

Humo de biomasa, inmunidad innata y *Mycobacterium tuberculosis**

Isabel Sada-Ovalle,[‡] Ranferi Ocaña-Guzmán,[‡] Luis Torre-Bouscoulet[‡]✉

*Financiamiento: CONACYT 166555; [‡]Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas, Ciudad de México, D.F.
Trabajo recibido: 05-III-2015; aceptado: 25-III-2015

RESUMEN. Existe evidencia epidemiológica consistente que asocia, de manera independiente, la inhalación crónica de humo de biocombustibles con el desarrollo de tuberculosis pulmonar. Los mecanismos fisiopatológicos que subyacen dicha asociación son parcialmente conocidos. El humo de biocombustibles tiene diversos efectos a nivel del parénquima pulmonar y del sistema inmune innato los cuales, en su conjunto, podrían aumentar la susceptibilidad a diversas infecciones incluyendo *Mycobacterium tuberculosis*. En esta revisión describimos las características fisicoquímicas más importantes de las partículas presentes en el humo de biocombustibles y la forma en que éstas afectan algunos de los mecanismos inmunológicos que participan en la respuesta inmune contra *Mycobacterium tuberculosis*.

Palabras clave: Biocombustible, enfermedad pulmonar, tuberculosis.

ABSTRACT. There is consistent epidemiological evidence linking independently, chronic smoke inhalation biofuel with the development of pulmonary tuberculosis. The pathophysiological mechanisms underlying this association are partially known. Smoke biofuel has different effects in the lung parenchyma and the innate immune system which, taken together, may increase susceptibility to various infections including *Mycobacterium tuberculosis*. In this review we describe the most important physicochemical characteristics of the particles in the smoke biofuel and how these affect some of the immunological mechanisms involved in the immune response against *Mycobacterium tuberculosis*.

Key words: Biofuels, lung diseases, tuberculosis.

INTRODUCCIÓN

La exposición a partículas del humo de biocombustibles (PHBC) y contaminantes ambientales (CA) es causa directa de problemas a la salud. Predisponen a infecciones respiratorias agudas como, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), asma, cáncer y tuberculosis (TB) pulmonar, entre otras.^{1,2} Se estima que cerca de 3 mil millones de personas en el mundo utilizan madera y otros compuestos orgánicos (hojas de árboles, papel, materia fecal de animales, restos alimenticios) como fuente de energía para cocinar. En un análisis sistemático realizado por el Global Burden Disease Study se demostró que en los años de 1990 a 2010, la contaminación intramuros fue responsable de al menos 3.5 millones de muertes y del 4.3% de la suma de años vividos con discapacidad.³

Actualmente se considera que la contaminación intramuros es uno de los 10 factores de riesgo más importantes para desarrollar daños a la salud, especialmente en los países en desarrollo.⁴ En esos

países, el uso intradomiciliario de biocombustibles es considerado la principal fuente de contaminación medioambiental en áreas rurales y participa a su vez en la contaminación de áreas urbanas.⁵ Se estima que el 50% de la población mundial aún utiliza algún tipo de biocombustible y cerca del 90% de los usuarios viven en un país en desarrollo; lo anterior es debido principalmente a su fácil accesibilidad y bajo costo en comparación con los combustibles «limpios» que producen un número menor de partículas suspendidas.⁶ En países como la India, China y Turquía, la combustión de la biomasa (madera, carbón, estiércol y residuos agrícolas) en zonas rurales representa más de un 80% de la energía doméstica utilizada.^{2,7-9}

La quema intramuros de combustibles sólidos produce altos niveles de material particulado con un diámetro aéreo de 10 µm (PM10) y un rango de concentración de 300 a 3,000 µg/m³ y material particulado de 2.5 µm de diámetro aéreo (PM2.5) a una concentración de 256 µg/m³/24 horas. Se estima que las mujeres que utilizan combustibles sólidos

en ambientes cerrados inhalan aproximadamente 25 millones de litros de aire contaminado durante su vida. Se ha documentado que la exposición crónica al humo de la biomasa duplica el riesgo de contraer alguna infección respiratoria.¹⁰

En México, según lo informado por Masera *et al.*, en el año 2003, en el suroeste y centro del país existen aproximadamente 262 puntos «calientes» o municipios donde el uso de la leña puede generar un problema de salud respiratoria. Éstos se concentran en Guerrero, Oaxaca, Tabasco, Quintana Roo y Michoacán; estados en los que también se concentra la población con mayor índice de pobreza y en los cuales la disposición del biocombustible es asequible.¹¹ De acuerdo con datos provenientes del Instituto Nacional de Estadística para el censo de población y vivienda del año 2010, se registró una disminución en el uso de biocombustibles del 21.2 a 14.5% en los últimos 20 años; 9 de cada 10 usuarios sigue utilizando carbón o leña como combustible principal y se concentran en las zonas con menor índice de desarrollo humano.¹²

CONTAMINACIÓN INTRAMUROS

Nos referimos a contaminación intramuros a aquella contaminación que deriva de la quema de biomasa (madera, carbón, residuos orgánicos animales y vegetales) y que es utilizada para cocinar o calentar la vivienda. Las partículas suspendidas en el ambiente que son producto de la quema de biomasa varían en su composición orgánica e inorgánica, diámetro y características de superficie dependiendo de su origen.^{13,14} El material particulado (PM) que es producto de la combustión ineficiente de los biocombustibles llevada a cabo a altas temperaturas y en condiciones de deficiencia de oxígeno (pirólisis), produce una enorme variedad de PM que tiene un diámetro < 10 µm (PM10) y un alto contenido de monóxido de carbono (CO), óxido de nitrógeno y azufre (NOX y SOX), aldehídos, hidrocarburos aromáticos policíclicos (HAP), compuestos volátiles orgánicos (CVO), dioxinas y radicales libres. Las partículas del carbón primario tienen una microestructura que consiste de diferentes capas planas bidimensionales que rodean un solo núcleo; en contraste con las partículas provenientes de la quema de otro material como el diesel, las cuales tienen más de un núcleo con diámetros menores. Se ha documentado que esta característica física en la partícula de humo de leña podría ser importante, ya que permite adsorber un mayor número de compuestos orgánicos como los HAP.¹⁵ Dos de los compuestos más importantes presentes en el humo de la leña son el CO que representa entre 80 y 370

