



Revisión

Mecanismos patogénicos en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica causada por exposición a humo de biomasa

Rafael Silva^a, Manuel Oyarzún^b y Jordi Olloquequi^{a,*}^a Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma de Chile, Talca, Chile^b Instituto de Ciencias Biomédicas, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Santiago, Chile

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 11 de agosto de 2014

Aceptado el 14 de octubre de 2014

On-line el 20 de enero de 2015

Palabras clave:

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Humo de biomasa

Patogenia

Inflamación

Genotoxicidad

RESUMEN

Las tasas de mortalidad y morbilidad de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) han aumentado mundialmente de forma significativa durante las últimas décadas. A pesar de que el humo de tabaco se sigue considerando el principal factor etiopatogénico para el desarrollo de la enfermedad, se estima que entre una tercera y una cuarta parte de los pacientes con EPOC son no fumadores. De todos los factores de riesgo que pueden incrementar la probabilidad de sufrir EPOC en estos sujetos se ha propuesto al humo de biomasa como uno de los más importantes, afectando sobre todo a mujeres y a niños de países emergentes.

Aunque existen numerosas evidencias epidemiológicas que relacionan la exposición al humo de biomasa con efectos nocivos para la salud, todavía no se conocen bien los mecanismos celulares y moleculares específicos mediante los cuales este contaminante puede suponer una noxa para los sistemas respiratorio y cardiovascular. En esta revisión se recogen los mecanismos patogénicos propuestos hasta la fecha que sitúan al humo de biomasa como uno de los principales factores de riesgo para la EPOC.

© 2014 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Pathogenic Mechanisms in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Due to Biomass Smoke Exposure

ABSTRACT

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) mortality and morbidity have increased significantly worldwide in recent decades. Although cigarette smoke is still considered the main risk factor for the development of the disease, estimates suggest that between 25% and 33% of COPD patients are non-smokers. Among the factors that may increase the risk of developing COPD, biomass smoke has been proposed as one of the most important, affecting especially women and children in developing countries.

Despite the epidemiological evidence linking exposure to biomass smoke with adverse health effects, the specific cellular and molecular mechanisms by which this pollutant can be harmful for the respiratory and cardiovascular systems remain unclear. In this article we review the main pathogenic mechanisms proposed to date that make biomass smoke one of the major risk factors for COPD.

© 2014 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Keywords:

Chronic obstructive pulmonary disease

Biomass smoke

Pathogenesis

Inflammation

Genotoxicity

Introducción

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es un proceso patológico lento y progresivo caracterizado por la obstrucción

permanente, y no totalmente reversible, del flujo de aire en los bronquiolos y por la destrucción del parénquima pulmonar, conocida como enfisema¹. El origen de la EPOC se asocia a una exposición crónica a gases nocivos y partículas, especialmente al humo del tabaco, que provoca una respuesta inflamatoria anormal en pulmones y a nivel sistémico²⁻⁵. Sin embargo, las causas de la patología son multifactoriales, y pueden incluir tanto trastornos genéticos como factores ambientales¹.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jordiog82@gmail.com (J. Olloquequi).

A pesar de que el humo de tabaco sigue siendo considerado el principal factor de riesgo para desarrollar la enfermedad⁶, cada vez hay más datos que indican que entre una tercera y una cuarta parte de todos los casos de EPOC se dan en sujetos no fumadores⁷. Así, estimaciones basadas en los criterios espirométricos de la Iniciativa Global para la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (GOLD) apuntan que el 17-38,8% de pacientes con EPOC en todo el mundo son no fumadores⁷, con valores como un 23% en Estados Unidos⁸, un 22,9% en el Reino Unido⁹ o un 23,4% en España¹⁰. Estudios epidemiológicos realizados en países emergentes también han revelado una alta prevalencia de EPOC en no fumadores. Así, el estudio PLATINO¹¹, desarrollado en 5 ciudades latinoamericanas, mostró que los no fumadores representaban el 26% de todos los sujetos con obstrucción de flujo aéreo no reversible. Por su parte, un estudio de similares características metodológicas llevado a cabo en China reportó que la prevalencia global de la EPOC entre los no fumadores era del 5,2%¹².

Entre los diversos factores de riesgo que pueden contribuir al desarrollo de la EPOC en estos sujetos destacan la predisposición genética, la exposición laboral a polvos y productos químicos, la dieta, infecciones respiratorias recurrentes durante la niñez y la contaminación del aire, tanto en ambientes exteriores como en interiores¹³. Dentro de este último grupo, durante los últimos años ha habido un creciente interés hacia el humo de biomasa como un importante elemento contaminante susceptible de causar EPOC¹³.

El humo de biomasa como contaminante

Se entiende por biomasa como fuente de energía toda aquella materia orgánica procedente de animales o vegetales que puede ser usada como combustible. Esta definición cubre un amplio rango de materiales, siendo los más usados la madera, los residuos agrícolas como ramas y hierbas secas, el estiércol y el carbón¹⁴. Estos elementos son quemados habitualmente en chimeneas y estufas con un sistema de ventilación deficiente, generando cantidades sensibles de contaminantes perjudiciales para la salud que pueden llegar a niveles de exposición entre 10 y 20 veces superiores a las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS)¹⁵.

El humo emitido en la quema de biomasa contiene más de 250 compuestos orgánicos que pueden variar en función del tipo de material y de las condiciones de la combustión¹⁶. Así, se puede generar un amplio espectro de contaminantes gaseosos (monóxido de carbono, amoníaco, ácido cianhídrico, formaldehído, óxidos de nitrógeno y azufre, etc.) además de compuestos orgánicos volátiles como el benceno e hidrocarburos aromáticos policíclicos (PAH) como el benzopireno, estos 2 últimos potentes carcinógenos para humanos^{17,18}. Por otro lado, el humo de biomasa contiene una mezcla de partículas sólidas y líquidas de número, tamaño, superficie y composición química variables, llamadas partículas de materia (PM)¹⁸. Algunas de ellas pueden llegar a ser respiradas y se clasifican según su diámetro aerodinámico en PM₁₀ (partículas gruesas, de diámetro aerodinámico de 10 µm o menos), PM_{2,5} (partículas finas, de diámetro aerodinámico de 2,5 µm o menos) y PM_{0,1} (partículas ultrafinas, de diámetro aerodinámico de 0,1 µm o menos). De manera general, las PM₁₀ son partículas minerales con componentes cristalinos o amorfos y elementos adsorbidos de origen diverso como hongos, bacterias o endotoxinas¹⁹. Por su parte, las PM_{2,5} son ricas en metales de transición, lo que les confiere gran capacidad de generar estrés oxidativo, y suelen consistir en un núcleo de carbono con componentes orgánicos e inorgánicos adsorbidos a su superficie²⁰. Finalmente, las partículas ultrafinas son ricas en PAH, por lo que también poseen un gran potencial de inducir estrés oxidativo^{20,21}.

Existen multitud de estudios que respaldan la hipótesis de que la inhalación de estos contaminantes tiene efectos nocivos para la salud y constituye un factor de riesgo de padecer no solo EPOC, sino también infecciones respiratorias, asma, cáncer de pulmón, afecciones cardiovasculares, cataratas, accidentes vasculares encefálicos e incluso efectos adversos en el desarrollo neonatal²².

