

LOS CONTAMINANTES ATMOSFÉRICOS, EFECTOS SOBRE LA MORFOFISIOLOGÍA DEL APARATO RESPIRATORIO

Autores:

Dra. Janet Cueto González¹; Dra. Gisselle Fernández Peña²; Lic. Tania Sánchez Cabrales³, Dra. Mayppe González Jardinez⁴, Dra. Niuxia Alonso Pupo⁵.

Especialista 1er grado en Histología, Profesor Asistente de Histología, FCM" Manuel Fajardo"¹; Especialista 1er grado en Histología, Profesor Asistente de Histología, ICBP "Victoria de Girón"²; Especialista 1er grado en Bioquímica, Profesor Asistente de Bioquímica, FCM" Manuel Fajardo"³; Especialista 1er grado en Fisiología, Profesor Auxiliar de Fisiología, FCM" Manuel Fajardo"⁴, Especialista 1er grado en Anatomía, Profesor Auxiliar de Anatomía, FCM" Manuel Fajardo"⁵.

La Habana, Cuba.

e-mail: daryjanet@infomed.sld.cu

Resumen

Todos los organismos vivos necesitan captar oxígeno y eliminar dióxido de carbono, proceso que se realiza a través del aparato respiratorio. Las características morfofisiológicas de este sistema lo hace vulnerable a la entrada de un número importante de xenobióticos mediante el aire que respiramos, jugando un papel importante en el proceso salud-enfermedad la calidad del mismo. El objetivo de este trabajo es enunciar el efecto de los contaminantes atmosféricos sobre la morfofisiología del Aparato Respiratorio. Para ello se llevó a cabo una revisión bibliográfica de distintos artículos y revistas científicas encontrados en diferentes bases de datos como PubMed o SciELO, a las que se ha accedido a

través de google académico. Los efectos crónicos de los contaminantes atmosféricos, tanto gaseosos como particulados, causan irritación en el epitelio de las vías aéreas y pueden activar una respuesta inmune específica. A este nivel aumentan las infecciones y disminuye la función pulmonar, lo que favorece la aparición de crisis asmáticas, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y cáncer broncopulmonar, esta última patología debido a la presencia de contaminantes reconocidos como carcinógenos.

Palabras claves: Contaminación ambiental, Tóxicos pulmonares, EPOC-asma.

Introducción

Todos los organismos vivos necesitan de manera constante captar oxígeno y eliminar dióxido de carbono para mantener sus procesos metabólicos. Estos procesos de captación y eliminación se denominan respiración y se realizan a través del aparato respiratorio, que tiene como función proveer de oxígeno a la sangre y eliminar el dióxido de carbono en exceso (1-3).

El aparato respiratorio puede dividirse en una porción conductora que constituyen las vías aéreas que transportan, calientan y humedecen el aire inspirado y una porción respiratoria donde se produce el intercambio gaseoso (1-4).

La porción conductora (en el hombre) está constituida por: las fosas nasales donde se encuentra una región olfatoria y una respiratoria; la nasofaringe; la laringe; la tráquea; los bronquios principales o primarios (extrapulmonares); bronquios intrapulmonares o secundarios; los bronquiolos y los bronquiolos terminales. Este conjunto de estructuras tubulares posee una mucosa recubierta por un epitelio pseudoestratificado cilíndrico ciliado con células caliciformes que se va aplanando hasta llegar a un epitelio simple cilíndrico con algunas células ciliadas y células de Clara o células bronquiolares a nivel de los bronquiolos terminales, tejido conectivo laxo con vasos sanguíneos, linfáticos y glándulas mucosas y mixtas (secretoras de moco) y músculo liso cuya contracción varía la

luz del órgano. La porción respiratoria compuesta por los bronquiolos respiratorios, los conductos alveolares, los sacos alveolares y los alvéolos donde el epitelio es simple plano (epitelio de intercambio) (1-3).