gramos por cada kilogramo de leña en combustión y es responsable del 21.7% de la mortalidad a causa de exposición accidental sufrida por la combustión de leña intramuros;^{15,16} y los HAP, que aun cuando representan sólo el 1% en la composición química del humo de leña,¹⁵ son altamente tóxicos. La mayoría de los HAP están relacionados con procesos mutagénicos y de daño al ADN, además de mostrar una alta capacidad para inducir estrés oxidativo.¹⁷ Adicionalmente se pueden identificar compuestos como las dioxinas, los alquil-bencenos y las especies monoaromáticas oxigenadas que, en conjunto, representan menos del 10% de la composición total de la partícula y se ha descrito que pueden actuar como contaminantes irritantes.¹⁶

Desde el año 1775 se conoce el efecto carcinogénico y tóxico de los derivados del carbón y del petróleo. Sir Percivall Pott describió una mayor incidencia de cáncer de piel de escroto en los deshollinadores, quienes estaban expuestos durante largos períodos a los compuestos derivados de la leña y el alquitrán; ese hecho fue considerado la primera descripción de un agente cancerígeno ambiental y la primera referencia de una enfermedad profesional.¹⁸ Sin embargo, fue hasta el año de 1921 cuando se aisló el primer HAP en estado químicamente puro a partir del alquitrán. Estudios posteriores con esos compuestos demostraron que los HAP eran responsables del desarrollo de cáncer en modelos experimentales *in vivo* iniciando de esta manera el estudio de los HAP.¹⁹

Los HAP son los compuestos con mayor grado de toxicidad generados durante la combustión de la biomasa en el proceso de pirólisis o combustión incompleta de la materia orgánica. Este proceso es denominado «incompleto» porque durante la combustión hay una deficiencia de oxígeno impidiendo la adecuada formación de CO₂ y H₂O, lo cual favorece que el combustible no reaccione completamente con el oxígeno provocando la formación de CO e HAP.²⁰⁻²² Existen más de 100 HAP identificados, formados por anillos de carbono que pueden ser saturados o insaturados; sus características de saturación, así como su configuración espacial determinan sus características químicas y biológicas.²³ Los HAP son compuestos altamente lipofílicos y se encuentran como sustancias complejas volátiles o adsorbidas a las partículas de carbón.^{21,24} Las fuentes de HAP pueden ser naturales (incendios forestales, erupciones volcánicas) o antropogénicas (combustión de biomasa o tabaco, cocción de alimentos, actividades industriales y emisiones vehiculares).²¹ Uno de los HAP más estudiado por sus efectos cancerígenos e

inflamatorios es el Benzo- α -pireno, el cual es generado también a una concentración elevada en diversos procesos industriales.^{25,26} La principal vía de ingreso de los HAP al organismo es la inhalación, seguido de la ingestión de alimentos cocidos a fuego directo y por último, la absorción a través de la piel.²⁴ Una vez que estos hidrocarburos son absorbidos por el organismo, son distribuidos en zonas con altas concentraciones lipídicas como riñones, hígado, cerebro, glándulas suprarrenales, tejido adiposo, bazo y ovarios.²⁵ Aunque la mayoría de los HAP son eliminados del organismo, existe un proceso de bioconcentración en los tejidos con alto contenido de lípidos.²¹ La exposición a HAP ha sido relacionada con diversas enfermedades como cáncer, enfermedad pulmonar intersticial, asma y algunos estudios sugieren su participación en la TB pulmonar.²⁷⁻³⁰

La eliminación de los HAP a nivel celular es mediada por el citocromo P450, específicamente por el gen CYP1-A1.³¹ CYP1-A1 es un gen inducido a través de la señalización del receptor aril-hidrocarburo (AhR) al unirse a dioxinas o HAP. Una vez activado, este gen codifica para la hidrolasa de aril hidrocarburo (AHH) encargada de la eliminación de estos compuestos en un proceso involucrado en la generación de intermediarios reactivos de epóxido, relacionados con el desarrollo de cáncer.³²⁻³⁴ El estudio del AhR ha generado resultados importantes pues se ha demostrado que su activación en el ovario de feto humano inducida por humo de biomateriales como el tabaco, disminuye el tiempo de vida fértil del sujeto al reducir la capacidad proliferativa de las células germinales.³⁵ Otro de los efectos de la interacción del receptor AhR con su ligando es la reducción en la expresión de RNA mensajero y de la proteína CCL5, la cual participa como un importante quimio atrayente de eosinófilos y monocitos circulantes durante el proceso inflamatorio.³⁶ Por otro lado, la activación del gen CYP1A1 se ha relacionado ampliamente con un efecto protector ante la exposición a HAP, como se demostró en un experimento con ratones deficientes de CYP1A1, los cuales fueron altamente susceptibles a la toxicidad del Benzo- α -pireno administrado vía oral,³⁷ por lo que una deficiencia o desregulación en este gen podría incrementar la citotoxicidad celular. Entre los principales efectos inmunológicos de los HAP se ha demostrado que la administración oral del 7,12-dimetilbenzo (α) antraceno (DMBA) en un modelo murino induce períodos de inmunosupresión persistente aun después de la eliminación del HAP.³⁸ Este efecto se ha observado en diferentes compartimientos linfoides como el bazo, los nódulos linfáticos y las placas de Peyer.³⁹

