

> EL RINCÓN DE LA ALERGIA

Influencia de la contaminación en el asma alérgico

Tania Liñares Mata

Sección de Alergología. Complejo Hospitalario de Pontevedra

Influencia de la contaminación en el asma alérgico

La contaminación atmosférica está asociada con exacerbaciones asmáticas, que se caracterizan por una mayor hiperrespuesta bronquial, aumento en el consumo de medicación, mayor frecuencia en las visitas a urgencias y en los ingresos hospitalarios¹. El efecto de los contaminantes atmosféricos en el pulmón, depende del tipo de contaminante, de su concentración atmosférica, de la duración de la exposición, de la ventilación de los individuos expuestos y de la interacción entre la contaminación atmosférica y los alérgenos como pólenes y esporas de hongos^{2,3}. Diversos estudios sugieren que la contaminación puede ayudar a facilitar la sensibilización alérgica en la vía aérea de individuos^{2,3,4}, además el aumento en las enfermedades alérgicas respiratorias parece ser paralelo al aumento en la concentración atmosférica de gases y partículas respirables. La contaminación puede ser responsable de lo siguiente⁵:

- a) interacción con polen de gramíneas, permitiendo un aumento en la liberación de alérgenos con una antígenicidad modificada.
- b) interacción con partículas microscópicas liberadas por las plantas que portan alérgenos. Estas partículas son capaces de alcanzar la vía aérea inferior con el aire inhalado, induciendo asma en individuos predispuestos.

c) un efecto inflamatorio en la vía aérea de individuos susceptibles con un aumento en la permeabilidad epitelial, facilitando la penetración de alérgenos de polen en la mucosa y facilitando la interacción con células del sistema inmune. También existe evidencia de que individuos predispuestos tienen aumentada la reactividad de la vía aérea inducida por la contaminación atmosférica y un aumento en las respuestas bronquiales a inhalación de alérgenos de polen.

d) un efecto inmunológico adyuvante en la síntesis de IgE en individuos atópicos, como ya se muestra con las partículas diesel.

Mientras que la prevalencia de rinitis y asma alérgicos está aumentando en algunas ciudades europeas, la concentración atmosférica de polen de gramíneas está disminuyendo^{6,7}. Este descenso se ha atribuido a la sustancial reducción de las praderas en extensas áreas de Europa. De hecho en los últimos 30 años, las praderas del oeste de Europa han disminuido en más de un 20%. Como consecuencia, el aumento en el número de casos de rinitis y asma alérgicos a polen de gramíneas, probablemente se relacione, entre otros factores, con el aumento en la contaminación.

Se ha visto que elevadas concentraciones atmosféricas de dióxido de carbono y altas temperaturas,

Correspondencia: Tania Liñares Mata
Sección de Alergología. Hospital Provincial de Pontevedra
C/ Doctor Loureiro Crespo 2
36001 Pontevedra

Correo electrónico: tanielergia@hotmail.com

inducen un aumento en la fotosíntesis y ciclo reproductivo de las plantas^{6,7,8}.

La población que vive en áreas urbanas, donde está más expuesta al tráfico, tiende a estar más afectada de alergia respiratoria inducida por polen que aquellos que viven en áreas rurales, donde la exposición al tráfico es menor. Por tanto, el estilo de vida urbano se ha asociado con un mayor riesgo de sensibilización alérgica, incluyendo la alergia al polen⁹.

Existe evidencia de que las tormentas durante la estación polínica se asocian con epidemias de asma alérgica en pacientes con polinosis¹⁰. Condiciones climáticas como la lluvia o la humedad pueden inducir hidratación y fragmentación de los granos de polen, que liberan aerosoles biológicamente alérgicos a la atmósfera. Como consecuencia, durante la primera fase de la tormenta, individuos alérgicos al polen pueden inhalar altas concentraciones de material alérgico que está disperso y que puede inducir reacciones asmáticas.

