha correlación no suele ser fuerte. Por lo tanto, se puede argumentar que la FeON refleja los

dominios de la contaminación atmosférica de respuesta de la inflamación de las vías respiratorias y se necesita más investigación para entender sus correlatos.

**(31).**

Concluyen que los datos muestran que los niveles actuales de contaminantes del aire (a menudo dentro de las normas reguladoras) están asociados con un aumento en la FeON en niños con y sin asma. Debido a que FeON es una medición que permite la evaluación no invasiva de la inflamación de las vías, el uso de este biomarcador es útil en la población basada en la investigación epidemiológica en identificar el impacto de los contaminantes del aire ambiental en el estrés nitrosativo en las vías respiratorias. Recientemente se ha informado que la FeON elevada se asocia con mayor riesgo de asma de nueva aparición [31], Se necesita más investigación para examinar si la FeON podía predecir la incidencia de asma/sibilancias en los niños expuestos a diferentes niveles de contaminación atmosférica. Si tal asociación existe, la medición de FeON podría ser utilizado como un marcador intermedio útil para detectar los niños susceptibles que están en alto riesgo de resultados adversos en la salud respiratoria por la contaminación del aire. **(31)**

## **INFLUENCIA DE LA DIETA Y CONTAMINACIÓN AÉREA.**

Recientes investigaciones han indicado que la suplementación dietética en individuos con niveles bajos de antioxidantes es una prometedora terapéutica en reducir la susceptibilidad a la contaminación aérea. Una segunda aproximación

involucra la inducción de defensas enzimáticas antioxidantes, especialmente en individuos con variantes de alto riesgo genético de algunas enzimas claves antioxidantes. **(32)**

El rol de la suplementación de antioxidantes para la toxicidad por contaminantes aéreos ha sido estudiado tanto en animales como humanos. Los resultados sugieren que un incremento en la toma de antioxidantes modula la respuesta pulmonar a la exposición de foto-oxidantes tales como ozono y dióxido de nitrógeno. Los niveles elevados de glutathion oxidasa indica que los pacientes con asma están sujetos a incrementos en el estrés oxidativo **(33)**.

Se realizó un estudio en la Cd. De México doble ciego placebo controlado, en donde los resultados sugieren que la suplementación de vitaminas puede proteger contra los efectos agudos del ozono en la función pulmonar. Este efecto protector parece ser mayor en los pacientes con asma moderado que en aquellos con asma leve. Los niveles de ozono fueron significativamente relacionados a una disminución en el flujo espiratorio forzado (FEF), FEV1 y flujo espiratorio pico (FEP) en el grupo placebo, pero no el grupo que recibió el suplemento. Los niveles de dióxido de nitrógeno también estuvieron relacionados con disminución en la función pulmonar en el grupo placebo pero no de forma significativa. No se vio un patrón claro en relación a los niveles de PM10. En modelos de múltiples contaminantes, los niveles de ozono permanecieron negativamente correlacionados con FEF, FEV1 y FEP en el grupo placebo, y la suplementación

vitamínica significativamente atenuo los decrementos en la función pulmonar para FEF y FEP relacionada con la exposición del ozono. **(33)**.

El ozono impone una carga oxidativa en el pulmón de 2 formas: directamente, como consecuencia de su carácter oxidativo durante la exposición, e indirectamente, engendrando inflamación resultando en discapacidad y exacerbación de los síntomas respiratorios en individuos susceptibles como los asmáticos. Los antioxidantes están presentes en el fluido que cubre los pulmones en la superficie del tracto respiratorio y rápidamente reaccionan con el ozono. El ac. Ascórbico (vitamina C) es un agente excelente reductor que destruye una variedad de radicales libres y oxidantes. Así mismo, previene la peroxidación lipídica a través de su reacción con el alfa tocoferol de la membrana. El alfa tocoferol (vit E) está presente en fluido circundante en concentraciones pequeñas. Se piensa es secretado por células tipo II, es un potente antioxidante tanto en su habilidad para destruir los radicales libres como su habilidad para terminar la peroxidación lipídica. Así mismo se ha visto que los pacientes con asma tienen concentraciones bajas de vitamina C y E en el líquido circundante al pulmón y ser sujetos a un estrés incrementado oxidativo, que se expresa con niveles incrementados de glutatión oxidasa en la vía aérea. **(33)**