RECONOCIMIENTO DE LOS HAP

Los estudios bioquímicos sobre el receptor de los HAP han demostrado que en ausencia de un agonista, el receptor AhR se encuentra en el área citoplasmática unido a un dímero de chaperonas Hsp90 y a dos moléculas co-chaperonas ARA9 y p23, las cuales lo mantienen en su forma inactiva.⁴⁰ Estructuralmente el receptor AhR es una proteína de unión al ADN que cuenta con dominio hélice-bucle-hélice, además, de un dominio PAS (Dominio sensor de señal Per-Arnt-Sim) que ante la activación del receptor por los HAP inicia un cambio conformacional en AhR permitiendo la liberación de una señal de localización nuclear.⁴¹ Se ha descrito que el cambio conformacional en el AhR permite que interactúe con su translocador nuclear (ARNT), promoviendo la unión específica a secuencias de anclaje en el ADN como CYP1.⁴² Los datos obtenidos sugieren que el receptor es sujeto de regulación negativa por un mecanismo de exporte nuclear, o por acción del represor del receptor nuclear AHRR; se ha descrito que su degradación puede darse vía proteosoma una vez que es translocado del núcleo (figura 1).⁴⁰

EFFECTOS INMUNOLÓGICOS DE LA EXPOSICIÓN CRÓNICA A PARTÍCULAS DE HUMO DE LEÑA

El efecto inmunológico que ejercen las partículas de humo de biocombustibles aún no se ha caracterizado por completo, ya que su potencial citotóxico e inflamatorio depende de las características físicas y químicas de las partículas, las cuales varían considerablemente dependiendo del tipo de combustión. Las partículas que se generan durante la combustión a temperaturas medias producen un mayor efecto citotóxico, en comparación con aquellas que son resultado de la pirólisis, incrementando así la secreción de citocinas proinflamatorias como IL-1 β , IL-6, IL-8 y TNF- α en macrófagos. De manera adicional se dice que los bomberos forestales pueden cursar con un mayor reclutamiento de granulocitos a nivel pulmonar posterior a la exposición al humo de leña mayor a 3 horas.^{43,44}

Existe evidencia de que los HAP presentes en el extracto orgánico de la partícula de humo de biomasa son responsables de la mayor parte de los efectos citotóxicos en células como macrófagos alveolares y neumocitos.⁴⁵ Aunque no son los únicos componentes de la partícula que tienen efectos tóxicos,⁴³ al exponer monocitos a la fracción orgánica de humo de leña se ha reportado una disminución en la capacidad de éstos para activar a los linfocitos y eliminar al patógeno en un cocultivo infectado con

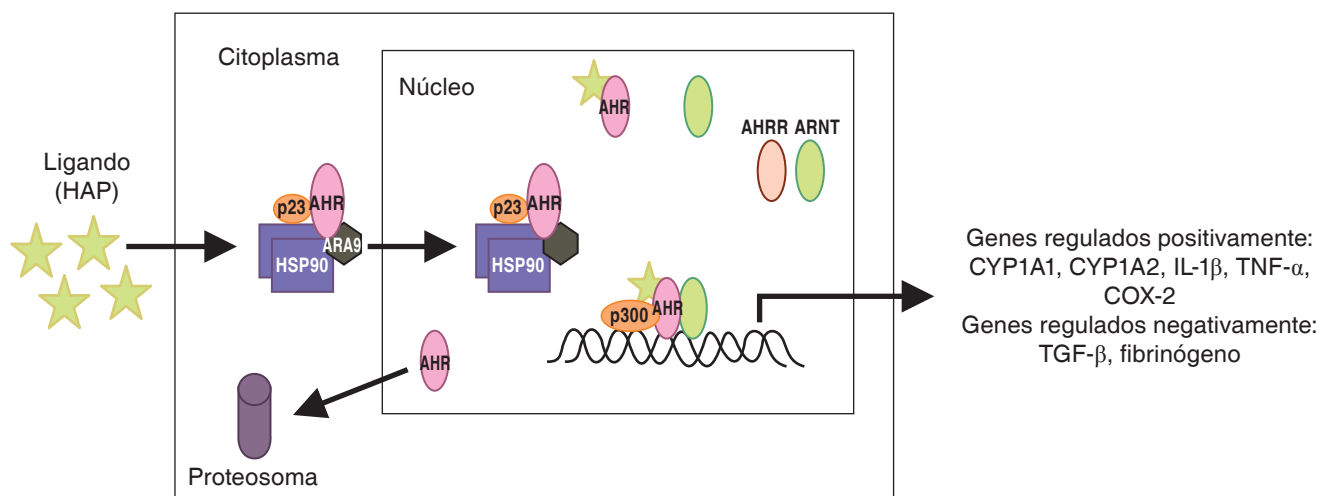


Figura 1. Vía de señalización de los HAP a través del receptor aril hidrocarburo. Una vez que el receptor aril hidrocarburo (AhR) es activado por su ligando (HAP) éste se transloca al núcleo mediante su interacción con el ARNT, recluta a la proteína p300 e induce la transcripción de genes que regula de manera positiva y negativamente. Posteriormente el receptor aril hidrocarburo es exportado de regreso al citosol donde es degradado por el proteosoma.⁴⁰