En un estudio italiano sobre asma en adultos jóvenes (ISAAYA)¹³, se compararon las tasas de prevalencia de asma en diferentes regiones de Italia, siendo los síntomas más comunes en áreas urbanas con clima Mediterráneo (centro y sur de Italia) que en áreas con un clima continental (norte de Italia).

Los efectos del cambio climático en la alergia respiratoria, todavía no están del todo aclarados. Se supone que el calentamiento global afecta al inicio, duración e intensidad de la estación polínica por una parte y a la tasa de exacerbaciones asmáticas debida a infecciones respiratorias o a inhalación de aire frío por otra^{11,12}. En general, debido a que los inviernos son más cálidos, se ha reducido la frecuencia de infecciones respiratorias en los meses de invierno¹⁴. Además también es posible que algunas infecciones respiratorias limitadas geográficamente a un área, puedan aumentar este rango. Por ejemplo, el tiempo y la duración de la estación del virus respiratorio sincitial ha cambiado desde mediados de los años 90, la estación termina más pronto debido al aumento de la temperatura y las crisis también son menos graves¹².

Tráfico rodado

En la mayoría de los países industrializados, la población que vive en áreas urbanas tiende a estar más afectada de enfermedades alérgicas respiratorias que los que viven en áreas rurales. El principal contribuyente a la contaminación atmosférica es el tráfico rodado. Existe suficiente evidencia de que vivir cerca de carreteras con tráfico intenso está asociado con un aumento en la patología respiratoria¹⁵. Se han realizado estudios en niños sobre sibilancias en la primera infancia que sugieren que la distancia y el tipo de tráfico son factores de riesgo más importantes que el volumen de tráfico. Niños que viven cerca de las paradas de autobuses y del tráfico de camiones tienen una mayor prevalencia de sibilantes que los niños no expuestos^{15,16}. Mediciones como la distancia a la fuente de contaminación y la distancia a la calle principal o carretera se han asociado con la incidencia de asma, de sibilantes y exacerbaciones por asma^{17,18}. En el trabajo de Morgenstern et al¹⁷ se demostró que niños que viven a 50 m de la calle principal tienen un aumento de la odds para rinorrea y estornudos en el primer año de vida y un aumento de la odds para sensibilización a alérgenos inhalados y asma a los 4-6 años¹⁸. En otros estudios se ha encontrado que niños sin historia familiar de asma tienen un riesgo más elevado de tener asma si viven en áreas con alta densidad de tráfico¹⁹. Se han relacionado estos aspectos con variantes funcionales en los genes de la vía del estrés oxidativo (TGFBeta1, EPHX1 y GSTP1) que varían en función de la exposición de la vivienda al tráfico²⁰. Mordling et al mostraron que en una cohorte de niños suecos, la exposición al tráfico relacionada con el óxido de nitrógeno (NO) y con partículas gruesas (PM₁₀) durante el primer año de vida se asoció con un aumento en la sensibilización a inhalantes además de con un aumento en el riesgo de sibilantes y de una menor función pulmonar a los 4 años de edad²¹. Este trabajo es uno de los pocos que muestran que la exposición a la contaminación aumenta el riesgo de sensibilización a alérgenos inhalados y que exposiciones tempranas en la infancia aumenta el riesgo de enfermedad respiratoria en edades posteriores.

Se defiende que los niños son más susceptibles a los efectos de la contaminación por el tráfico²². Al nacer los niños tienen un sistema inmune inmaduro y en el epitelio respiratorio existe un aumento en la permeabilidad. Durante los primeros 4 años de vida, se produce un aumento de los alveolos del 10% pero el desarrollo pulmonar no termina hasta la vida adulta²³. El ratio entre el área de superficie pulmonar y el peso del cuerpo es mucho mayor en los niños que en adultos, con una gran diferencia en el consumo de aire por minuto en relación con el peso corporal y el área de superficie alveolar entre niños y adultos²⁴. Además, los niños tienden a ser más activos que los adultos y pasan más tiempo fuera de casa.