Población de riesgo

En la actualidad, se calcula que aproximadamente el 50% de la población mundial y el 90% de los hogares en zonas rurales recurren a la quema de biomasa como principal fuente de energía doméstica para cocinar o para calefacción²³. Más del 80% de los hogares en China, India y el África subsahariana usan biomasa como combustible, mientras que en áreas rurales de Latinoamérica la proporción oscila entre el 30 y el 75%²⁴. A pesar de que este uso está especialmente extendido en países emergentes, el aumento de los precios de combustibles fósiles como el petróleo o el gas natural, junto con las preocupaciones medioambientales por las emisiones de CO₂, han resultado en un incremento del uso de la biomasa como combustible también en países desarrollados como Alemania, Finlandia, Canadá, Australia o Estados Unidos²⁴⁻²⁷.

El hecho de que alrededor de 3.000 millones de personas en todo el mundo estén expuestas al humo de biomasa, en comparación a los 1.000 millones que fuman tabaco, ha llevado a plantear la idea de que el humo de biomasa podría ser el factor de riesgo más importante para desarrollar EPOC a nivel global¹⁴. Sin embargo, existen razones socioculturales que hacen de las mujeres y los niños los principales grupos de población expuestos a este contaminante, el cual se estima que contribuye a la muerte de 2 millones de mujeres y niños al año en todo el mundo²⁸. Esto es así porque en muchos países emergentes es común que las mujeres, acompañadas por sus niños, permanezcan en las viviendas durante muchas horas cocinando o cerca de las estufas.

En este contexto, se estima que las mujeres pasan un promedio de más de 60.000 horas de su vida cocinando cerca de una estufa de biomasa, período durante el cual inhalan un volumen total de más de 25 millones de litros de aire contaminado²³. Este dato es significativo, dado que se ha demostrado que los síntomas respiratorios y la limitación al flujo de aire se incrementan con el tiempo de exposición al humo de biomasa^{29,30}. Consecuentemente, diversos estudios han mostrado que las mujeres que usan biomasa como combustible para cocinar tienen una mayor prevalencia de síntomas respiratorios de EPOC que aquellas que no usan este tipo de combustible³¹⁻³⁹. De hecho, el 50% de muertes por EPOC en países en vías de desarrollo son atribuibles al humo de biomasa, y el 75% de estas muertes se da en mujeres⁴⁰.

Por otro lado, a pesar de que la EPOC afecta mayormente a personas adultas, diversos estudios muestran que el origen de muchas enfermedades crónicas puede estar en el desarrollo fetal y en los primeros años de vida⁴¹. En un estudio reciente, Epstein et al.⁴² demostraron que aquellos niños cuyas madres usaban biomasa en sus hogares tenían un peso al nacer menor que aquellos cuyas madres usaban otro tipo de combustible. Estos resultados son relevantes, puesto que se conoce que un bajo peso al nacer es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de la EPOC, asociado a un desarrollo y función pulmonares deficientes durante la niñez y la etapa adulta⁴³. En otro estudio desarrollado en una zona rural de la India, los escolares en cuyas viviendas se usaban combustibles de biomasa presentaron unos valores del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF₁) y de capacidad vital forzada (CVF) significativamente inferiores que aquellos en cuyas residencias se usaba gas licuado de petróleo⁴⁴. Además, se sabe que la contaminación por humo de biomasa en ambientes interiores aumenta el riesgo de sufrir infecciones respiratorias⁴⁵⁻⁴⁷, lo cual es un factor a

Tabla 1

Características diferenciales entre la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) por humo de tabaco y por humo de biomasa

Rasgo	EPOC humo de biomasa	EPOC humo de tabaco	Referencia
Reducción de la capacidad de difusión pulmonar a CO	+	+++	54
Saturación de oxígeno en reposo y durante ejercicio	+	+++	55
Hiperactividad bronquial a la prueba con metacolina	+++	+	56
Hiperplasia de células caliciformes	+	+++	57
Enfisema	+	+++	55-60
Engrosamiento de la pared de las vías aéreas	+++	+	57, 58
Presencia de antracosis	+++	+	57
Hiperplasia de la íntima de la arteria pulmonar	+++	+	57

tener en cuenta puesto que las infecciones sufridas durante la niñez pueden predisponer a la EPOC en el adulto²⁴.

A pesar de que mujeres y niños constituyen la población con mayor exposición al humo de biomasa, un estudio reciente desarrollado en 922 pacientes con EPOC de 7 ciudades asiáticas mostró que el 31% de los hombres también habían estado expuestos a este tipo de contaminación⁴⁸. Aunque el porcentaje es menor que el encontrado en mujeres (44,8%), la cifra es relevante. En este sentido, los resultados de un metaanálisis llevado a cabo en población asiática y no asiática revelaron que las personas expuestas al humo de biomasa tienen 2,44 veces más probabilidad de desarrollar EPOC comparadas con las no expuestas⁴⁹. Esta exposición fue identificada como factor de riesgo tanto en hombres (OR: 4,30; IC 95%: 1,85-10,01) como en mujeres (OR: 2,73; IC 95%: 2,28-3,28)⁴⁹. Datos de otro estudio reciente confirman la asociación entre la obstrucción al flujo de aire en no fumadores y cocinar con carbón en ambos sexos⁵⁰.

Mecanismos patogénicos del humo de biomasa en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Teniendo en cuenta que el humo de biomasa contiene múltiples compuestos similares a los del humo del tabaco⁵¹, se espera que desde el punto de vista clínico y radiológico los pacientes de EPOC por ambos tipos de humo presenten características similares^{52,53}. Sin embargo, existen algunas diferencias entre las características de la EPOC por humo de biomasa y por humo de tabaco⁵³⁻⁶⁰ (tabla 1). A nivel histopatológico, por ejemplo, los pacientes con EPOC por humo de biomasa presentan un fenotipo con más bronquiolitis, con más antracosis y fibrosis pulmonar, así como mayor engrosamiento de la pared arterial que los pacientes con EPOC fumadores, cuyo fenotipo presentaría un mayor enfisema pulmonar^{55,57-59}. En este sentido, un trabajo reciente desarrollado por Krimmer et al.⁶¹ ha puesto de manifiesto que fibroblastos en cultivo expuestos a humo de biomasa incrementan su producción de fibronectina.

A pesar de las evidencias epidemiológicas que relacionan el humo de biomasa con la EPOC, se sabe poco acerca de los mecanismos celulares y moleculares por los cuales la exposición a este tipo de contaminante puede producir efectos adversos para la salud. Actualmente se ha propuesto que el humo de biomasa contribuiría a la génesis de la EPOC propiciando un estado de inflamación pulmonar y sistémica, así como un aumento del estrés oxidativo con consecuencias genotóxicas, entre otros daños celulares (figs. 1 y 2).