Las características morfofisiológicas de este sistema lo hace vulnerable a la entrada o contacto con un número importante de xenobióticos a los que estamos expuestos a través del aire que respiramos. La característica del aire juega un papel determinante en el proceso salud-enfermedad. La exposición de la población a la contaminación del aire es ubicua e involuntaria y puede ocasionar desde efectos fisiológicos imperceptibles hasta enfermedades y muerte. La contaminación atmosférica está presente en todos los lugares, especialmente en los sitios urbanos (5).

Como la salud es el resultado de una amplia gama de factores exógenos y endógenos, que interactúan de manera compleja, el tipo y extensión del efecto en la salud relacionado con la contaminación del aire podrá depender de varios factores: características físicas y químicas de los contaminantes, estado anatómico o fisiológico de la persona, su patrón de respiración o nivel de actividad, entre otros. Además, los contaminantes pueden entrar al sistema respiratorio a diferentes niveles: las partículas gruesas afectan principalmente a las vías respiratorias superiores, mientras que las partículas finas pueden llegar a las vías respiratorias más pequeñas y alvéolos, aunque también se depositan en la nariz (5).

La contaminación del aire representa un importante riesgo medioambiental para la salud. Mediante la disminución de los niveles de contaminación del aire los países pueden reducir la carga de morbilidad derivada de accidentes cerebrovasculares, cánceres de pulmón y neumopatías crónicas y agudas, entre ellas el asma (6).

Datos de la Oficina Nacional de Estadísticas de Cuba demuestran que cada año, más del 30 por ciento de los cubanos sufren de enfermedades respiratorias y otras asociadas con la contaminación del aire. Según una investigación realizada en

1970, el Ministerio de Salud Pública (MINSAP) creó las actividades de atención a la calidad del aire, pero actualmente la contaminación es un problema que afecta mucho a la sociedad y a la salud del ser humano (7).

Objetivo

Enunciar el efecto de los contaminantes atmosféricos sobre la morfofisiología del Aparato Respiratorio.

Metodología

Para la realización de este trabajo se llevó a cabo una revisión bibliográfica de distintos artículos y revistas científicas encontrados en diferentes bases de datos como PubMed o SciELO, a las que se ha accedido a través de google académico. La búsqueda se realizó seleccionando publicaciones en español e inglés, utilizando **palabras claves como "contaminación ambiental", "tóxicos pulmonares", "EPOC-asma"**.

Desarrollo

La relación entre los seres humanos y el ambiente ha variado desde los tiempos remotos hasta la actualidad y se ha hecho crítica a partir de la segunda mitad del siglo XX. La contaminación del aire, las emisiones químicas, el agotamiento del ozono y las consecuencias del cambio climático son los principales problemas relacionados con la salud (8).

En la actualidad a nivel mundial se presenta una gran preocupación por la contaminación ambiental y la forma en que está afectando al planeta y la salud de **la población en general (9)**. **La contaminación del aire es considerada un problema global tanto en países en desarrollo como en los desarrollados (10)**. Las enfermedades por contaminantes ambientales, sobre todo las del aire, son un conjunto heterogéneo de interacciones entre agente y huésped. Considerando el agente debe tomarse en cuenta su toxicidad y concentración, sobre el huésped

existen factores como la hipersensibilidad, alteraciones inmunitarias, alteraciones con causas genéticas y psicológicas (9).

El término **“contaminación atmosférica”** tiene diferentes definiciones, aunque todas referidas a la presencia de sustancias nocivas en la atmósfera en concentraciones que podrían llegar a provocar daño, ya sea a la salud de la población o a diferentes ecosistemas (5). Según informes de la Organización Mundial de la Salud (OMS), más de la cuarta parte de las muertes de niños menores de cinco años son el resultado de la contaminación ambiental (10,11).