Streptococcus pneumoniae. La actividad fagocítica permanece sin cambio y se presenta a los HAP como los componentes responsables que impiden a los macrófagos montar una respuesta eficiente ante las infecciones.^{46,47} Existen cambios en la expresión de otros mediadores inflamatorios como IL-6, IL-8 y una mayor activación de las MAPK.⁴⁸ Hasta el momento se han implicado diferentes efectos de las partículas de humo de leña sobre la respuesta inmune. El PM puede ser reconocido por los receptores tipo TLR2 y TLR4 mediante el reconocimiento de patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP) en las partículas; estos receptores, una vez activados, producen citocinas proinflamatorias por células del epitelio bronquial y macrófagos alveolares.⁴⁹ Este fenómeno fue demostrado en macrófagos peritoneales *knockout* para el gen de TLR2/4, los cuales presentaron una disminución significativa en la producción de TNF-α e IL-6 al exponerlos a PM.⁵⁰ Uno de los factores de transcripción más ampliamente implicado en la secreción de estas citocinas es el NFκB que interactúa vía MyD88 con el TLR4 activado por PM.⁵¹ Otro factor de transcripción relacionado es el factor AP1, activado río arriba por JNK, ERK1/2 y p38 o mediante un incremento en la concentración de calcio intracelular favoreciendo la fosforilación y activación de las MAPK, permitiendo también el aumento en la secreción de citocinas proinflamatorias.¹⁷ Otro de los mecanismos toxicológicos importantes es la generación de especies reactivas de oxígeno a través de la activación del TLR y la vía de MyD88-p38 para la activación de la molécula phox 40 y NADPH.⁵² La

generación de especies reactivas de oxígeno (ROS, por sus siglas en inglés) puede ser causada por las propiedades fisicoquímicas de las partículas, por el efecto de las partículas y sus extractos a nivel de la mitocondria o la activación de células proinflamatorias capaces de generar ROS y especies reactivas de nitrógeno (RNS, por sus siglas en inglés).⁵³ Se ha confirmado que un aumento en el calcio intracelular mediado por las endotoxinas presentes en las partículas puede activar al factor de transcripción AP1 de manera independiente a ROS⁵⁴ y promover también la secreción de citocinas proinflamatorias. El efecto proinflamatorio que se observa en el aparato respiratorio se convierte en un fenómeno sistémico, lo cual se traduce en muchos de los casos en enfermedades cardiovasculares.⁵⁵ Experimentos realizados en macrófagos estimulados con HAP (B-α-pireno) o partículas de diesel y lipopolisacárido (LPS) mostraron que la concentración de los estímulos, así como el orden en el que interactúan con la célula puede tener efectos opuestos en la regulación y expresión de citocinas antiinflamatorias o proinflamatorias como la IL-10 o IL-1β, respectivamente. Estos datos sugieren que la producción de citocinas antiinflamatorias es inducida al exponer a las células a partículas de diesel o B-α-pireno previo al estímulo con LPS y decrece al invertir el orden de estos estímulos.⁵⁶ También se ha demostrado que los HAP pueden inducir señales tanto apoptóticas como antiapoptóticas en células de hepatoma murino, donde se demostró que las células expuestas a B-α-pireno activaban y translocaban al núcleo en mayor proporción a la molécula p53, la

cual induce la expresión de proteínas proapoptóticas como Bax; del mismo modo, los niveles de la proteína antiapoptótica fosfo-Bid se vieron incrementados.⁵⁷ Por otro lado, la exposición a HAP como el Benzo (a) pireno ha sido relacionada con una reducción del 60~70% de células monocíticas adherentes obtenidas a partir de monocitos de sangre periférica, probablemente por la inducción de apoptosis y la inhibición de la maduración de los monocitos.⁵⁸

ASOCIACIÓN ENTRE TUBERCULOSIS Y EXPOSICIÓN CRÓNICA A CONTAMINANTES

En México, en el año 2010, la tasa de notificación de TB fue de 17 casos por 100 mil habitantes. La identificación de factores de riesgo para desarrollar TB podría disminuir la carga económica que representa ésta, especialmente en países en desarrollo. La inhalación crónica de humo de tabaco es uno de los factores de riesgo conocidos para desarrollo de TB. El tabaco, al igual que la leña y otros productos procedentes de plantas son biocombustibles, por lo que algunos componentes derivados de su combustión son comunes.

Existe evidencia consistente que asocia la exposición crónica a humo de biocombustibles con el desarrollo de TB pulmonar. Un metaanálisis reciente que incluyó tres estudios llevados a cabo en la India, demostró que el OR (odd ratio) de desarrollar TB, dado que se está expuesto a humo de biomasa es de 2.33 (IC 95% 1.65-3.28).⁵⁹ Resultados semejantes se han demostrado en otros países como Nepal en donde el OR fue de 3.45 (IC 95% 1.44-8.27) cuando se utilizó keroseno para calentar el hogar.⁶⁰ En Turquía, el 26% de los casos de TB pulmonar están asociados a exposición crónica a humo de leña. En México, Pérez-Padilla *et al.* informaron en un estudio de casos y controles, que el uso de biomasa se asocia a tuberculosis con un OR de 2.4 (IC 95% 1.04-5.6).⁶¹ Otras enfermedades asociadas a la exposición crónica de humo de leña son: bronquitis, asma y EPOC, patologías para las que se ha descrito una fuerte asociación con la exposición al humo de leña.^{2,29,62-64}

