

3. EFECTOS DEL SO₂ EN LA SALUD DE LAS PERSONAS

3.1. Epidemiología

3.1.1. Resumen

La exposición a dióxido de azufre en el aire produce una variedad de efectos agudos y crónicos sobre la salud de la población. Particularmente sobre las personas portadoras de asma. La evidencia toxicológica demuestra los mecanismos de daño, tanto respiratorio como sistémico. También la evidencia epidemiológica indica daño respiratorio y cardiovascular agudo, así como daño crónico respiratorio y sobre el desarrollo fetal.

El Dióxido de Azufre (SO₂) que proviene principalmente de la combustión de combustibles fósiles (madera, carbón y derivados del petróleo) ha estado históricamente involucrado en los principales episodios de alta contaminación atmosférica (Valle del Mosa, Bélgica 1930; Donora, Estados Unidos 1948; Poza Rica, México 1950, y Londres 1952). Estos episodios y sus consecuencias en la salud pública de las poblaciones afectadas fueron el fundamento para el establecimiento de las regulaciones sobre la calidad del aire en todo el mundo.

En el año 2005 la Organización Mundial de la Salud realiza una revisión de la guía de calidad del aire, tomando en consideración antecedentes provenientes de estudios epidemiológicos, toxicológicos, evaluación de la exposición, gestión de la calidad del aire y políticas públicas. Esta nueva guía, centra su revisión en varios aspectos de la gestión de la calidad del aire y establece nuevos niveles para los contaminantes criterios¹⁴.

Para el SO₂ propone como nivel guía 20 µg/m³ para promedio diario y 500 µg/m³ para promedio de 10 minutos de exposición. Este último valor proviene de estudios toxicológicos experimentales realizados en asmáticos voluntarios expuestos a cámaras con presencia del contaminante y ejercicio físico. Este tipo de estudio tiene ventajas provenientes de una muy cuidadosa evaluación de la exposición, medir el efecto aislado del contaminante y en forma muy precisa los efectos de la exposición sobre la función pulmonar. Sin embargo también posee las siguientes limitaciones: escaso número de sujetos evaluados, incertidumbre en la selección de los participantes (sesgo de selección), y restricciones sobre la actividad física y la duración de la exposición.

La Agencia de Protección Ambiental de Estados Unidos (EPA publicó en el año 2010, un análisis del impacto de la nueva regulación del SO₂.¹⁵ El análisis de los beneficios de la regulación del contaminante, reconoció la relación causal existente entre la exposición a corto plazo del SO₂ con la aparición de efectos en el sistema respiratorio,

¹⁴ WHO Air Quality Guidelines. Global Update 2005

¹⁵ EPA Final Regulatory Impact Analysis (RIA) for the SO₂ National Ambient Air Quality Standards (NAAQS)

específicamente bronco-constricción. Identificó a los asmáticos como las personas más sensibles a este tipo de contaminación. Y, seleccionó como los objetivos de la regulación los síntomas respiratorios agudos, las crisis de asma, las consultas a urgencias por asma y las hospitalizaciones por causa respiratoria. Con estos efectos cuantificó los beneficios de la regulación. Además contempló los co-beneficios de la reducción en MP2,5, que la regulación del SO₂ consigue. La tabla siguiente resume los efectos sobre la salud contemplados en el análisis de beneficio de la regulación del SO₂ por la EPA.

Tabla 25. Efectos sobre la salud considerados en la evaluación del beneficio de la regulación del SO₂

Contaminante	Efecto
SO ₂	<ul style="list-style-type: none"> • Hospitalizaciones por causa respiratoria • Consultas de urgencia por asma • Exacerbaciones o crisis de asma • Síntomas respiratorios agudos
MP2,5	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad prematura en adultos • Bronquitis aguda y crónica • Hospitalizaciones por causa respiratoria y cardiovascular • Consultas de urgencia por asma • Infarto Agudo al Miocardio no fatal • Enfermedad respiratoria alta y baja • Restricción de actividad diaria menor • Días de trabajo perdidos • Exacerbación del asma • Mortalidad Infantil.

