

Primer Simposium: Caracas, Contaminación Atmosférica, Exposición y Riesgo. Resultados, Observaciones y Sugerencias

Dras. Doris Perdomo de Ponce, Raiza Fernández

Hospital del Clínicas Caracas e Instituto de Ciencias de la Tierra, Facultad de Ciencias,
Universidad Central de Venezuela

La exposición a contaminantes aéreos ha sido asociada con patologías a nivel del tracto respiratorio (1,2). Estudios epidemiológicos en países industrializados han demostrado que niveles elevados de material particulado, inducen incremento en la aparición de los síntomas respiratorios asociados con el asma bronquial (3,4). En el valle de Caracas existen estudios limitados que relacionan los contaminantes aéreos con las enfermedades respiratorias registradas (5).

El área, motivo de este primer evento, se encuentra entre las coordenadas 10° 24' -10° 33' N y los meridianos 66° 44' -67° 00' W con altitud entre 800 y 1 000 metros sobre el nivel del mar. La ciudad está localizada a las orillas del río Guaire, en una longitud con dirección (oeste-noroeste) (este-noreste) y la sección correspondiente al área urbanizada, es llamada área metropolitana de Caracas, con una longitud de 108 km², ubicada a una altura de 1 000 metros. La temperatura media es de 21°C, con un rango entre 19,2 a 22°C. En el noroeste que comprende La Yaguara y zonas cercanas, se encuentra un área industrial, además de existir un tránsito vehicular que cruza el valle de este a oeste, por autopistas, siendo más intenso en la zona central de El Silencio.

La exposición hacia los contaminantes del aire, es una preocupación que compromete a las personas en edades extremas, individuos con inmunodeficiencias y pacientes con diversas patologías a nivel del tracto respiratorio. La estimación actual indica que aproximadamente 81 millones de personas en América Latina, alrededor de una quinta parte de la población total están expuestas a niveles de contaminación que exceden las señaladas en las normas de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

Con el fin de compartir y analizar los resultados de la medición de los principales contaminantes en el valle de Caracas y sus posibles efectos en la población expuesta se estructuró el Primer Simposium sobre Contaminación Atmosférica, Exposición y Riesgo, con el fin de analizar los lineamientos vigentes en materia de normativa ambiental, específicamente en lo referente a la contaminación de ambientes abiertos y cerrados, para el mes de junio de 1998. En el evento se realizaron dos foros, uno con visión gubernamental y otro sobre el aspecto científico, además de mesas de trabajo con un panel de expertos que realizan sus líneas de investigación en los tópicos seleccionados, incluidas las áreas de salud, el análisis de los contaminantes extra e intradomiciliarios, geoquímica ambiental, meteorología y legislación ambiental.

Participantes:

Mesa sobre contaminantes extradomiciliarios: Dr. Oscar Aldrey, Instituto de Inmunología UCV; Dra. Maritza Landaeta, FUNDACREDESA; Dra. Doris Perdomo de Ponce, Hospital de Clínicas Caracas; Dra. Marianela Castés, Escuela José María Vargas, Facultad de Medicina, Instituto de Biomedicina; Dr. Samuel Malka, Presidente Sociedad Venezolana de Alergia, Asma e Inmunología.

Mesa sobre contaminantes intradomiciliarios: Dr. Fernán Caballero, Centro Médico Docente La Trinidad, Centro Médico de Caracas; Dr. Mario Sánchez, Instituto de Oncología y Hematología. MSAS; Lda. Natacha de Herrera, Consultor Interpaís OPS/OMS. Programa Tabaco Salud; Ing. Felipe Odehnal, Departamento de Ingeniería Sanitaria y Ambiental, Facultad de Ingeniería. UCV; Dr. Roberto Sánchez de León, UCV, Investigador adscrito al IME; Dr. Eduardo Urdaneta, Hospital Dr. Domingo Luciani.