Hallazgos actuales sugieren que componentes orgánicos y metales son componentes adicionales de la contaminación del tráfico y aumentan el riesgo de asma²⁵. Por ejemplo, en un estudio realizado en la ciudad de Nueva York, se vio que mujeres embarazadas expuestas a hidrocarburos aromáticos policíclicos (HAP) y al humo de tabaco ambiental, estaba asociado con un probable asma y un aumento de los síntomas respiratorios entre sus hijos a la edad de 12 meses²⁶. Hirshon et al²⁵ encontraron que niveles elevados de zinc en el ambiente se asociaron con un aumento en las asistencias a urgencias o en los ingresos hospitalarios por asma al día siguiente. El zinc ambiental se relaciona con la combustión de combustibles fósiles y la abrasión de los frenos y neumáticos de los vehículos.

Los factores individuales del huésped pueden conferir una mayor susceptibilidad al asma mediado por la contaminación. Además de la atopia, el sexo y el estado nutricional¹⁹, estudios recientes también relacionan al estrés social y a la predisposición genética con la susceptibilidad a desarrollar asma mediado por la contaminación^{27,28}. El estrés crónico se ha visto que modifica el riesgo de asma asociado con contaminación por el tráfico pero con resultados inconsistentes. En cuanto a las interacciones genes-ambiente, recientes estudios sugieren que polimorfismos en genes implicados en el metabolismo de especies oxidantes^{27,28}, inflamación de la vía aérea²⁹ e inmunidad innata³⁰, modifican la respuesta del huésped a la contaminación. El tipo y el tiempo de exposición

regulan la expresión de estos genes³¹. Por ejemplo, el enzima glutatión-S-transferasa es un catalizador de la conjugación de glutatión reducido y es un importante componente en la protección contra las especies de oxígeno reactivo³². Por otra parte, se sabe que la exposición a partículas de la contaminación junto con alérgenos, estimula la síntesis de la IgE por la vía de la IL-4, en mayor medida que el alérgeno aislado³³. Por ejemplo, en estudios de células de la vía aérea en ratones y humanos, se ha encontrado que las partículas diesel tienen una mayor capacidad de inducir producción de citoquinas Th2 proalérgicas, de provocar un aumento en la expresión del complejo mayor de histocompatibilidad de clase II y un aumento en la proliferación de células inflamatorias, que las partículas de la combustión de la madera o tubos de escape de los coches³³.

Los componentes más importantes de la contaminación atmosférica en áreas urbanas son las partículas, el dióxido de nitrógeno y el ozono:

1. Partículas

Las partículas son una mezcla de sólidos orgánicos e inorgánicos y partículas líquidas de diferente origen, tamaño y composición. Son el mayor componente de la contaminación urbana y causan el mayor efecto en la salud.

Partículas con un diámetro inferior a 10 micras (PM_{10}) penetran en la vía aérea inferior, pero partículas más finas, con un diámetro ≤ 2.5 micras ($PM_{2.5}$) penetran más profundamente en la vía aérea³⁴. Las partículas se han asociado significativamente con asistencias a urgencias por asma, sibilancias, bronquitis y síntomas del tracto respiratorio inferior, así como con el uso de medicación y visitas a los médicos por asma^{1,35}. Algunos estudios muestran una asociación significativa entre la mortalidad diaria por enfermedades respiratorias y cardiovasculares y las partículas de la contaminación atmosférica³⁶. También se ha asociado a las partículas con exacerbaciones asmáticas precoces en niños con enfermedad persistente. McDonnell et al observaron que la incidencia de nuevos diagnósticos de asma en niños está asociada con realizar ejercicio físico en áreas con una alta concentración de ozono y partículas³⁷.

Se ha hipotetizado que las partículas finas pueden penetrar en las vías aéreas e inducir inflamación alveolar, que es la responsable de variaciones en la coagulación de la sangre y la liberación de mediadores favoreciendo episodios agudos de enfermedades respiratorias y cardiovasculares³⁶.