Mecanismos pro-inflamatorios

Existen múltiples evidencias de que la exposición a humo de biomasa promueve un estado inflamatorio en el pulmón. Las mujeres expuestas a humo de biomasa presentan un mayor número de neutrófilos, eosinófilos, monocitos, mastocitos, linfocitos y macrófagos alveolares, así como niveles superiores de interleucina (IL)-6, IL-8 y factor de necrosis tumoral (TNF)- α en esputo comparadas con aquellas que usan otro tipo de combustible⁶²⁻⁶⁴. La expresión

génica de algunos de estos mediadores pro-inflamatorios, como la IL-8, el TNF- α , la metaloproteinasa de matriz (MMP)-9 y la MMP-12, aumenta al incrementar la exposición al humo de biomasa, como se ha demostrado en un estudio reciente de Guarnieri et al.⁶⁵, mientras que otro estudio muestra que este contaminante altera la expresión de genes asociados a la activación de los linfocitos T CD8⁺⁶⁶. Los efectos pro-inflamatorios del humo de biomasa no se restringen al compartimento pulmonar, ya que se ha reportado un aumento de linfocitos T CD8⁺, células *natural killer* (NK), IL-6, IL-8, TNF- α , proteína C reactiva (PCR) y de proteína quimiotáctica de monocitos (MCP)-1 en sangre de sujetos expuestos⁶⁷⁻⁶⁹. Por otro lado, estudios realizados sobre muestras de esputo inducido, líquido del lavado broncoalveolar (BAL) y sangre muestran que los pacientes con EPOC expuestos a humo de biomasa presentan unos niveles mayores de células inflamatorias (neutrófilos y eosinófilos), IL-8, PCR y MMP-12, así como un aumento de la actividad de la MMP-9, comparados con sujetos control^{23,70,71}.

Se ha propuesto que el humo de biomasa podría provocar una respuesta inflamatoria a través de los canales iónicos *Transient Potential Receptor* (TRP)⁷² de las células pulmonares (fig. 1). Estos canales son capaces de activarse mediante una gran variedad de estímulos, entre ellos las PM, permitiendo a las células responder ante cambios en su entorno. Cuando un canal TRP se activa, media el flujo de Na⁺ y Ca²⁺ a través de la membrana plasmática hacia el citoplasma, estimulando otros canales dependientes de voltaje e influenciando eventos celulares como la transcripción, la traducción, la contracción y la migración^{73,74}. La superfamilia de canales TRP se divide en 7 subfamilias, siendo los receptores TRPA1, V1, V4 y M8 los que han mostrado capacidad de regular respuestas inflamatorias⁷². Así, se ha reportado que los receptores TRPA1 que se encuentran en las fibras C de vías aéreas, células del epitelio bronquiolar, fibroblastos y células musculares lisas pueden inducir la producción de IL-6 e IL-8, e incrementar la expresión de la proteína inflamatoria macrofágica (MIP)2 α y la citosina oncogén relacionada con crecimiento (GRO) α en bronquiolos tras la exposición a humo de biomasa⁷⁴⁻⁷⁸.

Otro de los mecanismos pro-inflamatorios propuestos para el humo de biomasa dependería de la activación de receptores «*toll-like*» (TLR) en macrófagos y células epiteliales de vías aéreas, lo que induciría una activación de los factores de transcripción del factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas (NF- κ B) y proteína activadora-1 (AP-1)²⁰ (fig. 1). Según esta hipótesis, las pequeñas porciones de material biológico (como endotoxina, esporas fúngicas, etc.) que pueden estar presentes en las PM activarían esta vía. Becker et al.⁷⁹ mostraron que mediante antagonistas o anticuerpos bloqueantes de los TLR4 y TLR2 se podía inhibir la producción de IL-6 e IL-8 observada en macrófagos alveolares y células epiteliales expuestas a PM. En otro estudio se observó que los macrófagos de ratones deficientes en TLR4 y TLR2 presentaban una menor producción de TNF- α e IL-6 tras ser expuestos a PM⁸⁰.

En otro estudio reciente, Hirota et al.⁸¹ han propuesto el inflamoma NLRP3, un complejo proteico capaz de iniciar una respuesta inflamatoria ante agentes de lesión celulares, como otro

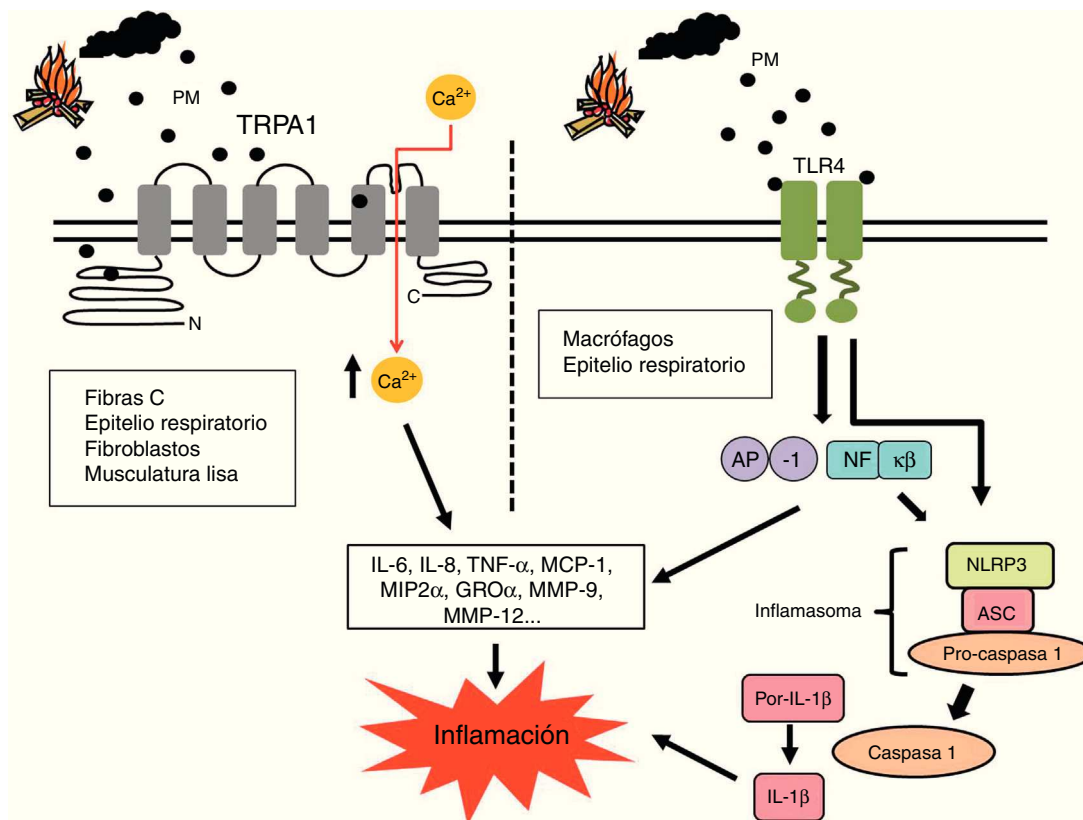


Figura 1. Mecanismos pro-inflamatorios del humo de biomasa. Las células estimuladas por PM generan numerosos mediadores inflamatorios como IL-6, IL-8, TNF- α , MCP-1, MIP2 α y GRO α , entre otros. Estos pueden generar una segunda oleada de mediadores que incluyen enzimas como la MMP-9 y la MMP-12, implicadas en el remodelado tisular característico de la EPOC. Se ha propuesto que las PM presentes en el humo de biomasa pueden activar los canales iónicos TRP de diversas células pulmonares, provocando un incremento del Ca²⁺ en el citoplasma y una cascada de señalización intracelular cuyas consecuencias traerían un aumento de la producción de dichos mediadores pro-inflamatorios. También se ha descrito que el material biológico presente en las PM del humo de biomasa (por ejemplo, la endotoxina) puede activar los factores de transcripción pro-inflamatorios AP-1 y NF- κ B a través de la señalización iniciada en los receptores TLR. Este tipo de receptores, así como agentes de lesión intracelulares como los ERO, son también capaces de activar el inflamasoma NLRP3, constituyendo otra posible vía pro-inflamatoria desencadenada por el humo de biomasa. AP-1: proteína activadora-1; EROs: especies reactivas del oxígeno; GRO α : citosina oncogén relacionada con crecimiento α ; IL-6: interleucina-6; IL-8: interleucina-8; MCP-1: proteína quimiotáctica de monocitos 1; MIP2 α : proteína inflamatoria macrofágica 2 α ; MMP-9: metaloproteínasa de matriz 9; MMP-12: metaloproteínasa de matriz 12; NF- κ B: factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas; PMs: partículas de materia respirable; TLR4: receptores tipo *toll like* 4; TNF- α : factor de necrosis tumoral α ; TRP1: canal iónico *Transient Potential Receptor* 1.