Mesas de trabajo

Salud

1. **Contaminación extradomiciliaria.** Ante una mejor comprensión del mecanismo inmunofisiológico del asma bronquial y la aparición de terapias innovadoras dirigidas a contrarrestar la inflamación subyacente, en los países industrializados, se ha determinado un incremento en la morbilidad de esta enfermedad (6). Uno de los aportes que la epidemiología puede hacer en nuestro medio es confirmar o negar que existan circunstancias similares que operan a nivel nacional. La revisión de estudios aportados por instituciones como el Centro Nacional de Referencia en Inmunología Clínica, hoy el Instituto Nacional de Referencia en Inmunología Clínica (INRIC), Ministerio de Sanidad y Asistencia Social (MSAS) y sociedades científicas (7-10) reflejan un incremento en la frecuencia de 7% a 14,2% en un período de veinte años. Se ha estimado un incremento en la morbilidad del asma bronquial en los últimos cinco años; ocupan el primer lugar (30,42%) de las enfermedades del aparato respiratorio en el territorio nacional para 1996 (11). En el análisis de los decenios 69-79 y 80-89 se encontró un aumento de mortalidad por asma entre los grupos de edad de 10 a 14 años, y según los certificados de defunción, la muerte se produjo bajo asistencia médica en un 70% (12).

El asma bronquial, a la luz de los conocimientos actuales, se define como el resultado de la obstrucción reversible de las vías aéreas, en donde el proceso de inflamación crónica de la mucosa, juega un papel importante en su inmunopatología. En este sentido, las investigaciones están dirigidas a tratar de descifrar a nivel molecular, los eventos implicados en el proceso de cronicidad de la inflamación del músculo liso bronquial, a fin de optimizar el abordaje diagnóstico y terapéutico de esta entidad. El asma es una enfermedad que se caracteriza por ser una respuesta Th2 (IL-4 dependiente, con aumento de la respuesta tipo IgE, CD23 dependiente). Estudios histopatológicos en pacientes fallecidos por cuadro asmático, revelan la intensa invasión de células inflamatorias, particularmente: eosinófilos, macrófagos, linfocitos y en pequeña cantidad neutrófilos (13). Es, por ello, que el conocimiento de todos los procesos inmunomodulatorios que actúan en la regulación de estas células, son primordiales para el especialista que

inicia el tratamiento preventivo y/o farmacológico del paciente asmático.

Las investigaciones de la Fundación Centro de Estudios Biológicos Sobre Crecimiento y Desarrollo de la Población Venezolana (FUNDACREDESA), según el método Graffar modificado por Méndez Castellano, 1994, ponen de manifiesto el incremento de las familias clasificadas en el estrato más pobre (SE V: 41,7%) y de las familias de los estratos más altos (ESE I+II: 7,4), por el contrario se redujo el ESE III a 11%. En los resultados del Proyecto Venezuela se encontró que el asma estuvo presente en todos los estratos y que la prevalencia se incrementa con la edad: lactantes 6%, preescolares 13,6%, escolares 16,7% y adolescentes 13,6%. Los porcentajes se incrementaron al descender de estrato, de modo que los niños más pobres presentaron una prevalencia más alta en todas las edades. La probabilidad de enfermarse fue hasta seis veces mayor en los niños del estrato más pobre (14).

Resultados del primer estudio multidisciplinario en aerobiología de la ciudad de Caracas (15), reflejan que las condiciones climatológicas durante el período de muestreo coinciden con el análisis de los últimos veinte años; se estructura el primer calendario polínico de la ciudad de Caracas con un valor promedio de 22 granos/m³/día y niveles elevados entre los meses de abril a mayo, que reflejan en tres períodos, un proceso de sucesión polínica. Se hallaron cincuenta tipos morfológicos de granos de polen distribuidos entre dieciseis familias. La concentración promedio de esporas de hongos en el aire de la ciudad fue de 10 722/m³/día, similar a la curva observada para los granos de polen. Fue el *Cladosporium*, el hongo que contribuyó principalmente a determinar el patrón de concentración hasta el mes de junio.

Se demuestra una tendencia estacional en la respuesta inmunológica mediada por el anticuerpo IgE en individuos alérgicos, relacionada con la época de floración reportada para los grupos de plantas y esporas de hongos más importantes del valle de Caracas. La caracterización diagnóstica de perenne en la población estudiada, proviene en su mayoría por la sensibilización hacia el *Dermatophagoides pteronnyssinus* y/o esporas de hongos ambientales, asociada significativamente a sensibilizaciones polínicas presentes que por si solas, pudiesen expresarse de forma individual con la variedad estacional.