Mycobacterium tuberculosis (*M.tb*) tiene como principal célula hospedera al macrófago alveolar (MA) que es la célula fagocítica de mayor predominio en el pulmón, y es componente fundamental de los sistemas inmunológicos innato y adaptativo, así como la célula huésped de un gran número de patógenos y contaminantes medioambientales.⁶⁵ Al presente contamos con pocos estudios que documenten los efectos tóxicos inducidos por las PHBC a nivel de macrófagos o células epiteliales pulmonares y su potencial efecto a

nivel de la inmunidad frente a patógenos. Durante el desarrollo de la respuesta inmune a *M.tb* intervienen un grupo de citocinas como el TNF- α , la interleucina 10 (IL-10) y proteínas de la familia Bcl-2 que participan en la modulación de la muerte celular o apoptosis de los macrófagos infectados.⁶⁶⁻⁶⁸ Se han estudiado diversos factores que pueden conducir al macrófago infectado a otros tipos de muerte como la piroptosis mediada por la activación del inflamosoma.⁶⁹ Los PAMP, patrones moleculares asociados a daño celular (DAMP), ácido úrico, beta-amiloide, asbesto y sílica cristalina son algunos de los estímulos que pueden inducir la secreción de estas citocinas y mediar la activación del inflamosoma-NLAP3.^{70,71} La activación de este complejo proteico lleva a la activación auto catalítica de la proteína caspasa-1, la cual media el procesamiento y secreción de IL-1 β e IL-18 así como la muerte celular por piroptosis.⁶⁹ La piroptosis se presenta en células mieloides que están infectadas por bacterias como *M.tb* y que utilizan esta vía para escapar de los mecanismos citotóxicos presentes en los macrófagos activados.⁷¹⁻⁷³ Existe un gran número de investigaciones realizadas en células epiteliales expuestas a PM generado por la combustión de diesel que proponen una disfunción en el proceso de fagocitosis, mismo que puede inhibir la eliminación bacteriana.⁷⁴ Se ha sugerido que procesos como la opsonización, migración y función también se encuentran alterados en células polimorfonucleares expuestas a PM, así como la activación de AP1 y el NF- κ B asociados con la producción de citocinas proinflamatorias, incremento en el estrés oxidativo y apoptosis celular.⁷⁵⁻⁷⁷ Los mecanismos antes descritos comparten vías de señalización intracelular que ayudan a mantener el equilibrio entre apoptosis y necrosis. Patógenos como *M.tb* han desarrollado mecanismos de evasión de la respuesta inmune; uno de los más importantes es la evasión de la muerte celular por apoptosis.⁷³ Hasta la fecha, no existe evidencia científica contundente que describa los mecanismos inmunológicos que pueden ser modificados como consecuencia de la exposición de los macrófagos a PHBC o a los componentes orgánicos adsorbidos en la partícula, así como su implicación en el desarrollo de TB pulmonar. Es posible que cuando los MA son expuestos a los componentes orgánicos presentes en el PHBC, se pierda el equilibrio entre los mecanismos que regulan los procesos de apoptosis vs. necrosis. La pérdida de dicho balance podría favorecer que exista un mayor crecimiento intracelular de *M.tb* y ser éste uno de los potenciales mecanismos inmunológicos que expliquen la asociación entre exposición a PHBC y desarrollo de TB pulmonar.

Las vías inmunológicas afectadas por las PM10 presentes en el humo de biocombustibles llevan al desarrollo de un estado proinflamatorio sistémico y disfunción de varios mecanismos inmunológicos. Falta explorar el efecto de aquellas partículas menores a 2 µm que tienen la capacidad de difundir al sistema circulatorio y mediar daño en otros órganos y sistemas.

CONCLUSIÓN

La contaminación intramuros por humo de biomasa es un problema global de salud pública. En la actualidad se reconoce a la exposición al humo de biomasa como un factor de riesgo independiente para desarrollar TB. Dicha susceptibilidad para desarrollar TB se debe a la disfunción inmunológica inducida por el humo de biocombustibles. El riesgo a la salud respiratoria, en especial el riesgo de desarrollar TB pulmonar por exposición al humo de biomasa, es un sólido argumento para fortalecer el derecho de todo ser humano a respirar aire limpio. La implementación de estufas mejoradas podría ser una estrategia de salud pública que ayudaría a mejorar la salud respiratoria de miles de personas en todo el mundo.