En un estudio por Romieu et al, se evaluó el impacto y el efecto potencial modulador de la ingesta diaria dietética y la función pulmonar e inflamación aérea entre niños en edad escolar de la Ciudad de México con exposición a altos niveles de contaminantes aéreos. **(34)**

Fue un estudio de cohorte de edades entre 6 a 14 años, 158 niños asmáticos participaron en el estudio, la severidad del asma se clasificó de acuerdo a las guías de la iniciativa global contra el asma (GINA). Así mismo 50 niños no asmáticos fueron reclutados. Duró 10 meses el estudio, y se dio seguimiento por 22 semanas con pruebas espirométricas, mediciones de interleucina 8 en lavados nasales y mediciones antropométricas cada 2 semanas durante el seguimiento. **(34).**

Se midió la ingesta diaria dietética de ambos grupos. Se utilizó un cuestionario de 108 ítems así como un índice de frutas y vegetales (IFV) y un índice dietético mediterráneo (IDM). Se observó una alta frecuencia en la ingesta de frutas y jugos de frutas, vegetales y productos lácteos así como de comida “chatarra” en ambos grupos. 60% asmáticos y 70% de los no asmáticos se reportó que consumían 2 o más vegetales por día. La ingesta de comida “chatarra” fue alta en ambos grupos 64.8% en los niños asmáticos vs 76.4% en los no asmáticos. La suplementación con vitaminas fue alta en ambos grupos especialmente con vitamina C. **(34).**

En este estudio de cohorte prospectivo, se observó que una ingesta alta de frutas y vegetales así como una adherencia al IDM tuvieron un efecto protector en la salud pulmonar de los niños asmáticos. Esto se observó en un rango de 5-22 pruebas pulmonares y mediciones repetitivas de IL-8 de lavados nasales. Se encontró una interacción significativa entre el IDM y IFV y la exposición al ozono en la IL-8 y las funciones pulmonares, sugiriendo que una ingesta alta de frutas y

vegetales y una adherencia a la dieta mediterranea pudieran modular los efectos adversos del ozono. Los vegetales, frutas y productos lácteos se han relacionada con riesgo disminuido de asma en los niños, mientras que la comida rápida e ingesta de altos contenidos de grasa se han asociado a riesgo incrementado. **(34)**.

La ingesta alta de frutas y vegetales definida por niveles de puntuación del IFV altos, parecen ser efectivos en reducir la inflamación, como lo indican los niveles disminuidos de IL-8 en los lavados nasales y en el mejoramiento de la función pulmonar. Los altos niveles de vitamina C, carotenoides y flavonoides contenidos en las frutas y vegetales mas frecuentemente consumidos pudiera explicar este efecto, debido a su importante rol de antioxidantes en proteger contra el daño oxidativo tanto endogeno como exogeno en las vias aereas.**(34)**

Después de medir la exposición a contaminantes, la adherencia cercana a la dieta mediterranea se asocio a funcion pulmonar incrementada. Los niños con indices altos de IDM tuvieron un FEV1 y FVC cerca de 16% mas alto que los niños con categoria mas baja en el IDM. La dieta mediterranea ha mostrado tener una capacidad alta antioxidante, es alta en vitaminas hidrosolubles antioxidantes y tambien en vitaminas liposolubles y acidos grasos esenciales tales como vitamina E y ac. graso poliinsaturado omega 3. Esto pudiera jugar un papel crucial en la protección contra oxidación inducida por lipoperoxidación de acidos grasos poliinsaturados en las membranas celulares y tambien pudiera tener un efecto importante en la modulación pulmonar ante el estrés oxidativo. **(34)**.