Mediante criterios geográficos, climatológicos, urbanísticos, demográficos, epidemiológicos, estadísticos e inmunológicos, se determina un índice de correlación entre el nivel integral de material particulado, aerosol y gases emitidos en el aire de la ciudad, y se obtiene un reporte de emisión anual de partículas que alcanza un valor promedio de > 28 000 ton/año. Las fuentes principales de emisión son las partículas sedimentarias de las industrias de rocas y cemento, determinándose una tendencia significativa entre el reporte de casos por enfermedades respiratorias, las variables meteorológicas y los contaminantes aéreos. Los días críticos de broncoespasmos coinciden con situaciones anticiclones y concentración elevada de material particulado, principalmente hacia los subsectores al noroeste de la ciudad. Se establece, en el estudio previo que la época de mayor notificación de procesos respiratorios, es durante el segundo semestre del año, resultados que confirman las observaciones iniciales de exacerbación sintomática durante un período similar (16). Es importante reconocer los signos de empeoramiento de la enfermedad, el uso de un indicador y control de síntomas, comprender la aplicación adecuada de medicamentos de acción inmediata y tardía, tomar los medicamentos correctamente y saber solicitar ayuda cuando lo amerite.

La educación se dirige principalmente a la participación del núcleo familiar, con explicación de los conceptos generales de la enfermedad. La prevención de enfermedades alérgicas a nivel primario, mediante selección de familias de alto riesgo a través de una historia clínica uniforme y evaluación inmunodiagnóstica precoz, examen físico y determinación de IgE específica en los recién nacidos, permite la aplicación de un programa educativo secuencial hacia el núcleo familiar, basado en la aplicación de medidas preventivas, producto de los resultados de investigaciones previas relacionadas con factores precipitantes y prevalentes de la zona, con estrategias claras aplicables por medio de un proceso comunicativo con la familia seleccionada, la comunidad y el personal de los servicios de salud comprometidos, constituyéndose de esta forma en el instrumento terapéutico más efectivo y económico para la política de intervención hacia poblaciones con recursos económicos limitados y una frecuencia significativa de enfermedades alérgicas (17).

Se presentaron programas de control para el paciente asmático, donde la intervención de un programa de apoyo psicosocial, basado en las

herramientas de la psiconeuroinmunología produce un cambio significativo en la respuesta tipo Th1 (interferón gamma dependiente) con aumento de las células CD25 y CD16, y tendencia a restaurar el balance normal Th1/Th2. El análisis del costo-beneficio de un programa de prevención comparado con el costo de los medicamentos en países industrializados, mostró para 1990 en EE.UU., un total de gastos médicos directos, de \$3.638 millones, un total de gastos médicos indirectos de \$2.568, para un costo total de \$6.206 millones. El costo por paciente asmático ha sido de \$640 para ese año, a diferencia de Australia de \$326 (18). No existen datos actualizados sobre el costo del paciente asmático en Venezuela. Es obvio que un aumento en la prevención y en el cuidado primario, disminuiría el costo médico directo e indirecto del individuo que reside en la ciudad de Caracas, hecho que se proyectaría al resto del país.

En general, esta mesa de trabajo concluye:

1. Se observa un incremento de la morbilidad por asma bronquial en Venezuela. Es de suma gravedad que el 70% de adolescentes con asma bronquial muera bajo asistencia médica en nuestros hospitales.
2. Se determina, que en nuestro medio tropical existe un problema multifactorial de factores precipitantes y exacerbantes del cuadro respiratorio.
3. Es indispensable unir esfuerzos entre los organismos relacionados con el fin de mantener un grupo de intercambio sobre la concentración, dispersión y grado de exposición de los diferentes contaminantes extradomiciliarios en el valle de Caracas.
4. Se sugiere la incorporación a la educación formal e informal de un programa único de prevención, con especial énfasis, en los factores ambientales que prevalecen y de apoyo psicosocial para el paciente asmático en la población de riesgo.

Recomendaciones

- Llevar un registro permanente de la morbilidad y mortalidad de los pacientes asmáticos en la ciudad de Caracas, que permita en paralelo, correlacionar estos valores con el nivel de contaminantes que prevalecen la región.