Partículas diesel

Las partículas procedentes de los tubos de escape de los motores diesel, constituyen la mayor parte de las partículas de la contaminación atmosférica de las grandes ciudades del mundo³⁸.

Las partículas diesel ejercen su efecto a través de sus componentes, los HAP. Las partículas se depositan en mucosa de la vía aérea y su naturaleza hidrofóbica permite que los HAP difundan fácilmente a través de las membranas celulares y se unan con el complejo del receptor citosólico. A través de la posterior actividad nuclear, los HAP pueden modificar el crecimiento celular y programas de diferenciación⁵.

La exposición aguda a las partículas liberadas por los tubos de escape de los motores diesel causa irritación nasal y ocular, cefalea, alteraciones en la función pulmonar, fatiga y náuseas; mientras que la exposición crónica está asociada con tos, producción de esputo y disminución de la función pulmonar³⁹. Estudios experimentales han mostrado que los hidrocarburos de las partículas diesel pueden modificar la respuesta inmune en animales y humanos predispuestos y puede modular el proceso inflamatorio de la vía aérea. En otras palabras, las partículas diesel parecen ejercer un efecto inmunológico adyuvante en la síntesis de IgE en sujetos atópicos, de ese modo influyen la sensibilización a alérgenos inhalados⁴⁰. Además las partículas diesel pueden interactuar con los alérgenos y aumentar las respuestas antígeno-inducidas.

2. Dióxido de nitrógeno:

Los tubos de escape de los automóviles son la fuente más importante de dióxido de nitrógeno del exterior. El dióxido de nitrógeno es el precursor de la niebla tóxica fotoquímica que se localiza en el exterior de regiones urbanas e industriales. El dióxido de nitrógeno, junto con la luz del sol y los hidrocarburos son

los causantes de la producción de ozono. Como el ozono, el dióxido de nitrógeno es un oxidante, que aunque químicamente es menos reactivo parece que induce inflamación de la vía aérea^{5,15,41}.

3. Ozono

El ozono se genera mediante reacciones fotoquímicas en las que están implicados el dióxido de nitrógeno, hidrocarburos y radiación UV. La inhalación de ozono provoca daño epitelial con las consecuentes respuestas inflamatorias en la vía aérea superior e inferior, que causan un aumento en los niveles de neutrófilos, eosinófilos, células mononucleares, fibronectina, factor estimulante de las colonias de granulocitos y macrófagos, IL-6, IL-8 y prostaglandina E en los fluidos de lavado nasal y bronquial⁴².

Los niveles elevados de ozono parecen relacionarse con el asma, tanto en la exposición a corto como a largo plazo. A largo plazo, la exposición continua a altos niveles de ozono, daña la función respiratoria^{1,43} y causa inflamación en la vía aérea de asmáticos atópicos. Una posible explicación para la asociación entre prevalencia de asma y las áreas climáticas templadas podría ser la concentración de ozono en la atmósfera; dado que se conoce que el ozono alcanza niveles elevados con temperaturas altas. La exposición aguda al ozono provoca disminución en la función pulmonar, inflamación de la vía aérea, síntomas de asma, aumento de las hospitalizaciones debido a enfermedades respiratorias y aumento de mortalidad. En la vía aérea de asmáticos alérgicos, la exposición al ozono causa como principales efectos una respuesta alérgeno-inducida y una acción inflamatoria intrínseca^{41,42}. Algunos estudios han reportado que la exposición a ozono a largo plazo puede reducir la función pulmonar en niños y adultos y aumentar la prevalencia de asma y de síntomas asmáticos⁴². Se ha descrito un aumento en la incidencia de asma en niños que juegan a deportes de exterior expuestos a altos niveles de ozono. En este estudio, los niños que juegan a tres o más deportes al aire libre en comunidades con altas concentraciones de ozono durante el verano tienen un riesgo relativo del 3.3% (95% IC 1.9-5.8) de desarrollar asma comparado con niños que no practican deporte⁴⁴.