mecanismo molecular clave para la respuesta inflamatoria inducida por PM (fig. 1). Los autores reportaron evidencias *in vivo* e *in vitro* de un aumento de la producción de IL-1 β y de la neutrofilia en vías aéreas a través de la activación de este complejo molecular tras la exposición a PM.

Por otra parte, Kido et al.⁸² evidenciaron el enlace entre la inflamación pulmonar y sistémica mediada por humo de biomasa. En otro estudio llevado a cabo en ratones, los autores mostraron que mediadores pro-inflamatorios como la IL-6 pasan de los pulmones a la circulación sanguínea tras la exposición a PM₁₀.

Mecanismos oxidativos y genotoxicidad

Diversos estudios llevados a cabo en muestras de esputo y sangre de mujeres y niños expuestos crónicamente a humo de biomasa han puesto de manifiesto un incremento en la producción de especies reactivas del oxígeno (ERO) y un decremento de los mecanismos antioxidantes como la superóxido dismutasa (SOD), el glutatión (GSH) y el ácido ascórbico^{63,64,69,83-85}. Otros estudios han reportado un aumento de productos de peroxidación lipídica como el malondialdehído (MDA) en sangre de sujetos expuestos a humo de biomasa⁸⁵⁻⁸⁸, y una correlación entre los niveles de este compuesto y una disminución de la VEF₁/CVF⁸³. También se ha descrito un incremento de marcadores de lesiones oxidativas en ADN a partir de muestras de esputo⁸⁹ y leucocitos mononucleares de

sangre periférica (PBMC)^{87,90} de sujetos expuestos crónicamente a humo de biomasa, así como una reducción de la capacidad de reparar estas lesiones en dichos sujetos^{85,90,62}. Diversos trabajos realizados con modelos animales⁹¹⁻⁹⁴ o células en cultivo^{89,95-104} respaldan estos resultados, al encontrarse un aumento de la producción de ERO, citoquinas, productos de peroxidación lipídica y lesiones oxidativas en ADN o un decremento de los mecanismos antioxidantes con la exposición a humo de biomasa. Así, el estrés oxidativo se presenta como una vía importante para los efectos nocivos de este tipo de contaminante.

Los ERO y las especies reactivas del nitrógeno (RNS) pueden contribuir a la patogénesis de la EPOC y de otras enfermedades pulmonares como el asma o la bronquiectasia¹⁰⁵⁻¹⁰⁷ mediante la oxidación de proteínas, lípidos, hidratos de carbono y ADN¹⁰⁸. Algunos componentes del humo de biomasa, como las PM, son capaces de inducir estrés oxidativo mediante diversos mecanismos, como la generación directa de ERO causada por las características fisicoquímicas de las partículas, por efecto de sus componentes solubles (por ejemplo, compuestos orgánicos o metales de transición) o bien de forma indirecta, mediante la activación de células inflamatorias capaces de generar a su vez ERO o RNS^{20,64,96}.

Algunos autores han propuesto que uno de los mecanismos oxidativos más importantes del humo de biomasa pasa por la alteración de la homeostasis del hierro que provoca en células pulmonares⁷² (fig. 2). Cuando las PM quedan retenidas en el tracto

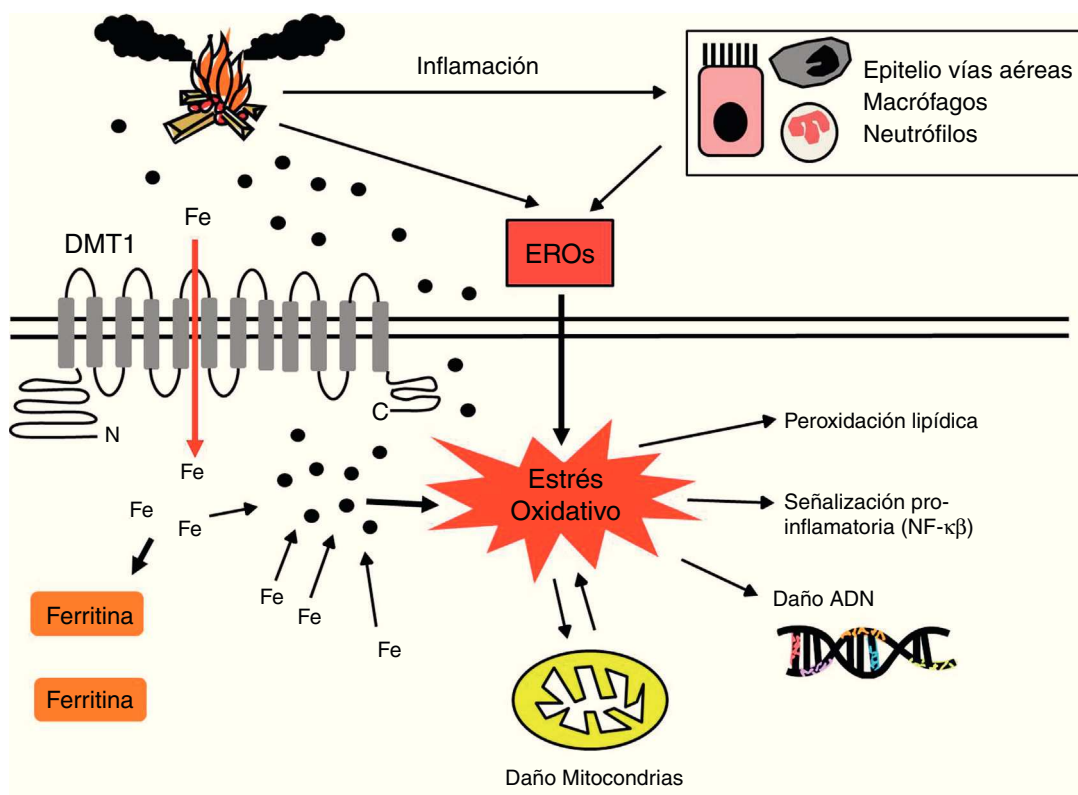


Figura 2. Mecanismos oxidativos y genotoxicidad del humo de biomasa. El estrés oxidativo generado por los ERO del humo de biomasa puede dañar de forma directa macromoléculas celulares como proteínas o lípidos, así como representar un factor genotóxico capaz de provocar lesiones en el ADN. El potencial de membrana mitocondrial también puede verse alterado por lesiones oxidativas, lo que se traduce en un incremento de la producción de ERO por parte de estos orgánulos. Algunos autores⁶¹ han propuesto que las PM secuestran el hierro de las células pulmonares, afectando a la homeostasis de este metal. Cuando las células detectan una deficiencia de hierro, intentan restablecer su disponibilidad generando ERO para reducirlo e incrementando la expresión de importadores del hierro como el DMT1. Como consecuencia del aumento de la concentración del hierro intracelular, se incrementa la cantidad de ferritina. Por otro lado, se conoce que estas moléculas oxidantes pueden activar factores de transcripción pro-inflamatorios como el NF-κβ. Finalmente, las células inflamatorias activadas por el humo de biomasa constituyen otra fuente de ERO. DMT1: transportador de metales divalentes 1; ERO: especies reactivas del oxígeno; NF-κβ: factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas.