Los principales mecanismos de contaminación atmosféricas son los procesos industriales que implican combustión, tanto en industrias como automóviles y calefacciones residenciales (12). Cada uno de los componentes de la polución hace diana en un órgano, que de forma progresiva pierde funcionalidad. Los sistemas respiratorio y cardiovascular son los más vulnerables. Los principales contaminantes atmosféricos son los óxidos de azufre (SO_2), óxidos de nitrógeno (NO y NO_2), óxidos de carbono (CO y CO_2), materia particulada, hidrocarburos (también denominados compuestos orgánicos volátiles) y sustancias oxidantes (ozono y nitrato de peroxiacetilo) (5,13).

El **sulfuro anhídrido, provocado por la combustión de los materiales en las refinerías de cobre y el petróleo**, ha sido asociado con la disminución de los índices **de flujo aéreo respiratorio y broncoconstricción**. Los óxidos de azufre y de nitrógeno en combinación, provocan la irritación del árbol bronquial, aumento de la resistencia pulmonar y el aumento de la susceptibilidad a infecciones respiratorias. El plomo disperso en el ambiente, hasta hace poco componente de la gasolina de uso común, causa trastornos neurológicos, afectando incluso la inteligencia de los niños, así como trastornos del árbol traqueobronquial (10).

El monóxido de carbono, generado por las emanaciones de vehículos automotores, por la combustión del carbón y el petróleo, los procesos industriales y la incineración de residuos sólidos, es el contaminante mayor en áreas urbanas. El

CO es rápidamente absorbido por los pulmones y transportado a la sangre donde forma la carboxihemoglobina, alterando la capacidad de esta para transportar oxígeno (10).

Los óxidos de nitrógeno son muy tóxicos, por lo que tienen efectos sobre la salud humana, originando irritación de las membranas mucosas de los ojos, la nariz, la garganta, sin mencionar que aumenta el riesgo de enfermedades alérgicas. Además, estas partículas se pueden acumular en los pulmones y producir un grupo de enfermedades llamadas neumoconiosis las cuales están consideradas dentro de las neumopatías profesionales, y se caracterizan por daños al tejido parenquimatoso del pulmón, es decir, fibrosis pulmonar (14).

Los gases radioactivos como el ozono (formado en la atmósfera inferior por la reacción entre el oxígeno, el nitrógeno e hidrocarburos volátiles) producen efecto negativo sobre las vías aéreas ocasionando bronquitis e induciendo crisis de asma y empeoramiento de los síntomas de pacientes con enfermedades pulmonares obstructivas crónicas (EPOC). Cuando una persona está expuesta por tiempo prolongado a estos gases ocasiona enfermedades más serias como edema pulmonar por el efecto tóxico sobre los alvéolos (14).

Las enfermedades respiratorias más comunes influenciadas por la contaminación del aire son: Las alergias, el asma, la EPOC. Los estudios demuestran que la exposición al ozono a nivel del suelo puede empeorar los síntomas de alergia y aumentar la sensibilidad del sistema inmunológico a alérgenos e infecciones (10, 15).

El sistema respiratorio tiene numerosas formas de impedir que las sustancias tóxicas particuladas ingresen en el cuerpo. Sin embargo, no ocurre lo mismo con los tóxicos gaseosos, que una vez inhalados pueden ser absorbidos. La única variable es el lugar donde ocurre la absorción. Un gas soluble en el agua tiene más probabilidades de ser absorbido en las vías respiratorias superiores. Tales gases pueden despejarse con el moco o pueden ingresar en el cuerpo a través del

revestimiento epitelial del tracto respiratorio. Por otro lado, los gases menos solubles tienen más probabilidades de ser transportados al tracto respiratorio inferior y a los alvéolos, donde la absorción depende más de las presiones parciales de los gases que se encuentran en el aire que se ha respirado (4).

Los efectos tóxicos en el sistema respiratorio incluyen:

- constricción de las vías respiratorias y edema (acumulación de líquido);
- interferencia con el mecanismo mucociliar de evacuación;
- destrucción de las células que revisten las vías respiratorias;
- fibrosis: cambio en la composición de las células, y
- cáncer (4).