- Estandarizar la metodología para la evaluación y seguimiento del paciente asmático.
- Unir esfuerzos entre los organismos responsables del registro permanente sobre los niveles de los principales contaminantes atmosféricos en el valle de Caracas, con el fin de mantener un grupo de intercambio y solidaridad científica.
- Propiciar un programa preventivo-educativo para los pacientes que sufren de asma bronquial y otras enfermedades respiratorias, programas que exitosamente ejecutan diversas instituciones, con líneas de abordaje diferentes, acordes al nivel de alfabetización, económicos, efectivos y adaptados a la idiosincrasia de nuestra población.

Líneas de investigación

Realizar estudios epidemiológicos de prevalencia de las diferentes enfermedades respiratorias.

Realizar estudios epidemiológicos de clasificación del asma bronquial de acuerdo al grado de severidad y factores desencadenantes por zonas de Caracas.

Efectuar un estudio de impacto socio económico del asma bronquial en la ciudad de Caracas.

Investigar los mecanismos básicos y el comportamiento particular de nuestra población ante los diferentes agentes contaminantes, con el fin de obtener modalidades terapéuticas que sean aplicables para la prevención o cura de esta enfermedad en nuestro medio tropical.

Crear un centro de atención para pacientes asmáticos con todas las alternativas terapéuticas (educación personal y familiar, banco de medicamentos) a través de un programa único de atención.

Organizar un programa de educación al público general, en relación a la naturaleza de esta enfermedad, con el fin de eliminar los mitos que existen alrededor del asma y las otras enfermedades alérgicas.

2. Contaminación intradomiciliaria. La asociación entre la sensibilización alérgica y el asma bronquial es extraordinariamente fuerte y es específica para esta enfermedad. Las principales fuentes de alérgenos intradomiciliares están dadas por: ácaros (*Dermatophagoides pteronyssinus*, *D. farinae*, *Euroglyphus maynei*, *Blomia tropicalis*, ácaros de depósito); arañas, cucarachas; animales domésticos (gatos, perros,

conejos, pájaros, caballos, etc.); hongos (*Penicillium*, *Aspergillus*, *Cladosporium*, etc.); elementos procedentes del medio externo; humo del cigarrillo, dióxido de nitrógeno (NO₂) y ozono.

Se ha demostrado una relación directa entre la dosis del contaminante y la respuesta del paciente al alérgeno contaminante intradomiciliario. La provocación bronquial con extracto de ácaro nebulizado, induce broncoespasmo y aumenta la reactividad bronquial con el correspondiente infiltrado inflamatorio.

Los hallazgos de múltiples estudios que relacionan los ácaros con las crisis de asma bronquial se resumen en:

La exposición crónica hacia alérgenos de ácaros son una causa importante de sensibilización y asma.

La provocación bronquial en pacientes sensibilizados, con extracto de ácaros induce broncoespasmo.

La reducción ambiental de la concentración de alérgenos de ácaros, disminuye los síntomas respiratorios, el uso de medicamentos y aumenta la función pulmonar (19). La ciudad de Caracas reúne las condiciones ideales para el desarrollo de los ácaros. Los alérgenos de los ácaros son predominantemente transportados en partículas fecales grandes (<10 µm de diámetro) y muy poco alérgeno se encuentra en el aire carente de perturbación o después de 30 minutos de movilizar el aire. Los antígenos de ácaros pertenecen a varios grupos, clasificados del 1 al 10. Los antígenos del grupo 10 son responsables de la producción de anticuerpos IgE de reacción cruzada con otros invertebrados (camarones, chironómidos, cucarachas). De *Dermatophagoides* spp, sólo los del grupo 1 y 2 son considerados alérgenos mayores. El umbral de sensibilización del ser humano hacia ácaros es de 2 µg/g de alérgeno del grupo 1 en atópicos y de 50 µg/g en no atópicos, de polvo.

En relación al humo del cigarrillo, actualmente se cuenta con 40 000 estudios científicos publicados, que documentan la relación del daño que existe entre el fumar cigarrillos y la pérdida de salud o enfermedad. Los estudios efectuados por la Agencia de Protección Ambiental de Estados Unidos (EPA) indica: en adultos, el tabaco ambiental es un carcinógeno pulmonar para los seres humanos y causa aproximadamente 3 000 muertes por cáncer

pulmonar al año entre los no fumadores de ese país. En niños, la exposición al tabaco ambiental aumenta el riesgo de infecciones en el tracto respiratorio superior, tales como bronquitis y neumonía. La exposición aumenta la secreción en el oído medio, reduce la funcionalidad pulmonar y aumenta la frecuencia de episodios y severidad de las crisis asmáticas. En general, el resultado que establece que el humo del tabaco ambiental es un carcinógeno pulmonar para los humanos del grupo A, se basa en la siguiente evidencia: la carcinogenicidad pulmonar como respuesta hacia los agentes presentes en la corriente del humo principal que, inhalado por los fumadores activos, es similar a la producida por el humo de las corrientes secundarias que emanan los cabos quemados de los cigarrillos y respiran los fumadores pasivos.