Fuente: Elaboración propia

El Ministerio de Medio Ambiente ha solicitado la identificación de información científica, internacional y chilena, respecto de los efectos del SO₂ en la salud de las personas de modo de contar con antecedentes para la revisión de la norma primaria de calidad del aire de SO₂.

3.1.2. Metodología

Para dar respuesta al requerimiento de describir los efectos del SO₂ sobre la población se realizó una búsqueda de información epidemiológica denominada revisión sistemática de la literatura y el cálculo de la estimación de la carga de enfermedad debido al SO₂ en la población chilena. También se realizó un resumen de la información toxicológica existente respecto del contaminante.

A continuación se detalla el método seguido para la sistematización de la información epidemiológica.

a) Revisión sistemática de la literatura:

Esta se llevó a cabo mediante una búsqueda en PubMed, entre los años 2004 y 2014, utilizando las siguientes palabras claves: *Health effects- Sulphur Dioxide – air pollution*.

PubMed es un motor de búsqueda de libre acceso a la base de datos MEDLINE de citas y resúmenes de artículos de investigación biomédica. Ofrecido por la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos como parte de *Entrez*. MEDLINE tiene alrededor de 4800 revistas publicadas en Estados Unidos y en más de 70 países de todo el mundo desde 1966 hasta la actualidad. Es la base de datos de bibliografía médica más amplia que existe. Elaborada por la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos.

Es una versión automatizada de tres índices impresos: Index Medicus, Index to Dental Literature e International Nursing Index, recoge referencias bibliográficas de los artículos publicados en unas 4800 revistas médicas desde 1966. Actualmente reúne más de 15000000 de citas.

Cada registro de MEDLINE es la referencia bibliográfica de un artículo científico publicado en una revista médica, con los datos bibliográficos básicos de un artículo (Título, autores, nombre de la revista, año de publicación) que permiten la recuperación de estas referencias. PubMed incluye 24 millones de citas de literatura biomédica proveniente de MEDLINE, revistas científicas y libros.

El primer filtro utilizado para la revisión bibliográfica fue *Review*, lo que resultó en una selección de 31 artículos, de los cuales sólo 11, es decir el 35% de ellos comunicaban resultados sobre el SO₂ (Tabla 26).

Para obtener mayor información sobre la literatura publicada, casos con asociación y sin asociación, se levantó el filtro *Review*, y se agregó el filtro de estudios en humano además de las otras características de la búsqueda. Con esto se amplió la selección a 368 artículos, de los cuales 141 (38,3%) analizaban efectos de la exposición ambiental al SO₂, el resto se referían a otros contaminantes atmosféricos, principalmente al material particulado que cuenta con una nutrida literatura médica.

Varios de los artículos además se referían a estudios sobre monitoreo, índices y modelación atmosférica, temas que estaban fuera de los criterios de inclusión de la revisión pues lo que interesaba era recoger publicaciones que describieran efectos del SO₂ sobre la salud de las personas.

Una vez identificadas las publicaciones que cumplieron con los criterios de inclusión se procedió a analizar la información y a sistematizarla. Con ellos se logró resumir los antecedentes internacionales respecto de funciones dosis respuesta de los efectos sobre la salud humana de distintas modalidades de exposición al SO₂, vía atmosférica.

Finalmente para identificar las funciones dosis-respuesta más robustas se procedió a incluir un nuevo filtro a la revisión sistemática denominado Meta-análisis, que permitió seleccionar las publicaciones que cumplieran criterios estrictos de inclusión, de un punto de vista metodológico, y que permiten a los autores estimar funciones de riesgo generalizables a toda población humana.

La búsqueda de estudios realizados en Chile se ejecutó con el explorador google, y la revisión sistemática de Pubmed antes comentada.

b) Estimación de la carga de enfermedad:

La estimación de la carga de enfermedad debida a un factor de riesgo, en este caso la exposición a un contaminante atmosférico como es el dióxido de azufre se realizó siguiendo la metodología propuesta por la Organización Mundial de la Salud, para el cálculo de la carga de enfermedad producida por la contaminación atmosférica de exteriores (Ostro, 2004)¹⁶.