Como ya referimos la contaminación daña de diferente manera la salud de los individuos dependiendo de su nivel de exposición a los contaminantes, de su capacidad y de su resistencia física. Sin embargo, dependiendo de estos factores, el organismo responde ante la contaminación del aire de tres maneras:

- Una de rechazo a través de tos o estornudos.
- La segunda se manifiesta a través del agotamiento físico.
- La tercera es a través de la presencia de diversos síntomas o de enfermedades específicas (4).

Los dos factores de riesgo más importantes para las enfermedades respiratorias crónicas son el humo del tabaco (a través de personal de fumar y la exposición al humo de segunda mano) y la calidad del aire en interiores y al aire libre. Los que fuman cigarrillos incrementan su riesgo de desarrollar cáncer de pulmón, EPOC y asma (16).

**Mecanismo de daño en el aparato respiratorio de xenobioticos.
Enfermedades asociadas**

Los contaminantes del aire pueden alterar los mecanismos de defensa propios del sistema respiratorio. La capa de mucus y células ciliadas son una importante primera línea de defensa contra los contaminantes que llegan a la vía aérea, sin embargo, éstos pueden afectar la composición o la producción de mucus y alterar la función del epitelio ciliar. Además, los contaminantes pueden afectar las células sensoriales que terminan en el epitelio a lo largo de las vías respiratorias, afectando el músculo liso, desencadenando hiperreactividad de la vía aérea y aumentando la producción de mucus que lleva a la aparición de tos o secreciones. En las vías respiratorias inferiores, los contaminantes del aire pueden afectar a la línea secundaria de defensa, que incluye los macrófagos alveolares y la capa celular responsable del intercambio de gases. Si la inflamación es crónica, puede resultar en el engrosamiento de la barrera alvéolo-capilar (5).

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)

La EPOC es una enfermedad prevenible y tratable, caracterizada por una limitación **al flujo aéreo que no resulta completamente reversible. La limitación al flujo aéreo es generalmente progresiva y se asocia con una anormal respuesta inflamatoria de los pulmones a partículas nocivas o gases, causada principalmente por el humo del tabaco.** (17).

Los factores de riesgo asociados a la EPOC son: Tabaquismo, alteraciones genéticas, contaminación atmosférica, exposición a biomasa, contaminación ambiental y exposición laboral, antecedente de Tuberculosis, factores genéticos, dieta, atopia e hiperreactividad bronquial e Infección (18).

En la EPOC la lesión de la célula epitelial bronquial y la activación de los macrófagos causan la liberación de los factores quimiotácticos que reclutan a los neutrófilos de la circulación. Los macrófagos y neutrófilos liberan entonces unas proteasas que afectarán a la metaloproteinasas de la matriz (MMP) y a la elastasa de los neutrófilos (NE) provocando alteraciones en el tejido conjuntivo. La proteólisis, la fibrosis y el remodelado de las vías aéreas pequeñas son las

características prominentes de la patología del enfisema (18-19). Un enfisema se define en términos anatomopatológicos por el agrandamiento permanente de los espacios aéreos distales a los bronquiolos terminales, con una destrucción de la pared alveolar, con o sin fibrosis manifiesta. Esta patología está comprendida en la EPOC junto con la bronquitis crónica, la bronquiectasia y el asma (12, 19).

La cantidad de macrófagos está muy elevada en las muestras de lavado broncoalveolar en la EPOC. La activación de estas células se realiza a través del humo del tabaco y otros irritantes inhalados. El número de macrófagos en la vía aérea se corresponde tanto con la extensión de la destrucción del parénquima en el enfisema como con la gravedad de la obstrucción. Linfocitos T en pacientes con EPOC, los linfocitos CD8+ (citotóxicos-supresores) aumentan tanto en número como en porcentaje convirtiéndose en el subgrupo de células T dominante. Se ha visto que el incremento de CD8+ está asociado a disminución de la función pulmonar. Estas células podrían contribuir en la fisiopatología de la enfermedad a través de la liberación de granzimas, perforinas y de TNF- α , **factores que inducen apoptosis** en las células alveolares tipo1 (18).