respiratorio inferior, secuestran el hierro de los tejidos, disminuyendo la disponibilidad de este metal para las células. Los intentos por parte de las células de restablecer su disponibilidad producen un incremento de la importación y la reducción del hierro mediante la reacción de Fenton ($\text{Fe}^{2+} + \text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \text{Fe}^{3+} + \cdot\text{OH} + \text{OH}^-$), generando ERO en el proceso^{72,109,110}. Por otro lado, se sabe que los ERO derivados de estas reacciones pueden activar factores de transcripción como el NF-κβ, incrementando la producción de mediadores pro-inflamatorios¹¹¹. Además, las lesiones inducidas por oxidación en mitocondrias pueden afectar el potencial de membrana de estos orgánulos e incrementar a su vez la producción de ERO¹¹² (fig. 2).

Algunas evidencias que apoyan esta hipótesis son el aumento del número de macrófagos cargados de hierro (siderófagos) en esputo de mujeres expuestas a humo de biomasa⁶³, así como un incremento de la expresión del transportador de metales divalentes 1 (DMT1, uno de los principales importadores de hierro) y de las concentraciones de ferritina en células epiteliales expuestas a este contaminante⁷².

Conclusiones

A pesar de que la biomasa puede representar una fuente de energía renovable y sostenible, su quema supone una de las mayores fuentes de contaminación, tanto en ambientes interiores como en exteriores. Existen múltiples evidencias epidemiológicas, clínicas y experimentales que demuestran que la exposición al humo de biomasa provoca efectos adversos para la salud y predispone a sufrir diversas enfermedades, entre ellas la EPOC.

Los mecanismos patogénicos propuestos hasta la fecha incluyen un incremento de la inflamación pulmonar y sistémica, así como la promoción de un estado de estrés oxidativo que puede dañar macromoléculas celulares, entre ellas el ADN.

Se hace necesario aumentar los esfuerzos para incrementar la conciencia respecto al riesgo que conlleva la exposición a humo de biomasa. En este sentido, existen algunos datos relevantes sobre los beneficios que supone reducir la exposición a este contaminante gracias a la sustitución de la biomasa por biogás o mediante mejoras en los sistemas de combustión y ventilación de chimeneas y cocinas¹¹³⁻¹¹⁶. En un informe sobre la plataforma HUMAN¹¹⁷ se pone de manifiesto que la construcción de cocinas que disminuyan la contaminación domiciliar en poblaciones de riesgo es factible y poco costosa. Por otro lado, fomentar el uso de energías poco contaminantes como la eléctrica mediante incentivos, especialmente en las poblaciones más desposeídas de países en desarrollo durante los meses invernales, podría ser una medida acertada.

Autoría

Los doctores Rafael Silva y Miguel Oyarzún llevaron a cabo una revisión crítica del manuscrito.

El doctor Jordi Olloquequi ideó y escribió el manuscrito.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Los autores agradecen a la Srta. Carmen Gloria Muñoz Pincheira su apoyo administrativo en la gestión de este artículo de revisión.