Por otra parte, la presencia de polimorfismos GSTM1 (ningún polimorfismo en la glutatión S-transferasa) y GSTP1 (genotipo val/val) en asmáticos se ha asociado con un aumento en la susceptibilidad a la exposición al ambiente de ozono⁴⁵. El polimorfismo GSTM1, que está presente en el 40% de la población general, se ha asociado con un aumento en los niveles de biomarcadores de inflamación y un pico flujo espiratorio reducido en niños asmáticos en asociación con el ozono⁴⁵. Ambos polimorfismos, GSTM1 y GSTP1, también se han asociado con un aumento de disnea en niños con asma expuestos al ozono⁴⁵. La presencia de GSTM1 también aumenta el riesgo de inflamación sistémica asociada con las partículas relacionadas con el tráfico⁴⁶.

Contaminación en el interior de la vivienda

El mayor componente de la contaminación del interior de la vivienda lo constituye el humo de tabaco que no es objeto de esta revisión.

La contaminación en el interior de la vivienda procede de la quema de combustibles sólidos (carbón mineral y biomasa) en cocinas y calefacciones que son ineficientes energéticamente, lo cual sucede principalmente en zonas rurales de los países en desarrollo. El porcentaje de población que utiliza combustibles sólidos varía entre los diferentes países y regiones en un rango que oscila del 77%, 74% y 74% en África Subsahariana, sur-este de Asia y regiones del Pacífico oeste, respectivamente, al 36% en regiones del este del Mediterráneo y 16% en América Latina, Caribe y Europa central y este. En la mayoría de los países industrializados los combustibles sólidos se utilizan por menos de un 5% de la población.

El NHAPS (Nacional Human Activity Pattern Survey) mostró que la población de Estados Unidos y Canadá pasa el 87% de su tiempo en edificios cerrados y sobre el 6% de su tiempo en vehículos cerrados⁴⁷. En áreas rurales de países en desarrollo el tiempo medio que se permanece en el interior de la vivienda es del 70% para mujeres de Kenia y del 75% en mujeres de México^{48,49}.

Debido a una combustión incompleta de los combustibles sólidos se liberan diversos contaminantes

que son dañinos para la salud, como partículas de diferentes tamaños, monóxido de carbono, óxido de nitrógeno, dióxido de sulfuro, cientos de diferentes hidrocarburos, aldehidos e HAP de bajo peso molecular. Todos estos contaminantes van a provocar efectos nocivos en la salud^{50,51,52}.