Los cambios fisiológicos fundamentales en la EPOC son:

- **Hipersecreción de mucus (hipertrofia glandular) y disfunción ciliar (metaplasia escamosa del epitelio respiratorio).**
- **Limitación de los flujos espiratorios de la vía aérea, cuya consecuencia principal es la hiperinflación pulmonar, con un aumento de la capacidad residual funcional (CRF), a expensas de una disminución de la capacidad inspiratoria.**
- **Alteraciones del intercambio gaseoso: distribución ventilación/ perfusión alterada.**
- **Hipertensión pulmonar: vasoconstricción (de origen hipóxico principalmente), disfunción endotelial, remodelación de las arterias pulmonares y destrucción del lecho capilar pulmonar (18).**

Efectos sistémicos: inflamación sistémica y emaciación (adelgazamiento patológico) de la musculatura esquelética (18).

La limitación a los flujos espiratorios se produce por remodelación (fibrosis y estrechamiento) principalmente de la vía aérea de conducción pequeña (<2 mm de diámetro) y por pérdida de las fuerzas de retorno elástico (por destrucción de la pared alveolar), destrucción del soporte alveolar (anclajes alveolares), acumulación de células inflamatorias, mucus y exudado plasmático en los bronquios y contracción de la musculatura lisa (18).

Según las estimaciones más recientes de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en la actualidad más de 210 millones de personas conviven con la EPOC y se estima que pueda convertirse en la tercera causa de muerte mundial en 2030 (18).

La contaminación del aire, especialmente la del dióxido de azufre y la contaminación por partículas respirables (humo negro o partículas de materia <10 μm [PM10]) **está asociada a bronquitis crónica simple y a la EPOC.** La exposición laboral al polvo (carbón, sílex, cuarzo) a vapores de isocianato y disolventes pueden ser un factor asociado a la aparición de EPOC, actuando con el consumo de tabaco. Se ha estudiado que la exposición al cadmio y la exposición a vapores de soldadura podrían estar asociadas a la aparición de enfisema (18).

Bronquitis crónica

La bronquitis crónica es una inflamación (hinchazón) de las principales vías respiratorias de los pulmones. Las principales causas son fumar o ser fumador pasivo de tabaco, la contaminación de aire, gases químicos y polvo. Cuando las vías respiratorias se irritan, se forma una capa densa de moco, que causa obstrucción y dificulta la respiración. Unas señas de la bronquitis crónica son tos que produce un moco amarillo-verduzco, dificultad en respirar, opresión en el

pecho, silbidos, fatiga, dolor de cabeza e hinchazón de los tobillos, pies y piernas (20).

Asma bronquial

El asma es una enfermedad crónica del sistema respiratorio caracterizada por vías respiratorias hiperreactivas (es decir, un incremento en la respuesta broncoconstrictora del árbol bronquial. Provoca síntomas tales como: respiración sibilante; falta de aire; opresión en el pecho; tos improductiva durante la noche o temprano en la mañana. Los síntomas del asma, que pueden variar desde algo leve hasta poner en peligro la vida, normalmente pueden ser controlados con una combinación de fármacos y cambios ambientales pues la constricción de las vías aéreas suele responder bien a los modernos bronco dilatadores (13). La exposición a alérgenos ambientales, entre otros, es responsable de la sensibilización atópica presente en la mayoría de los niños y adolescentes con asma lo cual induce el incremento de la inflamación y de los síntomas de la enfermedad asmática (8). Existe una relación entre la contaminación del aire y los cuadros agudos de asma (21).