Bibliografía

- Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2014 [consultado 16 Jul 2014]. Disponible en: <http://www.goldcopd.org/>
- Oloquequi J, García-Valero J, Rodríguez E, Montero MA, Ferrer J, Montes JF. Lung CD57+ cell density is increased in very severe COPD. *Histol Histopathol.* 2012;27:39-47.
- Oloquequi J, Montes JF, Prats A, Rodríguez E, Montero MA, García-Valero J, et al. Significant increase of CD57⁺ cells in pulmonary lymphoid follicles of COPD patients. *Eur Respir J.* 2011;37:289-98.
- Oloquequi J, Ferrer J, Montes JF, Rodríguez E, Montero MA, García-Valero J. Differential lymphocyte infiltration in small airways and lung parenchyma in COPD patients. *Respir Med.* 2010;104:1310-8.
- Barnes PJ. Cellular and molecular mechanisms of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med.* 2014;35:71-86.
- Vestbo J, Hurd SS, Agustí AG, Jones PW, Vogelmeier C, Anzueto A, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187:347-65.
- Zeng G, Sun B, Zhong N. Non-smoking-related chronic obstructive pulmonary disease: A neglected entity. *Respirology.* 2012;17:908-12.
- Celli BR, Halbert RJ, Nordyke RJ, Schaub B. Airway obstruction in never smokers: Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Med.* 2005;118:1364-72.
- Birring SS, Brightling CE, Bradding P, Entwisle JJ, Vara DD, Grigg J, et al. Clinical, radiologic, and induced sputum features of chronic obstructive pulmonary disease in nonsmokers: A descriptive study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166:1078-83.
- Peña VS, Miravittles M, Gabriel R, Jiménez-Ruiz CA, Villasante C, Masa JF, et al. Geographic variations in prevalence and underdiagnosis of COPD: Results of the IBERPOC multicentre epidemiological study. *Chest.* 2000;118:981-9.
- Pérez-Padilla R, Fernández R, López Varela MV, Montes de Oca M, Muiño A, Tálamo C, et al. Airflow obstruction in never smokers in five Latin American cities: The PLATINO study. *Arch Med Res.* 2012;43:159-65.
- Zhong N, Wang C, Yao W, Chen P, Kang J, Huang S, et al. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in China: A large, population-based survey. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176:753-60.
- Eisner MD, Anthonisen N, Coultas D, Kuenzli N, Pérez-Padilla R, Postma D, et al. An official American Thoracic Society public policy statement: Novel risk factors and the global burden of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;182:693-718.
- Salvi S, Barnes PJ. Is exposure to biomass smoke the biggest risk factor for COPD globally. *Chest.* 2010;138:3-6.
- Díaz E, Bruce N, Pope D, Lie RT, Díaz A, Arana B, et al. Lung function and symptoms among indigenous Mayan women exposed to high levels of indoor air pollution. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2007;11:1372-9.
- Naehler LP, Brauer M, Lipsett M, Zelikoff JT, Simpson CD, Koenig JQ, et al. Woodsmoke health effects: A review. *Inhal Toxicol.* 2007;19:67-106.
- Smith KR. National burden of disease in India from indoor air pollution. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2000;97:13286-93.
- Williams A, Jones JM, Ma L, Pourkashanian M. Pollutants from the combustion of solid biomass fuels. *Prog Energy Combust Sci.* 2012;38:113-37.
- Rosas Pérez I, Serrano J, Alfaro-Moreno E, Baumgardner D, García-Cuellar C, Martín del Campo JM, et al. Relations between PM10 composition and cell toxicity: A multivariate and graphical approach. *Chemosphere.* 2007;67:1218-28.
- Miyata R, van Eeden SF. The innate and adaptive immune response induced by alveolar macrophages exposed to ambient particulate matter. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2011;257:209-26.
- Eom SY, Yim DH, Moon SI, Youn JW, Kwon HJ, Oh HC, et al. Polycyclic aromatic hydrocarbon-induced oxidative stress, antioxidant capacity, and the risk of lung cancer: A pilot nested case-control study. *Anticancer Res.* 2013;33:3089-97.
- Kim KH, Jahan SA, Kabir E. A review of diseases associated with household air pollution due to the use of biomass fuels. *J Hazard Mater.* 2011;192:425-31.
- Kodgule R, Salvi S. Exposure to biomass smoke as a cause for airway disease in women and children. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2012;12:82-90.
- Salvi SS, Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers. *Lancet.* 2009;374:733-43.
- Bari MA, Baumbach G, Brodbeck J, Struschka M, Kuch B, Dreher W, et al. Characterisation of particulates and carcinogenic polycyclic aromatic hydrocarbons in wintertime wood-fired heating in residential areas. *Atmos Environ.* 2011;45:7627-34.
- Jalava PI, Salonen RO, Nuutinen K, Pennanen AS, Happonen MS, Tissari J, et al. Effect of combustion condition on cytotoxic and inflammatory activity of residential wood combustion particles. *Atmos Environ.* 2010;44:1691-8.
- Sood A, Petersen H, Blanchette C, Meek P, Belinsky S, Picchi M, et al. Wood smoke-associated chronic obstructive pulmonary disease (COPD) — Underappreciated in the United States? *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;179:A4742.
- Miller A. Of dung and dynein arms: Understanding COPD in nonsmokers. *Respir Care.* 2013;58:543-5.
- Regalado J, Pérez-Padilla R, Sansores R, Páramo Ramírez JJ, Brauer M, Paré P, et al. The effect of biomass burning on respiratory symptoms and lung function in rural Mexican women. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174:901-5.
- Caballero A, Torres-Duque CA, Jaramillo C, Bolívar F, Sanabria F, Osorio P, et al. Prevalence of COPD in five Colombian cities situated at low, medium, and high altitude (PREPOCOL study). *Chest.* 2008;133:343-9.
- Dutt D, Srinivasa DK, Rotti SB, Sahai A, Konar D. Effect of indoor air pollution on the respiratory system of women using different fuels for cooking in an urban slum of Pondicherry. *Natl Med J India.* 1996;9:113-7.
- Behera D, Jindal SK, Malhotra HS. Ventilatory function in nonsmoking rural Indian women using different cooking fuels. *Respiration.* 1994;61:89-92.
- Sungu YS, Cinar Z, Akkurt I, Ozdemir O, Seyfi kil Z. Sister-chromatid exchange frequency in women who were exposed to biomass in a village in central Anatolia. *Turkish Respir J.* 2001;2:26-8.
- Ozbay B, Uzun K, Arslan H, Zehir I. Functional and radiological impairment in women highly exposed to indoor biomass fuels. *Respirology.* 2001;6:255-8.
- Kara M, Bulut S, Tas F, Akkurt I, Seyfikli Z. Evaluation of pulmonary changes due to biomass fuels using high-resolution computed tomography. *Eur Radiol.* 2003;13:2372-7.
- Kiraz K, Kart L, Demir R, Oymak S, Gulmez I, Unalacak M, et al. Chronic pulmonary disease in rural women exposed to biomass fumes. *Clin Invest Med.* 2003;26:243-8.
- Pandey MR. Domestic smoke pollution and chronic bronchitis in a rural community of the hill region of Nepal. *Thorax.* 1984;39:337-9.
- Akhtar T, Ullah Z, Khan MH, Nazli R. Chronic bronchitis in women using solid biomass fuel in rural Peshawar, Pakistan. *Chest.* 2007;132:1472-5.
- Köksal H, Saygi A, Sarıman N, Alici E, Yurtlu S, Yilmaz H, et al. Evaluation of clinical and functional parameters in female subjects with biomass smoke exposure. *Respir Care.* 2013;58:424-30.
- Lopez AD, Mathers CD, Ezatti M. *Global Burden of Disease and Risk Factors.* Washington, DC: World Bank; 2006.
- Narang I, Bush A. Early origins of chronic obstructive pulmonary disease. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2012;17:112-8.
- Epstein MB, Bates MN, Arora NK, Balakrishnan K, Jack DW, Smith KR. Household fuels, low birth weight, and neonatal death in India: The separate impacts of biomass, kerosene, and coal. *Int J Hyg Environ Health.* 2013;216:523-32.
- Hancox RJ, Poulton R, Greene JM, McLachlan CR, Pearce MS, Sears MR. Associations between birth weight, early childhood weight gain and adult lung function. *Thorax.* 2009;64:228-32.
- Padhi BK, Padhy PK. Domestic fuels, indoor air pollution, and children's health. *Ann N Y Acad Sci.* 2008;1140:209-17.
- Barnett AG, Williams GM, Schwartz J, Neller AH, Best TL, Petroescheky AL, et al. Air pollution and child respiratory health: A case-crossover study in Australia and New Zealand. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171:1272-8.
- 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;86:390-8.
- Grigg J. Effect of biomass smoke on pulmonary host defence mechanisms. *Paediatr Respir Rev.* 2007;8:287-91.
- Oh YM, Bhome AB, Boonsawat W, Gunasekera KD, Madegedara D, Idolor L, et al. Characteristics of stable chronic obstructive pulmonary disease patients in the pulmonology clinics of seven Asian cities. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2013;8:31-9.
- Hu G, Zhou Y, Tian J, Yao W, Li J, Li B, et al. Risk of COPD from exposure to biomass smoke: A meta-analysis. *Chest.* 2010;138:20-31.
- Smith M, Li L, Augustyn M, Kurmi O, Chen J, Collins R, et al. Prevalence and correlates of airflow obstruction in ~317,000 never-smokers in China. *Eur Respir J.* 2014;44:66-77.
- Diette GB, Accinelli RA, Balmes JR, Buist AS, Checkley W, Garbe P, et al. Obstructive lung disease and exposure to burning biomass fuel in the indoor environment. *Glob Heart.* 2012;7:265-70.
- Ramírez-Venegas A, Sansores RH, Pérez-Padilla R, Regalado J, Velázquez A, Sánchez C, et al. Survival of patients with chronic obstructive pulmonary disease due to biomass smoke and tobacco. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173:393-7.
- Moran-Mendoza O, Pérez-Padilla JR, Salazar-Flores M, Vázquez-Alfaro F. Wood smoke-associated lung disease: A clinical, functional, radiological and pathological description. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2008;12:1092-8.
- Pérez-Padilla R, Schilman A, Riojas-Rodríguez H. Respiratory health effects of indoor air pollution. *Int Tuberc Lung Dis.* 2010;14:1079-86.
- Camp PG, Ramírez-Venegas A, Sansores RH, Alva LF, McDougall JE, Sin DD, et al. COPD phenotypes in biomass smoke- versus tobacco smoke-exposed Mexican women. *Eur Respir J.* 2014;43:725-34.
- González-García M, Torres-Duque C, Bustos A, Peña C, Maldonado D. Airway hyper-responsiveness in wood smoke COPD. *Chest.* 2003;124:168S.
- Rivera RM, Cosío MG, Ghezzi H, Salazar M, Pérez-Padilla R. Comparison of lung morphology in COPD secondary to cigarette and biomass smoke. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2008;12:972-7.
- González M, Maldonado D, Pérez J, Varón H. Pseudophysiological emphysema in women with wood smoke COPD in Bogota (2600 m). *Arch Bronconeumol.* 2004;40:31-6.