Ella propone para el cálculo del número esperado de casos, es decir casos atribuibles al contaminante atmosférico, las siguientes fórmulas.

$$AF = (RR-1)/RR \quad (1)$$

Donde

AF = Fracción Atribuible al contaminante estudiado

RR = función de riesgo, que puede ser una razón de prevalencia (RP), el riesgo relativo (RR) o una razón de chances (OR)

$$E = AF \times B \times P \quad (2)$$

¹⁶ Ostro B, Outdoor Air Pollution. Assessing the environmental burden of disease at national and local levels. WHO, 2004.

Donde:

E = Casos Atribuibles

AF = Fracción Atribuible

B = Prevalencia, Incidencia o AVISA

P = Población

Para estimar la carga de enfermedad frente a la exposición a SO₂ se calcularon los siguientes indicadores:

- Años de Vida Ajustados por Discapacidad (AVISA): Para tal efecto se utilizó el último estudio de Carga de Enfermedad (Minsal, 2007) de donde se extrajeron los AVISA de todas las patologías que presentaron asociación significativa identificadas de la revisión sistemática de la información publicada en revistas científicas con comité editorial. Este indicador se estimó para todo el país, bajo el supuesto de que toda la población está expuesta.
- Casos atribuibles de asma, para lo cual se utilizó la prevalencia de dicha enfermedad aportada por la Encuesta Nacional de Salud 2009-2010 (Minsal, 2010). Este indicador se estimó para todas las comunas de las localidades seleccionadas por la contraparte del estudio y todo el país.
- Casos atribuibles de muerte, para lo cual se utilizaron los registros de mortalidad del Departamento de Estadísticas e Información del Ministerio de Salud del año 2011. Este indicador se estimó para todas las comunas de las localidades seleccionadas por la contraparte del estudio y todo el país.
- Casos atribuibles de hospitalizaciones, para lo cual se utilizaron los registros del Departamento de Estadísticas e Información del Ministerio de Salud del año 2011. Este indicador se estimó para todas las comunas de las localidades seleccionadas por la contraparte del estudio y todo el país.
- Casos atribuibles de consultas de urgencias respiratorias, para lo cual se utilizaron los registros de atenciones de Urgencia del Departamento de Estadísticas e Información del Ministerio de Salud del año 2013.

Tabla 26. Revisiones Sistemáticas sobre los efectos de la contaminación atmosférica por SO₂, publicaciones PubMed 2014-2004