Otro contaminante interno definido por la Organización Mundial de la Salud (OMS) es el “Síndrome del edificio enfermo”, cuyos síntomas típicos se caracterizan por la alta prevalencia de síntomas a nivel del tracto respiratorio, gastrointestinal y trastornos generales que afectan la actividad del individuo, el globo ocular, piel, y concentración en el trabajo. Estos síntomas se duplican en edificios climatizados. De la preocupación surgida por los reportes frecuentes de los ocupantes de algunos edificios modernos de oficinas selladas y de similitud en los síntomas determinados, aparece la preocupación por investigar esta patología.

Estudios realizados en 203 edificaciones reportan una ventilación inadecuada, la contaminación proveniente del exterior, limpiadores industriales, humo de tabaco y fotocopiadoras, entre los más importantes. Una empresa privada en Estados Unidos, reporta secuencialmente los contaminantes más prevalentes encontrados en “edificios enfermos”: esporas de hongos alergénicas, bacterias patógenas y alergénicas, partículas de fibra de vidrio, humo del cigarrillo, monóxido de carbono (vehículos), gases (radón), entre los principales.

Entre los productos químicos, se han reportado los orgánicos (formaldehidos, solventes, limpiadores industriales, aceites, alcoholes, microorganismos potencialmente patogénicos: *Flavobacterium* y *Actinomicetos*, la *Legionella pneumophila*, causal de la enfermedad de los legionarios, y aislada particularmente en la bandeja de condensado, cuando no son apropiadamente mantenidas; y los inorgánicos (radón, óxidos inorgánicos, asbesto, fibra de vidrio)

Otro problema importante es la ventilación

deficiente, la cual es grave por el hecho de que no existe una legislación efectiva que determine el uso uniforme de requerimientos de aire fresco. Se señala que un “edificio enfermo”, disminuye la efectividad de sus ocupantes, la concentración de microorganismos es directamente proporcional al grado de suciedad de los ductos y que el ser humano es el principal contaminante. En conclusión, las evidencias científicas demuestran que los edificios enfermos en su mayoría pueden ser tratados y curados.

Se define la hiper-reatividad como un estado fisiopatológico, caracterizado por un aumento exagerado de la respuesta de las vías aéreas ocasionado por estímulos que producen estados de tipo inflamatorio-bronquial. Existen trabajos que demuestran que el 45% de los pacientes asintomáticos pero con hiper-reatividad bronquial, desarrollarán asma en el transcurso de los próximos dos años (20). Hay métodos evaluatorios que permiten medir la acción directa sobre el músculo liso bronquial: la metacolina o histamina que producen constricción. Estos fármacos son muy aceptados por el hecho de que se puede efectuar y correlacionar una curva dosis respuesta de tipo farmacológica. Es, por ello, que este método nos suministra un mayor grado de especificidad y sensibilidad que los otros tipos de pruebas.

Las diferencias entre la administración de las pruebas con antígenos, agentes farmacológicos y las respuestas obtenidas por métodos fisiológicos, son tanto cualitativas como cuantitativas. La pruebas con ejercicio, inhalación de vapor de agua o hiperventilación de aire seco frío, no producen un descenso PD20 en personas que no sufren de asma o de hiper-reatividad bronquial. En contraste, la administración de agentes farmacológicos puede producir una broncoconstricción importante en algunos individuos que no sufran de asma si la dosis es elevada, como en los pacientes con procesos respiratorios que no sean asma y ameritan tratamiento adecuado para controlar la hiper-reatividad (21-22). Sin embargo, el grado de respuesta en estos pacientes es menor y es lo que permite afirmar que las pruebas de provocación no sólo permiten diagnosticar la hiper-reatividad sino además permiten evaluar su severidad.