REFERENCIAS

- Kocbach Bølling A, Pagels J, Yttri KE, et al. *Health effects of residential wood smoke particles: the importance of combustion conditions and physicochemical particle properties*. Part Fibre Toxicol 2009;6:29. doi:10.1186/1743-8977-6-29.
- Babalik A, Bakırcı N, Taylan M, et al. *Biomass smoke exposure as a serious health hazard for women*. Tuberk Toraks 2013;61(2):115-121.
- Lim SS, Vos T, Flaxman AD, et al. *A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010*. Lancet 2012;(380):2224-2260. doi:10.1016/S0140-6736(12)61766-8.
- Palma P, Cappiello A, De Simonii E, et al. *Identification of levoglucosan and related stercoisomers in fog water as a biomass combustion tracer by ESI-MS/MS*. Ann Chim 2004;94(12):911-919. doi:10.1002/adich.200490113.
- Rowland FS, Blake DR, Larsen BR, et al. *Abstracts of the 6th FECS Conference 1998 Lectures*. Environ Sci Pollut Res Int 1998;5(3):119-196. doi:10.1007/BF02986409.
- Institute WR. *World resources: Guide to global environment*. Oxford: University press; 1998.
- Song Y, Tang X, Xie S, et al. *Source apportionment of PM2.5 in Beijing in 2004*. J Hazard Mater 2007;146(1-2):124-130.
- Smith KR, Mehta S. *The burden of disease from indoor air pollution in developing countries: comparison of estimates*. Int J Hyg Environ Health 2003;206(4-5):279-289.
- Kurmi OP, Semple S, Simkhada P, Smith WC, Ayres JG. *COPD and chronic bronchitis risk of indoor air pollution from solid fuel: a systematic review and meta-analysis*. Thorax 2010;65(3):221-228. doi: 10.1136/thx.2009.124644.
- Dherani M, Pope D, Mascarenhas 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;86:390-398C. doi:10.2471/BLT.07.044529.
- Masera OR, Guerrero G, Ghilardi A. *Fuelwood "hot spots" in Mexico: A case study using WISDOM*. FAO: Rome; 2004.
- INEGI. Censo de población y vivienda. 2010. Accesible en: <http://www.inegi.org.mx/prod_serv/contenidos/espanol/bvinegi/productos/censos/poblacion/2010>
- Gauggel S, Derreza-Greeven C, Wimmer J, Wingfield M, van der Burg B, Dietrich DR. *Characterization of biologically available wood combustion particles in cell culture medium*. ALTEX 2012;29(2):183-200.
- Tapanainen M, Jalava PI, Mäki-Paakkanen J, et al. *Efficiency of log wood combustion affects the toxicological and chemical properties of emission particles*. Inhal Toxicol 2012;24(6):343-355. doi: 10.3109/08958378.2012.671858.
- Torres-Duque C, Maldonado D, Pérez-Padilla R, Ezzati M, Viegi G; Forum of International Respiratory Studies (FIRS) Task Force on Health Effects of Biomass Exposure. *Biomass fuels and respiratory diseases: a review of the evidence*. Proc Am Thorac Soc 2008;5(5):577-590. doi: 10.1513/pats.200707-100RP.
- Yari M, Fouladi N, Ahmadi H, Najafi F. *Profile of acute carbon monoxide poisoning in west province of Iran*. J Coll Physicians Surg Pak 2012;22(6):381-384. doi: 06.2012/JCPSP.381384.
- Miyata R, van Eeden SF. *The innate and adaptive immune response induced by alveolar macrophages exposed to ambient particulate matter*. Toxicol Appl Pharmacol 2011;257(2):209-226. doi: 10.1016/j.taap.2011.09.007.
- Dobson J. *Percivall Pott*. Ann R Coll Surg Engl 1972;50(1):54-65.
- Solhaug A, Refsnes M, Låg M, Schwarze PE, Husøy T, Holme JA. *Polycyclic aromatic hydrocarbons induce both apoptotic and anti-apoptotic signals in Hepa1c1c7 cells*. Carcinogenesis 2004;25(59):809-819.
- van Zandvoort I, Wang Y, Rasrendra CB, et al. *Formation, molecular structure, and morphology of humins in biomass conversion: influence of feedstock and processing conditions*. ChemSusChem 2013;6(9):1745-1758. doi:10.1002/cssc.201300332.
- Amador-Muñoz O, Villalobos-Pietrini R, Aragón-Piña A, Tran TC, Morrison P, Marriott PJ. *Quantification of polycyclic aromatic hydrocarbons based on comprehensive*