No solo los contaminantes que respiramos a diario constituyen una agravante o desencadenante de procesos respiratorios. Existen intoxicaciones por los denominados tóxicos volátiles que son aquellos compuestos o sustancias físicas que se propagan en forma de vapor y pueden entrar al organismo por diferentes vías entre las que se encuentra la respiratoria (inhalada). Dentro de los más conocidos por su toxicidad están el ácido cianhídrico y cianuros alcalinos, formaldehído, metanol, etanol, cloroformo, cetona (22).

En el ámbito educativo, especialmente en las universidades médicas se utiliza el formol para la preservación de los cadáveres utilizados en las prácticas de anatomía (23). El formaldehído se absorbe fácilmente por vía respiratoria. Una vez en sangre, se metaboliza con rapidez a ácido fórmico y formiato, y finalmente a dióxido de carbono y agua. Entre los principales efectos físicos de la exposición

prolongada o excesiva ante el formaldehído se pueden mencionar: irritación en los ojos, la piel, y las mucosas asociada con estornudos, laringoespasmos, broncoespasmos, y edemas pulmonares no cardiogénicos por exposición a gas o vapor de formaldehído (23).

Exposición al formaldehído y Cáncer

Desde hace varios años se había sospechado que el formaldehído era causante de cáncer en seres humanos (23,24). En una fase inicial se desarrollaron estudios en animales, por ejemplo, se observó que en ratas expuestas al formaldehído se presentaba el desarrollo de tumores en el epitelio respiratorio nasal (23). En estudios más recientes se ha demostrado que el formaldehído presenta una marcada respuesta mutagénica y genotóxica (23). Adicionalmente, se tienen evidencias relacionadas con el riesgo de leucemia mieloide, con altos niveles de exposición a formaldehído, ya sea por concentración o por la duración de la exposición. Con menor frecuencia se observó riesgo de cáncer en otras regiones como: cabeza, cuello, cavidad bucal y laringe (23).

Conclusiones

Los efectos crónicos de los contaminantes atmosféricos, tanto gaseosos como particulados, se observan con mayor frecuencia en el aparato respiratorio y cardiovascular. Todos los contaminantes ambientales causan irritación en el epitelio de las vías aéreas y pueden activar una respuesta inmune específica. A este nivel aumentan las infecciones y disminuye la función pulmonar, de este modo se favorece la aparición de crisis asmáticas, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y cáncer broncopulmonar, esta última patología debido a la presencia de contaminantes reconocidos como carcinógenos como es el caso de los hidrocarburos aromáticos policíclicos, también presentes en el humo del tabaco, el formaldehído, entre otros.

Bibliografía

1. Colectivo de Autores cubanos. Texto de Morfofisiología Humana. Tomo III. Sección VI. Cap. 60 pág 223-229. Cap. 61 pág 237- 238; 2015.
2. Tresguerres y colaboradores. Fisiología Humana 3ra edición; 2012. parte VII: Fisiología del Sistema Respiratorio. Cap 45: Estructura y función del aparato respiratorio pág 586-592. Cap 49: Intercambio pulmonar de gases, pág 618-633
3. Guyton y Hall. Tratado de Fisiología Médica 12ma edición. Unidad VII Respiración cap 37: Ventilación pulmonar. pág 465-472. Disponible en www.studentconsult.com
4. Efectos biológicos de la contaminación del aire. Disponible en www.scholargoogle. Revisado en febrero de 2018.
5. Uvilla C., Yohannessen K. Contaminación atmosférica, efectos en la salud respiratoria en el niño. [Rev. Med. Clin. CONDES - 2017; 28(1) 111-118].
6. Nota descriptiva OMS. Calidad del aire ambiente (exterior) y salud. Actualización de septiembre de 2016. Disponible en www.scholargoogle. Revisado en febrero de 2018.
7. Islasur #. Medio Ambiente. Cuba enfrenta la contaminación ambiental. (27/07/2013 Disponible en www.scholargoogle. Revisado en febrero de 2017.
8. Ciria Martín A., Capote Rodríguez A., Sardiñas Aguirre SY., García Millian AJ. Los procesos sociales y medioambientales en la salud de niños asmáticos: desafíos para la ciencia y la tecnología en Cuba. Revista Cubana de Medicina General Integral. 2016; 32(1):93-106).
9. Ramírez-Rembao M., rojas RI., García Cueto R. Influencia de los Contaminantes Atmosféricos en las Infecciones Respiratorias Agudas en Mexicali-Baja California, México. Información Tecnológica 2009; Vol. 20(3), 89-100.
10. Alvarez Naranjo XA, Cabrera Vera RE. La contaminación ambiental y su relación con las afecciones respiratorias en el sector Milagro Norte. 2017. Disponible en www.scholargoogle. Revisado en febrero de 2018.
11. Departamento de Salud Pública, Medio Ambiente y Determinantes Sociales de la Salud. Comunicado de prensa de la OMS. 6 de marzo de 2017. Disponible en www.scholargoogle. Revisado en febrero de 2018.
12. Castañeda Ceja R. Enfermedades causadas por la contaminación atmosférica. 2015. Disponible en www.scholargoogle. Revisado en febrero de 2018.
13. Pérez P. Contaminación: los tóxicos más dañinos del aire que respiramos. 2016. Disponible en www.scholargoogle. Revisado en febrero de 2018.