Se observó una interacción entre el IDM y IFV y la exposición al ozono en la respuesta inflamatoria de la función pulmonar, sugiriendo que una dieta rica en antioxidantes con adherencia incrementada a la dieta mediterránea pudiera modular los efectos adversos del ozono en la salud respiratoria de niños asmáticos. El ozono es un oxidante fuerte y la exposición a niveles incrementados puede saturar las defensas antioxidantes y conllevar a una función pulmonar reducida. Concluyendo que una protección contra un insulto ambiental puede ser conseguida por una dieta apropiada **(34)**.

## **Bibliografía:**

1. Coronel Carvajal Carlos, El asma bronquial ¿Una consecuencia de la contaminación ambiental?, *Revista Mexicana de Pediatría*, Vol. 70, No. 4, 2003.
2. Hernández E, Munguía M, Pérez J. El ozono en la zona metropolitana de la ciudad de México en 1994. *Rev Inst Nac Enfermedades Respir* 1995; 8: 104-11.
3. Reme ST, Pekkanen J, Soininen L, Kajosaari M, Husman T, Koivikko A. Does heredity modify the association between farming and allergy in children? *Acta Paediatr* 2002; 91: 1147-9
4. Chan M, Zhan LX, Tu DH, Li B, He GX, Kauppinen R y col. The prevalence of asthma and asthma-like symptoms among adults in rural Beijing, China. *Eur Respir J* 2002; 19: 853-8.
5. Joya Emilie de Menezes Correia-Deur, Outdoor air pollution and airway allergic diseases, *Ciencia & Trabajo*, Vol. 9, No. 23, 2007.
6. Gómez-Gómez Manuel, Danglot-Banck Cecilia, ¿Contaminación ambiental en el Valle de México ¿Estamos haciendo lo necesario?, *Revista Mexicana de Pediatra*, Vol. 65, Núm. 6 • Nov.-Dic. 1998 pp 254-260.
7. Brunekreef Bert, Holgate Stephen T., Air pollution and health, *The Lancet*, Vol. 360, 2002.
8. Munguía Martha Elena, Pérez José, La contaminación atmosférica en el sur de la Zona Metropolitana del Valle de México, *Rev. Inst. Nal. Enf. Resp. Mex.*, Vol: 16, No. 1, Ene-Mzo 2003, Pgs. 48-53.
9. Khatri Sumita B, Fernando Holguin C., Ryan Barry P. y cols., Association of ambient ozone exposure with airway inflammation and allergy in adults with asthma, *Journal of Asthma*, Vol. 46, No. 8, pgs 777-785, Dic 2009.
10. Shannon Michael W., Best Dana, Best Helen J. Bins y cols., Ambient air pollution: Health hazards to children, *Pediatrics*, Vol. 114, No. 6, Dec 2004.
11. Bateson Thomas F. y Schwartz Joel, Children`s response to air pollutants, *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*, 71: 238–243, 2008.
12. Devlin RB, McKinnon KP, Noah T, Becker S, Koren HS. 1994. Ozone induced release of cytokines and fibronectin by alveolar macrophages and airway epithelial cells. *Am J Physiol*. 266(6 Pt 1): L612–9.
13. Robert A. Silverman and Kazuhiko Ito, Age-related association of fine particles and ozone with severe acute asthma in New York City, *J. Allergy Clin Immunol*, Vol. 125, Number 2, Feb 2010.