La contaminación del interior de la vivienda es la cuarta causa destacada de morbilidad y mortalidad en el mundo desarrollado, sobretudo en el caso de las infecciones respiratorias agudas en niños menores de 5 años y en mujeres no fumadoras con EPOC⁵³. Datos científicos recientes indican que el carbón negro (hollín) es la segunda causa de contaminación del interior de la vivienda y contribuye al efecto invernadero y al calentamiento global⁵⁴. Este carbón negro tiene una vida media en la atmósfera de semanas a diferencia de los cientos de años del dióxido de carbono. Por tanto intervenciones dirigidas a reducciones en las emisiones de biomasa pueden ser beneficiosas en el futuro inmediato. Estas intervenciones pueden consistir en la introducción de cocinas eficientes que reduzcan las emisiones (eficiencia en la combustión) y el uso de combustible (eficiencia en el combustible)¹², aumentar la ventilación de la vivienda mientras el fuego permanezca encendido, reducir el tiempo de exposición de los niños a los efectos del fuego y reducir al duración de la quema de estos combustibles^{55,56}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Peden BD. Air pollution: indoor and outdoor. In Adkinson NF, Yunginger JW, Busse WW, Buchner BS, Holgate ST, Simons FE, Editors. Middleton's Allergy: principles and practice. Philadelphia: Mosby, 2008,pp.495-508
2. D'Amato G, Liccardi G, D'Amato M, Holgate ST. Environmental risk factors and allergic bronchial asthma. *Clin Exp Allergy* 2005;35:1113-24
3. Gilmour MI, Jaakkola MS, London SJ, Nel AE, Rogers GA. How exposure to environmental tobacco smoke, outdoor air pollutants, and increased pollen burdens influences the incidence of asthma. *Environ Health Perspect* 2006;114:627-33
4. Nordling E, Berglind N, Melen E, Emenius G, Hallberg J, Nyberg F, et al. Traffic-related air pollution and childhood respiratory symptoms, function and allergies. *Epidemiology* 2008;19:401-8
5. D'Amato G, Cecchi L, D'Amato M, Liccardi G. Urban air pollution and climate change as environmental risk factors of respiratory allergy: an update. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2010;20:95-102
6. Ebi KL, McGregor G. Climate change, tropospheric ozone and particulate matter, and health impacts. *Environ Health Perspect* 2008;116:1449-50
7. Emberlin J, Savage M, Jones S. Annual variations in grass pollen seasons in London 1961-1990, trends and forecast models. *Clin Exp Allergy* 1993;23:59-61
8. D'Amato G, Cecchi L, Bonini S, Nunes C, Annesi-Maesano I, Behrendt H, et al. Allergenic pollen and pollen allergy in Europe. *Allergy* 2007;62:976-90
9. Beggs PJ. Impacts of climate change on aeroallergens: past and future. *Clin Exp Allergy* 2004;34:1507-13
10. Anto JM, Syner J. Epidemia asthma and air pollution. In D'Amato G, Holgate ST "The impact of air pollution on respiratory health". Monograph of European Respiratory Society 2002,pp108-16
11. D'Amato G, Cecchi L. Effects of climate change on environmental factors in respiratory allergic diseases. *Clin Exp Allergy* 2008;38:1264-74
12. Ayres JG, Forsberg B, Annesi-Maesano I, Dey R, Ebi KL, Helms OJ, et al. The environment and Health Committee of the European Respiratory Society. Climate change and respiratory disease: a position statement. *Eur Respir J* 2009;34:295-302
13. Zanolin ME, Pattaro C, Corsico A, Bugiani M, Carrozzi L, Casali L, et al for the ISAYA Study Group. The role of climate on the geographic variability of asthma, allergic rhinitis and respiratory symptoms: results from the Italian study of asthma in young adults. *Allergy* 2004;59:306-14
14. Ayres JG. Seasonal pattern of acute bronchitis in general practice in the United Kingdom. *Thorax* 1986;41:106-110
15. Gauderman W, Avol E, Lurmann F, Kuenzli N, Gilliland F, Peters J, et al. Childhood asthma and exposure to traffic and nitrogen dioxide. *Epidemiology* 2005;16:737-43
16. Epton MJ, Dawson RD, Brooks WM, Kingham S, Aberkane T, Cavanagh JA, et al. The effect of ambient air pollution on respiratory health of school children: a panel study. *Environ Health* 2008;14:7-16
17. Morgenstern V, Zutavern A, Cyrus J, Brockow I, Gehring U, Koletzko S, et al. Respiratory health and individual estimated exposure to traffic-related air pollutants in a cohort of young children. *Occup Environ Med* 2007;64:8-16
18. Morgenstern V, Zutavern A, Cyrus J, Brockow I, Koletzko S, Krämer U, et al. GINI Study Group; LISA Study Group. Atopic diseases, allergic sensitization, and exposure to traffic-related air pollution in children. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:1331-37
19. Gordian ME, Haneuse S, Wakefield J. An investigation of the association between traffic exposure and the diagnosis of asthma in children. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 2006;16:49-55
20. Salam MT, Islam T, Gilliland FD. Recent evidence for adverse effects of residential proximity to traffic sources on asthma. *Curr Opin in Pulm Med* 2008;14:3-8
21. Nordling E, Berglind N, Melen E, Emenius G, Hallberg J, Nyberg F, et al. Traffic-related air pollution and childhood respiratory symptoms, function and allergies. *Epidemiology* 2008;19:401-408
22. Trasande L, Thurston GD. The role of air pollution in asthma and other pediatric morbidities. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:689-699
23. Dietert RR, Etzel RA, Chen D, Jalonen M, Halladay SD, Jarabek AM, et al. Workshop to identify critical windows of exposure for children's health: immune and respiratory systems work group summary. *Environ Health Perspect* 2000;108:483-90
24. Pinkerton KE, Joad JP. Influence of air pollution on respiratory health during perinatal development. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2006;33:269-72
25. Hirshon JM, Shardell M, Aller S, Powell JL, Squibb K, Ondov J, et al. Elevated ambient air zinc increases pediatric asthma morbidity. *Environ Health Perspect* 2008;116:826-31