59. Moreira MA, Barbosa MA, Queiroz MC, Teixeira KI, Torres PP, Santana Júnior PJ, et al. Pulmonary changes on HRCT scans in nonsmoking females with COPD due to wood smoke exposure. *J Bras Pneumol.* 2013;39:155–63.
60. González-García M, Páez S, Jaramillo C, Barrero M, Maldonado D. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) por humo de leña en mujeres: comparación con la EPOC por tabaquismo. *Acta Med Colomb.* 2004;29:17–25.
61. Krimmer D, Ichimaru Y, Burgess J, Black J, Oliver B. Exposure to biomass smoke extract enhances fibronectin release from fibroblasts. *PLoS One.* 2013;8:e83938.
62. Mondal NK, Bhattacharya P, Ray MR. Assessment of DNA damage by comet assay and fast halo assay in buccal epithelial cells of Indian women chronically exposed to biomass smoke. *Int J Hyg Environ Health.* 2011;214:311–8.
63. Dutta A, Roychoudhury S, Chowdhury S, Ray MR. Changes in sputum cytology, airway inflammation and oxidative stress due to chronic inhalation of biomass smoke during cooking in premenopausal rural Indian women. *Int J Hyg Environ Health.* 2013;216:301–8.
64. Banerjee A, Mondal NK, Das D, Ray MR. Neutrophilic inflammatory response and oxidative stress in premenopausal women chronically exposed to indoor air pollution from biomass burning. *Inflammation.* 2012;35:671–83.
65. Guarnieri MJ, Diaz JV, Basu C, Diaz A, Pope D, Smith KR, et al. Effects of woodsmoke exposure on airway inflammation in rural Guatemalan women. *PLoS One.* 2014;9:e88455.
66. Mattson JD, Haus BM, Desai B, Ott W, Basham B, Agrawal M, et al. Enhanced acute responses in an experimental exposure model to biomass smoke inhalation in chronic obstructive pulmonary disease. *Exp Lung Res.* 2008;34:631–62.
67. 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;32:129–38.
68. Dutta A, Bhattacharya P, Lahiri T, Ray MR. Immune cells and cardiovascular health in premenopausal women of rural India chronically exposed to biomass smoke during daily household cooking. *Sci Total Environ.* 2012;438:293–8.
69. Dutta A, Ray MR, Banerjee A. Systemic inflammatory changes and increased oxidative stress in rural Indian women cooking with biomass fuels. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2012;261:255–62.
70. Montañó M, Becceril C, Ruiz V, Ramos C, Sansores RH, González-Avila G. Matrix metalloproteinases activity in COPD associated with wood smoke. *Chest.* 2004;125:466–72.
71. Aksu F, Capan N, Aksu O, Kofluoglu R, Canbakan S, Yavuz B, et al. C-reactive protein levels are raised in stable chronic obstructive pulmonary disease patients independent of smoking behavior and biomass exposure. *J Thorac Dis.* 2013;5:414–21.
72. Farris MW, Gilmore MI, Reilly CA, Liedtke W, Ghio AJ. Emerging mechanistic targets in lung injury induced by combustion-generated particles. *Toxicol Sci.* 2013;132:253–67.
73. Venkatchalam K, Montell C. TRP channels. *Annu Rev Biochem.* 2007;76:387–417.
74. Song MY, Yuan JX. Introduction to TRP channels: Structure, function, and regulation. *Adv Exp Med Biol.* 2010;661:99–108.
75. Deering-Rice CE, Johansen ME, Roberts JK, Thomas KC, Romero EG, Lee J, et al. Transient receptor potential vanilloid-1 (TRPV1) is a mediator of lung toxicity for coal fly ash particulate material. *Mol Pharmacol.* 2012;81:411–9.
76. Mukhopadhyay I, Gomes P, Aranake S, Shetty M, Karnik P, Dame M, et al. Expression of functional TRPA1 receptor on human lung fibroblast and epithelial cells. *J Recept Signal Transduct Res.* 2011;31:350–8.
77. Nassini R, Pedretti P, Moretto N, Fusi C, Carnini C, Facchinetti F, et al. Transient receptor potential ankyrin 1 channel localized to non-neuronal airway cells promotes non-neurogenic inflammation. *PLoS One.* 2012;7:e42454.
78. Shapiro D, Deering-Rice CE, Romero EG, Hughen RW, Light AR, Veranth JM, et al. Activation of transient receptor potential ankyrin-1 (TRPA1) in lung cells by wood smoke particulate material. *Chem Res Toxicol.* 2013;26:750–8.
79. Becker S, Dailey L, Soukup JM, Silbajoris R, Devlin RB. TLR-2 is involved in airway epithelial cell response to air pollution particles. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2005;203:45–52.
80. Shoenfelt J, Mitekus RJ, Zeisler R, Spatz RO, Powell J, Fenton MJ, et al. Involvement of TLR2 and TLR4 in inflammatory immune responses induced by fine and coarse ambient air particulate matter. *J Leukoc Biol.* 2009;86:303–12.
81. Hirota JA, Hirota SA, Warner SM, Stefanowicz D, Shaheen F, Beck PL, et al. The airway epithelium nucleotide-binding domain and luciferase-repeat protein 3 inflammasome is activated by urban particulate matter. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129:1116–25.
82. Kido T, Tamagawa E, Bai N, Suda K, Yang HH, Li Y, et al. Particulate matter induces translocation of IL-6 from the lung to the systemic circulation. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2011;44:197–204.
83. Padhy PK, Padhi BK. Effects of biomass combustion smoke on hematological and antioxidant profile among children (8–13 years) in India. *Inhal Toxicol.* 2009;21:705–11.
84. Roychoudhury S, Mondal NK, Mukherjee S, Dutta A, Siddique S, Ray MR. Activation of protein kinase B (PKB/Akt) and risk of lung cancer among rural women in India who cook with biomass fuel. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2012;259:45–53.
85. Mukherjee B, Dutta A, Chowdhury S, Roychoudhury S, Ray MR. Reduction of DNA mismatch repair protein expression in airway epithelial cells of premenopausal women chronically exposed to biomass smoke. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2014;21:2826–36.
86. Oluwole O, Arinola GO, Ana GR, Wiskel T, Huo D, Olopade OI, et al. Relationship between household air pollution from biomass smoke exposure, and pulmonary dysfunction, oxidant-antioxidant imbalance and systemic inflammation in rural women and children in Nigeria. *Glob J Health Sci.* 2013;5:28–38.
87. Ceylan E, Kocyigit A, Gencer M, Aksoy N, Selek S. Increased DNA damage in patients with chronic obstructive pulmonary disease who had once smoked or been exposed to biomass. *Respir Med.* 2006;100:1270–6.
88. Barregard L, Sällsten G, Andersson L, Almstrand AC, Gustafson P, Andersson M, et al. Experimental exposure to wood smoke: Effects on airway inflammation and oxidative stress. *Occup Environ Med.* 2008;65:319–24.
89. Mukherjee B, Dutta A, Roychoudhury S, Ray MR. Chronic inhalation of biomass smoke is associated with DNA damage in airway cells: Involvement of particulate pollutants and benzene. *J Appl Toxicol.* 2013;33:281–9.
90. Mondal NK, Mukherjee B, Das D, Ray MR. Micronucleus formation, DNA damage and repair in premenopausal women chronically exposed to high level of indoor air pollution from biomass fuel use in rural India. *Mutat Res.* 2010;697:47–54.
91. Kampfrath T, Maiseyue A, Ying Z, Shah Z, Deiluiis JA, Xu X, et al. Chronic fine particulate matter exposure induces systemic vascular dysfunction via NADPH oxidase and TLR4 pathways. *Circ Res.* 2011;108:716–26.
92. Danielsen PH, Loft S, Jacobsen NR, Jensen KA, Autrup H, Ravanat JL, et al. Oxidative stress, inflammation, and DNA damage in rats after intratracheal instillation or oral exposure to ambient air and wood smoke particulate matter. *Toxicol Sci.* 2010;118:574–85.
93. Hu G, Zhou Y, Hong W, Tian J, Hu J, Peng G, et al. Development and systematic oxidative stress of a rat model of chronic bronchitis and emphysema induced by biomass smoke. *Exp Lung Res.* 2013;39:229–40.
94. Sezer M, Fidan F, Koken T, Serteser M, Unlu M. Effects of cigarette and biomass smoke exposure on oxidant-antioxidant status in rabbits. *Toxicol Environ Chem.* 2006;88:169–74.
95. Smith KR, Veranth JM, Hu AA, Lighty JS, Aust AE. Interleukin-8 levels in human lung epithelial cells are increased in response to coal fly ash and vary with the bioavailability of iron, as a function of particle size and source of coal. *Chem Res Toxicol.* 2000;13:118–25.
96. Danielsen PH, Møller P, Jensen KA, Sharma AK, Wallin H, Bossi R, et al. Oxidative stress, DNA damage, and inflammation induced by ambient air and wood smoke particulate matter in human A549 and THP-1 cell lines. *Chem Res Toxicol.* 2011;24:168–84.
97. Leonard SS, Wang S, Shi X, Jordan BS, Castranova V, Dubick MA. Wood smoke particles generate free radicals and cause lipid peroxidation, DNA damage, NFκB activation and TNF-α release in macrophages. *Toxicology.* 2000;150:147–57.
98. Leonard SS, Castranova V, Chen BT, Schwegler-Berry D, Hoover M, Piacitelli C. Particle size-dependent radical generation from wildland fire smoke. *Toxicology.* 2007;236:103–13.
99. Karlsson HL, Ljungman AG, Lindbom J, Möller L. Comparison of genotoxic and inflammatory effects of particles generated by wood combustion, a road simulator and collected from street and subway. *Toxicol Lett.* 2006;165:203–11.
100. Kocbach A, Namork E, Schwarze PE. Pro-inflammatory potential of wood smoke and traffic-derived particles in a monocytic cell line. *Toxicology.* 2008;247:123–32.
101. Forchhammer L, Loft S, Roursgaard M, Cao Y, Riddervold IS, Sigsgaard T, et al. Expression of adhesion molecules, monocyte interactions and oxidative stress in human endothelial cells exposed to wood smoke and diesel exhaust particulate matter. *Toxicol Lett.* 2012;209:121–8.
102. Corsini E, Budello S, Marabini L, Galbiati V, Piazzalunga A, Barbieri P, et al. Comparison of wood smoke PM2.5 obtained from the combustion of FIR and beech pellets on inflammation and DNA damage in A549 and THP-1 human cell lines. *Arch Toxicol.* 2013;87:2187–99.
103. Danielsen PH, Loft S, Kocbach A, Schwarze PE, Møller P. Oxidative damage to DNA and repair induced by Norwegian wood smoke particles in human A549 and THP-1 cell lines. *Mutat Res.* 2009;674:116–22.
104. Liu PL, Chen YL, Chen YH, Lin SJ, Kou YR. Wood smoke extract induces oxidative stress-mediated caspase-independent apoptosis in human lung endothelial cells: Role of AIF and EndoG. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2005;289:L739–49.
105. Barnes PJ. Reactive oxygen species and airway inflammation. *Free Radic Biol Med.* 1990;9:235–43.
106. Rahman I, Morrison D, Donaldson K, MacNee W. Systemic oxidative stress in asthma, COPD, and smokers. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;154:1055–60.
107. Repine JE, Bast A, Lankhorst I. Oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease. Oxidative Stress Study Group. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;156:341–57.
108. Kirkham PA, Barnes PJ. Oxidative stress in COPD. *Chest.* 2013;144:266–73.
109. Ghio AJ, Churg A, Roggli VL. Ferruginous bodies: Implications in the mechanism of fiber and particle toxicity. *Toxicol Pathol.* 2004;32:643–9.
110. Koerten HK, Brederoo P, Ginsel LA, Daems WT. The endocytosis of asbestos by mouse peritoneal macrophages and its long-term effect on iron accumulation and labyrinth formation. *Eur J Cell Biol.* 1986;40:25–36.
111. Ghio AJ, Silbajoris R, Carson JL, Samet JM. Biologic effects of oil fly ash. *Environ Health Perspect.* 2002;119 Suppl 1:89–94.
112. Upadhyay D, Panduri V, Ghio A, Kamp DW. Particulate matter induces alveolar epithelial cell DNA damage and apoptosis: Role of free radicals and the mitochondria. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2003;29:180–7.