N	Autores	Revista, fecha publicación	Tipo de efecto estudiado	Mencionan SO ₂
1	Guarnieri M, Balmes JR	Lancet. 2014 May 3;383(9928):1581-92	Asma	No
2	<u>Shah AS</u> , et al	<u>Lancet</u> . 2013 Sep 21;382(9897):1039-48	Insuficiencia Cardíaca	Si
3	Shumake KL, Sacks JD, Lee JS, Johns DO	Aging ClinExp Res. 2013 Apr;25(1):3-8	Efectos Cardiovasculares y respiratorios en adultos mayores	No
4	Shang Y, et al	Environ Int. 2013 Apr; 54:100-11.	Mortalidad diaria	Si
5	<u>Li S</u> , <u>Williams G</u> , <u>Jalaludin B</u> , <u>Baker P</u> .	<u>J Asthma</u> . 2012 Nov;49(9):895-910	Función pulmonar en niños	Si
6	Stieb DM, Chen L, Eshoul M, Judek S	Environ Res. 2012 Aug;117:100-11	Peso de nacimiento y parto prematuro	No
7	Kelly FJ, Fuller GW, Walton HA, Fussell JC	Respirology. 2012 Jan 17(1):7 -19	Sistemas de alerta para salud pública	No
8	Tzivian L	J Asthma. 2011 Jun;48(5):470-81	Asma en niños	No
9	Vrijheid M, et al	Environ Health Perspect. 2011 May;119(5):598-606	Malformaciones congénitas	Si
10	<u>Shah PS</u> , et al	<u>Environ Int</u> . 2011 Feb;37(2):498-516.	Parto prematuro, bajo peso de nacimiento	Si
11	<u>Menichini F</u> , <u>Mudu P</u> .	<u>Pharmacoepidemiol Drug Saf</u> . 2010 Dec;19(12):1300-15	Medicación respiratoria	Si
12	Pedata P, Garzillo EM, Sannolo N.	G Ital Med Lav Ergon. 2010 Jan-Mar;32(1):23-31.	Mecanismos de acción	No
13	<u>Orazio FNespoli L</u> , <u>Ito K</u> , <u>Tassinari D</u> , <u>Giardina D</u> , <u>Funis M</u> , <u>Cecchi A</u> , <u>Trapani C</u> , <u>Forgeschi G</u> , <u>Vignini M</u> , <u>Nosetti L</u> , <u>Pigna S</u> , <u>Zanobetti A</u> .	<u>Environ Health Perspect</u> . 2009 Nov;117(11):1780-5	Consultas Emergencias Respiratorias	Si
14	<u>Forbes LJ</u> , <u>Kapetanakis V</u> , <u>Rudnicka AR</u> , <u>Cook DG</u> , <u>Bush T</u> , <u>Stedman JR</u> , <u>Whincup PH</u> , <u>Strachan DP</u> , <u>Anderson HR</u>	<u>Thorax</u> . 2009 Aug;64(8):657-63	Función respiratoria en adultos	Si
15	Millman A, Tang D, Perera FP.	Pediatrics. 2008 Sep;122(3):620-8	Efectos en niños	No
16	Yang IA, Fong M, Zimmerman PV, Holgate ST, Holloway JW	Thorax. 2008 Jun;63(6):555-63	Variaciones genéticas	No
17	<u>O'Connor AB</u> , <u>Roy C</u> .	<u>Am J Nurs</u> . 2008 Feb;108(2):62-70	Generalidades sobre efectos	No
18	Bernstein JA, et al	J Allergy ClinImmunol. 2008 Mar;121(3):585-91	Contaminación espacios cerrados	No
19	Zuskin E, et al	Arh Hig Rada Toksikol. 2007 Dec;58(4):479-86	Efecto de las erupciones volcánicas	Si
20	Wang L, Pinkerton KE.	Birth Defects Res C Embryo Today. 2007 Sep;81(3):144-54	Efectos neonatales en monos	Si
21	Franchini M, Mannucci PM.	J ThrombHaemost. 2007 Nov;5(11):2169-74	Efectos cardiovasculares, mecanismos	No
22	Kampa M, Castanas E	Environ Pollut. 2008 Jan;151(2):362-7	Mecanismos de acción	No

N	Autores	Revista, fecha publicación	Tipo de efecto estudiado	Mencionan SO ₂
23	Chen TM, Shofer S, Gokhale J, Kuschner WG	Am J Med Sci. 2007 Apr;333(4):230-4	Perspectivas históricas	No
24	Hopke PK, Rossner A.	ClinOccup Environ Med. 2006;5(4):747-71	Efectos del material particulado	No
25	Hansell A, Oppenheimer C	Arch Environ Health. 2004 Dec;59(12):628-39	Efecto de las erupciones volcánicas	Si
26	Wichmann J, Voyi KV	Rev Environ Health. 2005 Oct-Dec;20(4):265-301	Contaminación intradomiciliaria	No
27	D'Amato G, Liccardi G, D'Amato M, Holgate S	ClinExp Allergy. 2005 Sep;35(9):1113-24	Asma	No
28	Chen TM ¹ , Shofer S, Gokhale J, Kuschner WG	Am J Med Sci. 2007 Apr;333(4):230-4	Generalidades	No
29	Trasande L, Thurston GD.	J Allergy ClinImmunol. 2005 Apr;115(4):689-99	Bases biológicas del asma	Si
30	<u>Aunan K, Pan XC.</u>	<u>Sci Total Environ.</u> 2004 Aug 15;329(1-3):3-16	Función respiratoria	Si
31	Bernstein JA, et al	J Allergy ClinImmunol. 2004 Nov;114(5):1116-23	Mecanismos de respuesta	No
32	Wilson AM, et al	Environ Int. 2004 Oct;30(8):1109-18	Admisiones hospitalarias	Si
33	Chen B, Hong C, Kan H	Toxicology. 2004 May 20;198(1-3):291-300	Mortalidad, morbilidad, hospitalizaciones	No
34	Graham LM	<u>PaediatrRespir Rev.</u> 2004;5Suppl A:S59-64	Asma	No