- two-dimensional gas chromatography-isotope dilution mass spectrometry. *J Chromatogr A* 2008;1201(2):161-168. doi: 10.1016/j.chroma.2008.06.028.
22. Teixeira EC, Mattiuzi CD, Agudelo-Castañeda DM, Garcia Kde O, Wiegand F. *Polycyclic aromatic hydrocarbons study in atmospheric fine and coarse particles using diagnostic ratios and receptor model in urban/industrial region*. *Environ Monit Assess* 2013;185(11):9587-9602. doi: 10.1007/s10661-013-3276-2.
 23. Agudo A; Instituto Catalán de Oncología. *Los hidrocarburos aromáticos policíclicos. Acercamiento a su problemática como riesgo laboral*. Madrid: Secretaría de Salud laboral y Medio Ambiente MCA-UGT; 2010.pp.127.
 24. Binková B, Cerná M, Pastorková A, et al. *Biological activities of organic compounds adsorbed onto ambient air particles: comparison between the cities of Teplice and Prague during the summer and winter seasons 2000-2001*. *Mutat Res* 2003;525(1-2):43-59.
 25. Vives I, Grimalt JO, Guitart R. *Los hidrocarburos aromáticos policíclicos y la salud humana*. *Apuntes de Ciencia y Tecnología* 2002;(3):45-51.
 26. de Oliveira Alves N, Matos Loureiro AL, Dos Santos FC, et al. *Genotoxicity and composition of particulate matter from biomass burning in the eastern Brazilian Amazon region*. *Ecotoxicol Environ Saf* 2011;74(5):1427-1433. doi:10.1016/j.ecoenv.2011.04.007.
 27. Hernández-Garduño E, Brauer M, Pérez-Neria J, Vedal S. *Wood smoke exposure and lung adenocarcinoma in non-smoking Mexican women*. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004;8(3):377-383.
 28. Ramanakumar AV, Parent ME, Siemiatycki J. *Risk of lung cancer from residential heating and cooking fuels in Montreal, Canada*. *Am J Epidemiol* 2007;165(6):634-642.
 29. Pérez-Padilla R, Pérez-Guzmán C, Báez-Saldaña R, Torres-Cruz A. *Cooking with biomass stoves and tuberculosis: a case control study*. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001;5(5):441-447.
 30. Xu X, Niu T, Christiani DC, et al. *Occupational and environmental risk factors for asthma in rural communities in China*. *Int J Occup Environ Health* 1996;2(3):172-176.
 31. Nebert DW, Dalton TP. *The role of cytochrome P450 enzymes in endogenous signalling pathways and environmental carcinogenesis*. *Nat Rev Cancer* 2006;6(12):947-960.
 32. Crofts F, Taioli E, Trachman J, et al. *Functional significance of different human CYP1A1 genotypes*. *Carcinogenesis* 1994;15(12):2961-2963.
 33. Safe SH. *Polychlorinated biphenyls (PCBs): environmental impact, biochemical and toxic responses, and implications for risk assessment*. *Crit Rev Toxicol* 1994;24(2):87-149.
 34. Cosma G, Crofts F, Taioli E, Toniolo P, Garte S. *Relationship between genotype and function of the human CYP1A1 gene*. *J Toxicol Environ Health* 1993;40(2-3):309-316.
 35. Anderson RA, McIlwain L, Coutts S, Kinnell HL, Fowler PA, Childs AJ. *Activation of the aryl hydrocarbon receptor by a component of cigarette smoke reduces germ cell proliferation in the human fetal ovary*. *Mol Hum Reprod* 2014;20(1):42-48. doi: 10.1093/molehr/gat059.
 36. Morino-Koga S, Uchi H, Tsuji G, et al. *Reduction of CC-chemokine ligand 5 by aryl hydrocarbon receptor ligands*. *J Dermatol Sci* 2013;72(1):9-15. doi:10.1016/j.jdermsci.2013.04.031.
 37. Uno S, Dalton TP, Derkenne S, et al. *Oral exposure to benzo[a]pyrene in the mouse: detoxication by inducible cytochrome P450 is more important than metabolic activation*. *Mol Pharmacol* 2004;65(5):1225-1237.
 38. Burchiel SW, Thompson TA, Lauer FT, Oprea TI. *Activation of dioxin response element (DRE)-associated genes by benzo(a)pyrene 3,6-quinone and benzo(a)pyrene 1,6-quinone in MCF-10A human mammary epithelial cells*. *Toxicol Appl Pharmacol* 2007;221(2):203-214.
 39. Gao J, Lauer FT, Mitchell LA, Burchiel SW. *Microsomal epoxide hydrolase is required for 7,12-dimethylbenz[a]anthracene (DMBA)-induced immunotoxicity in mice*. *Toxicol Sci* 2007;98(1):137-144.
 40. Nguyen LP, Bradfield CA. *The search for endogenous activators of the aryl hydrocarbon receptor*. *Chem Res Toxicol* 2008;21(1):102-116.
 41. Petrulis JR, Kusnadi A, Ramadoss P, Hollingshead B, Perdew GH. *The hsp90 Co-chaperone XAP2 alters importin beta recognition of the bipartite nuclear localization signal of the Ah receptor and represses transcriptional activity*. *J Biol Chem* 2003;278(4):2677-2685.
 42. Ikuta T, Tachibana T, Watanabe J, Yoshida M, Yoneda Y, Kawajiri K. *Nucleocytoplasmic shuttling of the aryl hydrocarbon receptor*. *J Biochem* 2000;127(3):503-509.
 43. Bølling AK, Totlandsdal AI, Sallsten G, et al. *Wood smoke particles from different combustion phases induce similar pro-inflammatory effects in a co-culture of monocyte and pneumocyte cell lines*. *Part Fibre Toxicol* 2012;9:45. doi: 10.1186/1743-8977-9-45.
 44. Swiston JR, Davidson W, Attridge S, Li GT, Brauer M, van Eeden SF. *Wood smoke exposure induces a pulmonary and systemic inflammatory response in firefighters*. *Eur Respir J* 2008;32(1):129-138. doi: 10.1183/09031936.00097707.
 45. Tellabati A, Fernandes VE, Teichert F, et al. *Acute exposure of mice to high-dose ultrafine carbon black decreases susceptibility to pneumococcal pneumonia*. *Part Fibre Toxicol* 2010;7:30. doi: 10.1186/1743-8977-7-30.
 46. Migliaccio CT, Kobos E, King QO, Porter V, Jessop F, Ward T. *Adverse effects of wood smoke PM(2.5) exposure on macrophage functions*. *Inhal Toxicol* 2013;25(2):67-76. doi: 10.3109/08958378.2012.756086.
 47. Renwick LC, Brown D, Clouter A, Donaldson K. *Increased inflammation and altered macrophage chemotactic responses caused by two ultrafine particle types*. *Occup Environ Med* 2004;61(5):442-447.
 48. Totlandsdal AI, Låg M, Lilleaas E, Cassee F, Schwarze P. *Differential proinflammatory responses induced*