14. Problemas ambientales en Cuba. Ecured, 26 de marzo de 2018. 180 771 artículos. Disponible en www.scholargoogle. Revisado en febrero de 2018
15. Gruzieva O, Gehring U, Aalberse R, Agius R, Beelen R, et al. Meta-analysis of air pollution exposure association with allergic sensitization in European birth cohorts. *JAllergyClinImmunol*.2014;133(33):767-76.<http://doi.org/f2qddw>
16. Principales condiciones que afectan al tracto respiratorio, la cavidad pleural y los pulmones. file:///F:/bibliografia%20toxicidad%20respiratorio/Enfermedades%20respiratorias_files/cropped-header-enf-resp.jpg. Disponible en www.scholargoogle. Revisado en febrero de 2018.
17. Gómez Sáenz, J.A. Quintano Jiménez, A. Hidalgo Requena, M. González Béjar, M.J. Gérez Callejas, M.R. et al. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica: morbimortalidad e impacto sanitario. *Semergen*. 2014; 40 (4): 198-204).
18. Aguinaga Rivas I., López Muñoz RJ. Enfermedades crónicas no transmisibles. *Enfermedad pulmonar obstructiva*. 2016. Disponible en www.scholargoogle. Revisado en febrero de 2018.
19. Cotran RS, Kumar V, Collins T. *Patología estructural y funcional*. 6ta Edición: Mc GRAW-HILL INTERAMERICANA EDITORES, S.A de C.V. 2000. Cap 16 pp 727-788. ISBN 970-10-2787-6
20. Guía comunitaria para la salud ambiental. El daño de los productos tóxicos. cap 16. 2011. Disponible en www.scholargoogle. Revisado en febrero de 2018.
21. Yachuan Liu, Shanen Chen, Jian Xu, Xiaojian Liu, Yongsheng Wu, et al. The Association between Air Pollution and Outpatient and Inpatient Visits in Shenzhen, China. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2018, 15, 178; doi:10.3390/ijerph15020178
22. Barros Valarezo AW. Determinación de las intoxicaciones más frecuentes por tóxicos volátiles y sus principales factores de riesgo influyentes en la sociedad. 2016. Disponible en www.scholargoogle. Revisado en febrero de 2018.
23. Idrobo-Avila EH., Vásquez- López JA., Vargas-Cañas R. La exposición ocupacional al formol y la nueva tabla de enfermedades laborales. *Rev. Salud Pública*. 19 (3): 382-385, 2017.
24. Aranguri Camacho DW., Ramos Villanueva RL. Identificación de formaldehído en productos cosméticos para laceados expendidos en la

ciudad de Trujillo. 2016. Disponible en www.scholargoogle. Revisado en febrero de 2018.