3.1.3. Evidencia epidemiológica en Chile

La búsqueda de información chilena se enfocó en dos direcciones, la primera en ubicar publicaciones científicas que analizaran la asociación entre la exposición a SO₂ de modo de obtener información sobre funciones de riesgo chilenas y la segunda en recabar antecedentes epidemiológicos sobre el asma, uno de los principales impactos de la contaminación por este contaminante.

Estudios epidemiológicos sobre el Asma

En Chile, no hay estudios descriptivos rigurosos que permitan conocer la situación real del Asma y las variables epidemiológicas básicas de tiempo; lugar y personas; ni de variables clínicas asociadas al desarrollo de la enfermedad. Sin embargo, existe información secundaria oficial del país, con varias fuentes de información, que permiten conocer con alto grado de certidumbre la frecuencia de la enfermedad principalmente en adultos.

En relación a dichas fuentes de información, en primer lugar se encuentra la Encuesta Nacional de Salud (ENS), que toma una muestra representativa de la población del país mayor de 15 años, y en segundo lugar vale la pena destacar la base de datos de Egresos Hospitalarios que sistematiza el Ministerio de Salud desde el años 2001 para el universo de personas del país que han requerido de hospitalización, incluyendo a la población adscrita al sistema público y privado de salud. También resulta de utilidad la base de datos de atenciones de urgencia, pero ella solo se centra en los establecimientos del sistema público de salud, que comprende alrededor del 78 a 80% de la población.

La ENS es una encuesta de vigilancia epidemiológica que incluye mediciones fisiológicas que ha sido realizada por universidades del país bajo el mandato y supervisión del Ministerio Nacional de Salud, la última versión se realizó en el año 2009-2010 con el objetivo de medir la prevalencia de 42 problemas de salud del adulto en la población general chilena y describir la variación según sexo; edad; nivel socioeconómico y variables geográficas tales como zona de residencia (urbano rural), región y comuna. El propósito central de la encuesta es contribuir al conocimiento de la carga de enfermedad producida por enfermedades prioritarias del adulto en Chile y así facilitar la planificación y evaluación de estrategias promocionales, preventivas y curativas. De los 42 problemas incluidos, se encuentran: presión arterial elevada; dislipidemia; diabetes; síndrome metabólico; síntomas digestivos, síntomas cardiovasculares; daño renal crónico; cáncer de mama y síntomas respiratorios crónicos. Entre las preguntas incluidas para medir los síntomas respiratorios crónicos se encuentran entre otras:

- ¿Alguna vez un médico o doctor le ha dicho que tiene o que padece de asma?
- ¿A qué edad se lo diagnosticaron?

- ¿Alguna vez ha sido tratado por asma?
- ¿Ha estado tomando algún medicamento o haciendo algún tratamiento para el asma, durante las últimas dos semanas?

El análisis de esta información permite tener una estimación inicial de la prevalencia de asma en Chile y su relación con características demográficas; geográficas; socioeconómicas y de otras patologías incluidas en la encuesta. Sin embargo, es importante explicitar que esta estimación tiene las limitaciones propias de este tipo de investigaciones como lo es el “sesgo de memoria” inherente a este tipo de estudios. No obstante ello, la riqueza de la cantidad de variables incluidas en la encuesta; el ser representativa del total de la población del país y su rigurosidad metodológica hacen que esta información tenga en valor innegable para la elaboración de estudios descriptivos, observaciones que son la base metodológica para sustentar otros tipo de estudios de investigación.