113. Zhou Y, Zou Y, Li X, Chen S, Zhao Z, He F, et al. Lung function and incidence of chronic obstructive pulmonary disease after improved cooking fuels and kitchen ventilation: A 9-year prospective cohort study. *PLoS Med.* 2014;11:e1001621.
114. Johnston FH, Hanigan IC, Henderson SB, Morgan GG. Evaluation of interventions to reduce air pollution from biomass smoke on mortality in Launceston, Australia: Retrospective analysis of daily mortality, 1994-2007. *BMJ.* 2013;346:e8446.
115. Romieu I, Riojas-Rodríguez H, Marrón-Mares AT, Schilmann A, Perez-Padilla R, Masera O. Improved biomass stove intervention in rural Mexico: Impact on the respiratory health of women. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;180:649–56.
116. Smith-Sivertsen T, Díaz E, Pope D, Lie RT, Díaz A, McCracken J, et al. Effect of reducing indoor air pollution on women's respiratory symptoms and lung function: The RESPIRE Randomized Trial, Guatemala. *Am J Epidemiol.* 2009;170:211–20.
117. Ramirez-Sarmiento A, Ancochea J, Ramirez C, Sarmiento C, Orozco-Levi M. Construcción de las Cocinas HUMAN para disminuir la contaminación domiciliar por Humo de Leña (Plataforma HUMAN, SEPAR Solidaria) [consultado 26 Sep 2014]. Disponible en: <http://www.separ.es/solidaridad/human-platform>.