Debido a que en el presente, el determinante genético de la respuesta alérgica no es susceptible a la manipulación terapéutica, la modificación de la misma sólo puede ser obtenida mediante inter-

venciones terapéuticas que brindan beneficios al paciente sólo mientras sean aplicadas, lo cual implica la necesidad de tratamientos prolongados con costos variables e incidencia de efectos colaterales indeseables. Solamente las medidas de prevención (evitar los factores ambientales dañinos) representan una forma permanente de protección, son económicas y, a largo plazo, inofensivas para la persona y familia afectada.

Se presentaron las recomendaciones de las diferentes organizaciones internacionales y nacionales a favor del "Control Ambiental" como: Iniciativa Global para Asma (GINA), Academia Americana de Alergia e Inmunología (AAAAI), Federación Europea de Sociedades de Asma y Alergia (EPA), Asociación Contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias. Casi todas las organizaciones mencionadas coinciden en el beneficio que produce al paciente, las medidas de control ambiental apropiadas, con buena sustentación científica (23-25).

En general, esta mesa de trabajo concluye:

1. Existe la presencia de contaminantes ambientales particulados y gaseosos en los ambientes intradomiciliarios, laborales y medios de transporte.
2. Se ha demostrado la presencia de contaminantes de origen orgánico (animales, ácaros, roedores, cucarachas; esporas de hongos y bacterias), e inorgánico tales como vapores y gases, detergentes, solventes, fibras y el humo del cigarrillo.
3. La presencia de los contaminantes antes mencionados, claramente afecta la salud del ser humano en diferentes edades, provoca infecciones respiratorias recurrentes, además de asma bronquial, rinitis alérgica y un incremento en el riesgo de desarrollar cáncer de pulmón.
4. Es impostergable unir esfuerzos entre los organismos relacionados para mantener un grupo de intercambio sobre la concentración, dispersión y grado de exposición de los diferentes contaminantes intra y extradomiciliarios en el valle Caracas.
5. Se sugiere, la preparación e incorporación a la educación formal e informal de un programa único de prevención.

Recomendaciones

- Implementar políticas educativas bien diseñadas, acordes con nuestra realidad cultural y que, a su vez, sean factibles a nivel económico, que perduren en el tiempo y que sean adaptables a nuestra realidad cultural.
- Fortalecer el papel del médico y del personal de salud, trabajando en equipo como educadores para el fomento de cambios del comportamiento que contribuyan al control efectivo de las enfermedades relacionadas con la contaminación ambiental interna.
- Favorecer el desarrollo de líneas de investigación en esta área que permitan ampliar los conocimientos inherentes al tema.

Líneas de investigación

- Estudios del microambiente doméstico en diversos sectores de la zona metropolitana de Caracas.
- Estudios inmunoepidemiológicos de los pacientes asmáticos en el valle de Caracas y en Venezuela.
- Desarrollo del índice de calidad de aire extradomiciliario y laboral.
- Desarrollo del impacto de políticas públicas de protección a los no fumadores.

En conclusión, los expertos señalan que se necesitan más datos para estimar el grado de exposición hacia diferentes agentes contaminantes prevalentes en la ciudad de Caracas, en situaciones específicas. En el ambiente de las comunidades, la información obtenida por los organismos responsables de la cuantificación de los principales contaminantes, es de uso particular y amerita una mejor y más amplia difusión hacia la comunidad científica. El grado de riesgo a la exposición personal y sus efectos a largo plazo deben ser cuantificados, a nivel extra e intradomiciliario. Es indispensable, la estructuración de un programa único de prevención sobre contaminantes aéreos, que concentre los conocimientos aplicados con éxito por las diferentes instituciones responsables de la salud en el área metropolitana, que asimile, relacione y aplique las recomendaciones provenientes de un comité de seguridad ambiental, que valide un modelo sanitario de acuerdo a las condiciones actuales de vida del venezolano.