La segunda información de tipo secundaria disponible en el país, importante de destacar son las bases de datos de Egresos Hospitalarios, estas se obtienen de la página web del Ministerio de Salud como un insumo, para que la comunidad científica académica del país genere conocimiento epidemiológico (estudios observacionales) y a partir de allí se levanten hipótesis y fundamenten otras investigaciones de más “alta evidencia científica” como puede ser un estudio analítico o experimental, ensayo clínicos randomizados entre otros. Esta información se viene sistematizando desde el año 2001 y la última base validada corresponde al año 2011.

Entre las variables que incluyen los egresos hospitalarios están las características sociodemográficas de sexo; edad; variables geográficas de región; comuna; centro hospitalarios (incluye el nombre del centro de salud ya sea público o privado); días de estadía en el centro hospitalario; condición al alta (vivo/fallecido); sistema previsional de salud y diagnóstico (causa de hospitalización) identificado con el CIE-10 (Clasificación Internacional de Enfermedades y problemas relacionados con la salud, versión 10). Naturalmente que siendo esta una base de datos de carácter oficial, no dispone de variables sensibles que permitan individualizar al paciente.

Un análisis realizado con la información de egresos hospitalarios, seleccionando los eventos de “Asma” (CIE-10: J450), se observa que entre el año 2001 al 2011 hubo un total de 1.993 hospitalizaciones con un mínimo de 94 casos el años 2002 y 279 el año 2011. La Figura 121, muestra la tendencia observada en el periodo de observación en la cual se observa una curva proyectada hacia el aumento (ver Figura 121).

Clínicamente es necesario acotar que el Asma es una condición habitualmente ambulatoria, que no requiere de hospitalizaciones, si consume en forma periódica consultas médicas generales, médicas de especialidad y kinesiología, y medicamentos en forma relativamente crónica. La tendencia observada de hospitalizaciones en ascenso estaría indicando la aparición de cuadros más graves, que llevan a la hospitalización.

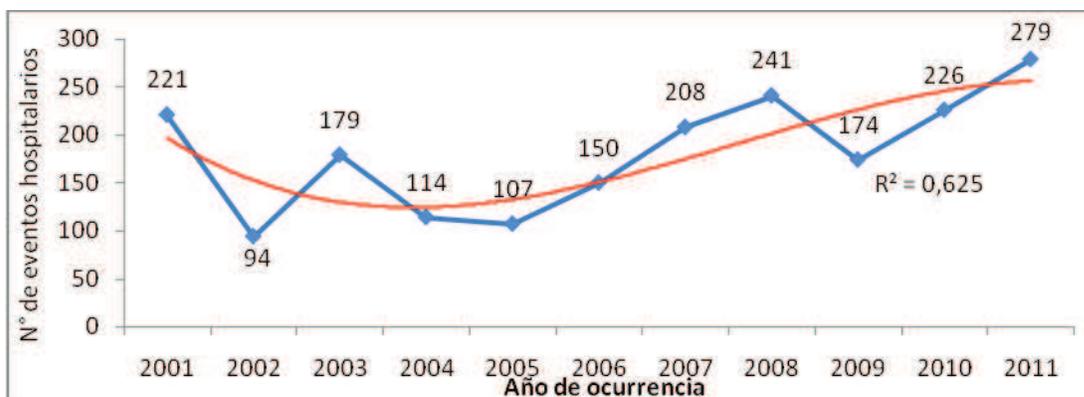


Figura 121. N° de eventos hospitalarios por asma, Chile 2001-2011.
Fuente: elaboración propia en base a datos del DEIS, MINSAL.

A partir de la información de los egresos hospitalarios, es posible realizar estudio ecológico observacionales, analizando las variables temporalidad (mes del año); tiempo promedio de hospitalización y estimar una tasa de “incidencia de los casos graves” puesto que son los que requieren hospitalización.