- by diesel exhaust particles with contrasting PAH and metal content. *Environ Toxicol* 2015;30(2):188-196. doi: 10.1002/tox.21884.
49. Shoenfelt J, Mitkus RJ, Zeisler R, et al. *Involvement of TLR2 and TLR4 in inflammatory immune responses induced by fine and coarse ambient air particulate matter*. *J Leukoc Biol* 2009;86(2):303-312. doi: 10.1189/jlb.1008587.
50. Kerkhof M, Postma DS, Brunekreef B, et al. *Toll-like receptor 2 and 4 genes influence susceptibility to adverse effects of traffic-related air pollution on childhood asthma*. *Thorax* 2010;65(8):690-697. doi: 10.1136/thx.2009.119636.
51. Samet JM, Rappold A, Graff D, et al. *Concentrated ambient ultrafine particle exposure induces cardiac changes in young healthy volunteers*. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179(11):1034-1042. doi: 10.1164/rccm.200807-1043OC.
52. Fan J, Li Y, Levy RM, et al. *Hemorrhagic shock induces NAD(P)H oxidase activation in neutrophils: role of HMGB1-TLR4 signaling*. *J Immunol* 2007;178(10):6573-6580.
53. Mazzoli-Rocha F, Fernandes S, Einicker-Lamas M, Zin WA. *Roles of oxidative stress in signaling and inflammation induced by particulate matter*. *Cell Biol Toxicol* 2010;26(5):481-498. doi: 10.1007/s10565-010-9158-2.
54. Cuschieri J, Gourlay D, Garcia I, Jelacic S, Maier RV. *Slow channel calcium inhibition blocks proinflammatory gene signaling and reduces macrophage responsiveness*. *J Trauma* 2002;52(3):434-442.
55. Kido T, Tamagawa E, Bai N, et al. *Particulate matter induces translocation of IL-6 from the lung to the systemic circulation*. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2011;44(2):197-204. doi:10.1165/rcmb.2009-0427OC.
56. Pacheco KA, Tarkowski M, Sterritt C, Negri J, Rosenwasser LJ, Borish L. *The influence of diesel exhaust particles on mononuclear phagocytic cell-derived cytokines: IL-10, TGF-beta and IL-1 beta*. *Clin Exp Immunol* 2001;126(3):374-383.
57. Solhaug A, Refsnes M, Låg M, Schwarze PE, Husøy T, Holme JA. *Polycyclic aromatic hydrocarbons induce both apoptotic and anti-apoptotic signals in Hepa1c1c7 cells*. *Carcinogenesis* 2004;25(5):809-819.
58. van Grevenynghe J, Rion S, Le Ferrec E, et al. *Polycyclic aromatic hydrocarbons inhibit differentiation of human monocytes into macrophages*. *J Immunol* 2003;170(5):2374-2381.
59. Sehgal M, Rizwan SA, Krishnan A. *Disease burden due to biomass cooking-fuel-related household air pollution among women in India*. *Glob Health Action* 2014;7:25326. doi:10.3402/gha.v7.25326 (2014).
60. Pokhrel AK, Bates MN, Verma SC, Joshi HS, Sreeramareddy CT, Smith KR. *Tuberculosis and indoor biomass and kerosene use in Nepal: a case-control study*. *Environ Health Perspect* 2010;118(4):558-564. doi:10.1289/ehp.0901032.
61. Pérez-Padilla R, Pérez-Guzmán C, Báez-Saldaña R, Torres-Cruz A. *Cooking with biomass stoves and tuberculosis: a case control study*. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001;5(5):441-447.
62. Perez-Padilla R, Schilman A, Riojas-Rodriguez H. *Respiratory health effects of indoor air pollution*. *Int J Tuberc Lung Dis* 2010;14(9):1079-1086.
63. Bruce N, Perez-Padilla R, Albalak R. *Indoor air pollution in developing countries: a major environmental and public health challenge*. *Bull World Health Organ* 2000;78(9):1078-1092.
64. Torres-Duque C, Maldonado D, Pérez-Padilla R, Ezzati M, Viegi G; Forum of International Respiratory Studies (FIRS) Task Force on Health Effects of Biomass Exposure. *Biomass fuels and respiratory diseases: a review of the evidence*. *Proc Am Thorac Soc* 2008;5(5):577-590. doi:10.1513/pats.200707-100RP.
65. Bauernfeind F, Ablasser A, Bartok E, et al. *Inflammasomes: current understanding and open questions*. *Cell Mol Life Sci* 2011;68(5):765-783. doi:10.1007/s00018-010-0567-4.
66. Parameswaran N, Patial S. *Tumor necrosis factor-alpha signaling in macrophages*. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr* 2010;20(2):87-103.
67. Klingler K, Tchou-Wong KM, Brändli O, et al. *Effects of mycobacteria on regulation of apoptosis in mononuclear phagocytes*. *Infect Immun* 1997;65(12):5272-5278.
68. Sly LM, Hingley-Wilson SM, Reiner NE, McMaster WR. *Survival of Mycobacterium tuberculosis in host macrophages involves resistance to apoptosis dependent upon induction of antiapoptotic Bcl-2 family member Mcl-1*. *J Immunol* 2003;170(1):430-437.
69. Vande Walle L, Lamkanfi M. *Inflammasomes: caspase-1-activating platforms with critical roles in host defense*. *Front Microbiol* 2011;2:3. doi:10.3389/fmicb.2011.00003.
70. Duewell P, Kono H, Rayner KJ, et al. *NLRP3 inflammasomes are required for atherogenesis and activated by cholesterol crystals*. *Nature* 2010;464(7293):1357-1361. doi:10.1038/nature08938.
71. Franchi L, Muñoz-Planillo R, Reimer T, Eigenbrod T, Núñez G. *Inflammasomes as microbial sensors*. *Eur J Immunol* 2010;40(3):611-615. doi:10.1002/eji.200940180.
72. Lee J, Repasy T, Papavinasasundaram K, Sassetti C, Kornfeld H. *Mycobacterium tuberculosis induces an atypical cell death mode to escape from infected macrophages*. *PLoS One* 2011;6(3):e18367. doi:10.1371/journal.pone.0018367.
73. Fink SL, Cookson BT. *Apoptosis, pyroptosis, and necrosis: mechanistic description of dead and dying eukaryotic cells*. *Infect Immun* 2005;73(4):1907-1916. doi:10.1128/IAI.73.4.1907-1916.2005.
74. Burg ND, Pillinger MH. *The neutrophil: function and regulation in innate and humoral immunity*. *Clin Immunol* 2001;99(1):7-17.
75. Berenson CS, Garlipp MA, Grove LJ, Maloney J, Sethi S. *Impaired phagocytosis of nontypeable Haemophilus influenzae by human alveolar macrophages in chronic obstructive pulmonary disease*. *J Infect Dis* 2006;194(10):1375-1384.

76. Taylor AE, Finney-Hayward TK, Quint JK, *et al.* *Defective macrophage phagocytosis of bacteria in COPD.* Eur Respir J 2010;35(5):1039-1047. doi:10.1183/09031936.00036709.
77. Dagher Z, Garçon G, Billet S, *et al.* *Role of nuclear factor-kappa B activation in the adverse effects induced by air pollution particulate matter (PM2.5) in human epithelial lung cells (L132) in culture.* J Appl Toxicol 2007;27(3):284-290.

✉ **Correspondencia:**

Dr. Luis Torre-Bouscoulet
Subdirector de Investigación Clínica.
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias
Ismael Cosío Villegas, Calzada de Tlalpan
Núm. 4502, Colonia Sección XVI, 14080, México, D.F.
Teléfono: 54871700 Ext. 5360
Correo electrónico: luistorreb@gmail.com

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

www.medigraphic.org.mx