REFERENCIAS

1. Devalia J, Wang J, Rusznak C, Calderón M, Davies R. Does air pollution enhance the human airway response to allergen? *ACI News* 1994;6(3):80-84.
2. Pope C A 3rd, Dockery D, Spengler J, Raizenne M. Respiratory health and PM10 pollution. A daily time series analysis. *Am Rev Resp Dis* 1991;144:668-674.
3. Wjst M, Reitmer P, Dold S, et al. Road traffic and adverse effect on respiratory health in children. *Br Med J* 1993;307:596-600.
4. Menzies D, Comtois P, Pasztor J, Nunes F, Hanley J. Aeroallergens and work-related respiratory symptoms among office workers. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101:38-44.
5. Ponce PD, Hernández A, Benarroch L, Pérez Acuña F. Air pollutants exposure and susceptibility in the Caracas valley. *J Allergy Clin Immunol* 1994;93(1):175.
6. Keil U, Weiland S, Duhme H, Chambless L. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): objectives and methods; results from German ISAAC centres concerning traffic density and wheezing and allergic rhinitis. *Toxicol Lett (Netherlands)* 1996;86(2-3):99-103.
7. Benaim Pinto C. Investigaciones de la incidencia de las alergias en el medio escolar de Caracas. *Rev Venez San Asist Soc* 1961;26(2):413-423.
8. Ponce PD. Manual de diagnóstico y tratamiento de las enfermedades alérgicas. Caracas: Imprenta Universitaria; 1981.
9. Lynch N, Medouze L, Di Prisco-Fuenmayor MC, Verde O, López R, Malavé C. Incidence of atopic diseases in the tropical environment: Partial independence from helminthiasis. *J Allergy Clin Immunol* 1984;73:229-233.
10. Ponce PD. Enfermedades alérgicas ¿Un reto al futuro? *Gac Méd Caracas* 1996;104(4):301-316.
11. Situación de morbilidad en Venezuela, año 1996. Ministerio de Sanidad y Asistencia Social. Dirección General Sectorial de Epidemiología. Dirección de vigilancia epidemiológica.
12. Rojas A, Malka S, Capriles Hullet A. Mortalidad por asma. *Rev Soc Venez Alergia Asma Inmunol* 1997;octubre:13-20.
13. Jeffrey P, Wardlaw A. Bronchial biopsies in asthma. *Am Rev Respir Dis* 1985;140:1745-1753.
14. Ledezma T, Landaeta G, Pérez B. Pobreza coyuntural y estructural de la familia. Su relación con el déficit nutricional de los niños. *An Venez Nut* 1996;6:11-17.
15. Ponce PD, Salgado Labouriau M, Hernández A, Alvarez F, Rull V, Guariglia M, et al. Common airborne allergens and their clinical relevance in the Caracas valley. *Invest Clín* 1991;32(4):157-186.
16. Hernández A, Pérez Acuña F, Benarroch L, Ponce PD. Contaminación ambiental y la cuantificación de su riesgo en el área metropolitana de Caracas. *Acta Cient Venez* 1993;44(1):213.
17. Ponce PD, Benarroch L, González-Cerrutti R, Barroso R, Carneiro F, Meijomil P. Educación familiar. Un modelo de prevención alérgica. *Invest Clín* 1996;37(4):221-245.
18. Mielck A, Reitmeir P, Wjst M. Severity of childhood asthma by socioeconomic status. *Int J Epidemiol* 1996;25(2):388-393.
19. Walshaw M, Evans C. Allergen avoidance in house dust mite sensitive adult asthma (editorial) *Clin Exp Allergy* 1992;22:897-906.
20. Kris J, Matews M. Is asymptomatic bronchial hyperresponsiveness an indication of potential asthma? *Chest* 1992;102:1104-1109.
21. Townley R, Bewtra A, Nair N, et al. Effect of hyperreactivity on methacoline induce bronchoconstriction in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1987;79(2):355-358.
22. Bass J. Predictive of longitudinal change in methacoline airway responsiveness among middle age and older man. *Am J Res Crit Care Med* 1994;149(2):376-381.
23. Hill D, Thompson P, Stewart G, Carlin J, Nolan T, Kemp A, et al. The Melbourne house dust mite study: Eliminating house dust mites in the domestic environment. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99(3):323-329.
24. Benckhuijsen J, van der Bos J, van Velzen E, Bruijin R, Aalberts R. Differences in the effect of allergen avoidance on bronchial hyperresponsiveness as measured by methacoline, adenosine 5' monophosphate and exercise in asthmatic children. *Pediatr Pulmonol* 1996;22(3):147-153.
25. Whalgren D, Hovell M, Meltzer S, Hosstetter C, Zakarian J. Reduction of environmental tobacco smoke exposure in asthmatic children. A 2 year follow up. *Chest* 1997;111:81-88.