26. Liller RL, Garfinkel R, Horton M, Camann D, Perera FP, Whyatt RM, et al. Polycyclic aromatic hydrocarbons, environmental tobacco smoke, and respiratory symptoms in an inner-city birth cohort. *Chest* 2004;126:1071-78
27. Salam MT, Lin PC, Avol EL, Gauderman WJ, Gilliland FD. Microsomal epoxide hydrolase, glutathione S-transferase P1, traffic and childhood asthma. *Thorax* 2007;62:1050-57
28. Melen E, Nyberg F, Lindgren CM, Berglund N, Zucchelli M, Nordling E, et al. Interactions between glutathione S-transferase P1, tumor necrosis factor, and traffic-related air pollution for development of childhood allergic disease. *Environ Health Perspect* 2008;116:1077-84
29. Salam MT, Gauderman WJ, McConnell R, Lin PC, Gilliland FD. Transforming growth factor-1 C-509T polymorphism, oxidant stress, and early-onset childhood asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:1192-99
30. Svendsen ER, Yeatts KB, Peden D, Orton S, Alexis NE, Creason J, et al. Circulating neutrophil CD14 expression and the inverse association of ambient particulate matter on lung function in asthmatic children. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007;99:244-53
31. Edwards TM, Myers JP. Environmental exposures and gene regulation in disease etiology. *Environ Health Perspect* 2007;115:1264-70
32. Ercan H, Birben E, Dizdar EA, Keskin O, Karaaslan C, Soyer OU, et al. Oxidative stress and genetic and epidemiologic determinants of oxidant injury in childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:1097-1104
33. Samuelson M, Nygaard UC, Lovik M. Allergy adjuvant effect of particles from wood smoke and road traffic. *Toxicology* 2008;246:124-31
34. Hetland RB, Cassee RF, Lag M, Refsnes M, Dybing E, Schwarze PE. Cytokine release from alveolar macrophages exposed to ambient particulate matter: heterogeneity in relation to size, city and season. *Part Fibre Toxicol* 2005;2:4
35. Wang L, Pinkerton KE. Air pollutant effects on fetal and early postnatal development. *Birth Defect Res C Embryo Today* 2007;81:144-54
36. Dockery DW, Stone PH. Cardiovascular risks from fine particulate air pollution. *N Engl J Med* 2007;356:511-3
37. McDonnell R, Berhane K, Gilliland F, Monitor J, Thomas D, Lurmann F, et al. Prospective study of air pollution and bronchitic symptoms in children with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:790-7
38. Riedl M, Diaz-Sanchez D. Biology of diesel exhaust effects on respiratory function. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:221-8
39. McCreanor J, Cullinan P, Nieuwenhuijsen MJ, Stewart-Evans J, Malliarou E, Jarup L, et al. Respiratory effects of exposure to diesel traffic in persons with asthma. *N Engl J Med* 2007;357:2348-58
40. Diaz-Sanchez D, Tsien A, Fleming J, Saxon A. Combined diesel exhaust particulate and ragweed allergen challenge markedly enhances human in vivo nasal ragweed specific IgE and skews cytokine production to a T helper cell 2-type pattern. *J Immunol* 1997;158:2406-13
41. De Marco R, Poli A, Ferrari M, Accordini S, Giammarco G, Bugiani M, et al. ISAYA study group: Italian Study on Asthma in Young Adults. The impact of climate and traffic-inhaled NO2 on the prevalence of asthma and allergic rhinitis in Italy. *Clin Exp Allergy* 2002;32:1405-12
42. Lin S, Liu X, Le LH, Hwang SA. Chronic exposure to ambient ozone and asthma hospital admissions among children. *Environ Health Perspect* 2008;116:1725-30
43. D'Amato G, Liccardi G, D'Amato M, Holgate ST. Environmental risk factors and allergic bronchial asthma. *Clin Exp Allergy* 2005;35:1113-24
44. Mc Connell R, Berhane K, Yao L, Jerrett M, Lurmann F, Gilliland F, et al. Traffic, susceptibility, and childhood asthma. *Environ Health Perspect* 2006;114:766-72
45. Romieu I, Ramirez-Aguilar M, Sierra-Monge JJ, Moreno-Macias H, del Rio-Navarro BE, David G, et al. GSTM1 and GSTP1 and respiratory health in asthmatic children exposed to ozone. *Eur Respir J* 2006; Nov;28(5):953-9
46. Zeka A, Sullivan JR, Vokonas PS, Sparrow D, Schwartz J. Inflammatory markers and particulate air pollution: characterizing the pathway to disease. *Int J Epidemiol* 2006;35:1347-54
47. Klepeis NE, Nelson WC, Ott WR, Robinson JP, Tsang AM, Switzer P, et al. The National Human Activity Pattern Survey (NHAPS): a resource for assessing exposure to environmental pollutants. *J Expo Anal Environ Epidemiol* 2001;11:132-52
48. Ezzati M, Saleh H, Kammen DM. The contributions of emissions and spatial microenvironments to exposure to indoor air pollution from biomass combustion in Kenya. *Environ Health Perspect* 2000;108:833-39
49. Zuk M, Rojas L, Blanco S, Serrano P, Cruz J, Angeles F, et al. The impact of improved wood-burning stoves on fine particulate matter concentrations in rural Mexican homes. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 2007;17:224-32