14. Priftis Kostas N., Mantzouranis Eva C., Anthracopoulos Michael B., Asthma symptoms and airway narrowing in children growing up in an urban versus rural environment, *J. of Asthma*, Vol. 46, No. 3, pgs. 244-251, Jun 2009.
15. Hoppe Peter, Peters Annete, Rabe Gerlinde y cols., Environmental ozone effects in different population subgroups, *Int. J. Hyg. Environ. Health*, Vol. 206, pgs. 505-516, 2003.
16. Mortimer Kathleen, Neugebauer Romain, Lurmann Frederick, Early-Lifetime exposure to air pollution and allergic sensitization in children with asthma, *Journal of Asthma*, 45: 874-881, 2008.
17. Gern James E., Wis Madison, The Urban environment and childhood asthma study, *J. Allergy Clin Immunol*, Vol. 125, No. 3, March 2010.
18. Byrd, Robert S; Joad, Jesse, Urban asthma, *Asthma*, 2006 Jan;12(1):68-74.
19. Friedman MS, Powell KE, Hutwagner L, Graham LM, Teague WG. Impact of changes in transportation and commuting behaviors during the 1996 summer Olympic Games in Atlanta on air quality and childhood asthma. *JAMA*2001;285:897-905.
20. Rojas-Martinez Rosalba, Pérez-Padilla Rogelio, Olaiz-Fernández Gustavo y cols., Lung function growth in children with long-term exposure to air pollutants in Mexico City, *Am. Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, Vol. 176, 2007.
21. Guy B. Marks, Environmental factors and gene-environment interactions in the aetiology of asthma, *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology* (2006) 33, 285-289.
22. Renzetti Gabriele, Silvestre Gaetano, D'Amario Claudio, cols, Less Air pollution leads to rapid reduction of airway inflammation and improved airway function in asthmatic children, *Pediatrics*, vol. 123, No. 3, March 2009.
23. Neil E. Alexis, Haibo Zhou, Lay John C., The glutathione-S-transferase Mu 1 null genotype modulates ozone-induced airway inflammation in human subjects, *J. Allergy Clin Immunol*, Vol 124, Number 6, 2009.
24. Salam Muhammad T., Islam Talat, Gauderman James y cols., Roles of arginase variants, atopy, and ozone in childhood asthma, *J. Allergy Clin Immunol.*, Vol. 123, No. 3, March 2009.
25. Romieu I, Meneses F, Sienra-Monge JJ, Huerta J, Ruiz Velasco S, White MC, Etzel RA, Hernández-Avila M, Effects of urban air pollutants on emergency visits

for childhood asthma in Mexico City, *Am. J. Epidemiology*, Mar, 1995; 141 (6); 546-553.

26. Janneane F. Gent, PhD; Triche Elizabeth W., Ozone and fine particles associated with respiratory symptoms. *JAMA*, October 8, 2003—Vol 290.

27. Gauderman James, Avol Edward, cols., The effect of air pollution on lung Development from 10 to 18 years of age, *The New England Journal of Medicine*, Vol. 351, No., 11, Sept, 2004.

28. Moore Kelly, cols, Ambient Ozone Concentrations Cause Increased Hospitalizations for Asthma in Children: An 18-Year Study in Southern California, *Environmental Health Perspectives*, Vol. 116, No. 8, August 2008.

29. Shao Lin y cols, Chronic Exposure to Ambient Ozone and Asthma Hospital Admissions among Children, *Environmental Health Perspectives*. volume 116, no. 12, Diciembre 2008.

30. Barraza-Villarreal Albino, Sunyer Jordi, Hernández-Cadena Leticia y cols., Air pollution, airway inflammation, and lung function in a cohort study of Mexico City Schoolchildren, *Environmental Health Perspectives*, Vol. 116, No. 6, Jun 2008.

31. Hernández-Cadena Leticia, Holguin Fernando, Barraza-Villarreal Albino y cols., Increased levels of outdoor air pollutants are associated with reduced bronchodilation in children with asthma, *Chest*, 136, 6, Dec. 2009.

32. Berhane K., Zhang Y., Linn W. S. y cols., The effect of ambient air pollution on exhaled nitric oxide in the children's health study, *Eur Resp J.*, Vol. 37, No. 5, 2011.

33. Gilliland FD, Outdoor air pollution, genetic susceptibility, and asthma management: opportunities for intervention to reduce the burden of asthma, *Pediatrics*, 2009, Mar; 123.

34. Romieu Isabelle, Sienra-Monge Juan José, Ramírez-Aguilar Matiana y cols., Antioxidant supplementation and lung functions among children with asthma exposed to high levels of air pollutants, *Am. Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, Vol. 166, 2002.

35. Romieu Isabelle, Barraza-Villarreal Albino, Escamilla-Nuñez Consuelo y cols., Dietary intake, lung function and airway inflammation in Mexico City school children exposed to air pollutants, *Respiratory Research*; 122; 10, 2009.