-
50. Perez-Padilla R, Schilman A, Riojas-Rodriguez H. Respiratory health effects of indoor air pollution. *Int J Tuberc Lung Dis* 2010;14(9):1079-86
51. Haeher LP, Brauer M, Lipsett M, Zelikoff JT, Simpson CD, Koenig JQ, et al. Woodsmoke health effects: a review. *Inhal Toxicol* 2007;19:67-106
52. Dherani M, Pope D, Mascareñas M, Smith KR, Weber M, Bruce N. Indoor air pollution from unprocessed solid fuel use and pneumonia risk in children aged under five years: a systematic review and meta-analysis. *Bull World Health Organ* 2008;86:390-98
53. Health and Environmental Linkages Initiative. Indoor Air Pollution and Household Energy. www.who.int/heli/risks/indoorair/indoorair/en/ Date last update: 2009. Date last accessed: June 2, 2009
54. Levy H, Shindell D, Gilliland A, eds. Climate projections Based on Emissions Scenarios for Long-Lived and Short-Lived Radiatively Active Gases and Aerosols. A Report by the U.S. Climate Change Science Program and the Subcommittee on Global Change Research. Washington, Department of Commerce, National Oceanic and Atmospheric Administration's National Climate Data Center, 2008
55. Barnes BR, Mathee A, Shafritz LB, Krieger L, Zimicki S. A behavioral intervention to reduce child exposure to indoor air pollution: identifying possible target behaviors. *Health Educ Behav* 2004;31:306-17
56. Dasgupta S, Huq M, Khaliqzaman M, Pandey K, Wheeler D. Indoor air quality for poor families: new evidence from Bangladesh. *Indoor Air* 2006;16:426-44