Cabe mencionar que la tasa de incidencia obtenida a partir de esta información no es la incidencia de todos los casos, puesto que estos son sólo los pacientes que requieren de hospitalización es un muy buen “proxis” para conocer la situación de cómo son los pacientes (sexo, edad); donde ocurre más frecuentemente (región; comuna; centro hospitalarios); cual es el costo estimado de la enfermedad en cuanto a días camas, días de licencias para el caso de la Población Económicamente Activa (PEA). Estos análisis tienen las limitaciones propias de un estudio ecológico, sin embargo, es un excelente sustento para demostrar el comportamiento de la patología complicada, que es la que requiere hospitalización.

Respecto del asma, la Encuesta Nacional de Salud aporta información valiosa. Con la pregunta r22¹⁷, se puede establecer la prevalencia percibida de la patología. La prevalencia percibida, entrega información sobre la frecuencia de la enfermedad, y como proviene de una muestra representativa de la realidad nacional, permite identificar las variaciones de dicha frecuencia en las distintas regiones del país. Tiene las limitaciones del sesgo de memoria, algunas personas “olvidan” o no “comprenden” lo que les informa el médico.

Es así como la Tabla 27 muestra que la región con mayor problema de asma, referido por las personas encuestadas, es la Región de Los Ríos (XIV Región en la Tabla) y la de menor prevalencia de asma es la Región de Los Lagos (X Región).

¹⁷ ENS (2009) r22 “¿Alguna vez un médico o doctor le ha dicho que tiene o que padece de asma?”

Tabla 27. Prevalencia percibida de Asma, ENS (2009-2010)

Región	r22 ¿Alguna vez un médico o doctor le ha dicho que tiene o que padece de asma?							
	Sí		No		No sabe/No responde		Total	
	N°	% Fila	N°	% Fila	N°	% Fila	N°	% Fila
I	7.641	4,4	163.104	94,6	1.726	1,0	172.471	100,0
II	26.764	6,9	362.778	93,1	0	0,0	389.542	100,0
III	16.419	7,0	217.706	92,8	523	,2	234.648	100,0
IV	37.983	6,6	535.920	93,0	2.383	,4	576.287	100,0
V	61.283	4,5	1.293.693	95,0	7.461	,5	1.362.437	100,0
VI	38.518	5,8	621.500	93,2	7.172	1,1	667.190	100,0
VII	38.035	4,8	755.187	94,7	4.074	,5	797.296	100,0
VIII	107.407	6,8	1.464.246	93,2	0	0,0	1.571.653	100,0
IX	44.758	5,8	720.621	93,7	3.950	,5	769.328	100,0
X	15.622	2,8	539.110	97,2	0	0,0	554.731	100,0
XI	5.155	6,7	71.310	93,3	0	0,0	76.465	100,0
XII	17.847	11,0	144.508	89,0	0	0,0	162.355	100,0
RM	362.932	6,9	4.882.853	92,5	34.194	,6	5.279.979	100,0
XIV	35.457	13,5	226.387	86,5	0	0,0	261.845	100,0
XV	11.661	7,1	152.954	92,6	477	,3	165.092	100,0
Total	827.482	6,3	12.151.877	93,2	61.961	,5	13.041.319	100,0

La ENS indagó sobre la evolución de la enfermedad, consultado por la edad de diagnóstico de ella¹⁸. El gráfico siguiente muestra el comportamiento en el ciclo vital de las personas de la enfermedad. Podemos observar claramente, que esta condición se inicia en la primera mitad de la vida (antes de los 40 años) lo que tiene implicancia de salud pública, pues dependiendo del diagnóstico y tratamiento oportuno ella se puede prolongar a lo largo de toda la vida, aportando carga de enfermedad importante para los pacientes, su familia y la sociedad toda (Figura 122).

¹⁸ ENS r23 ¿A qué edad se lo diagnosticaron (el asma)?

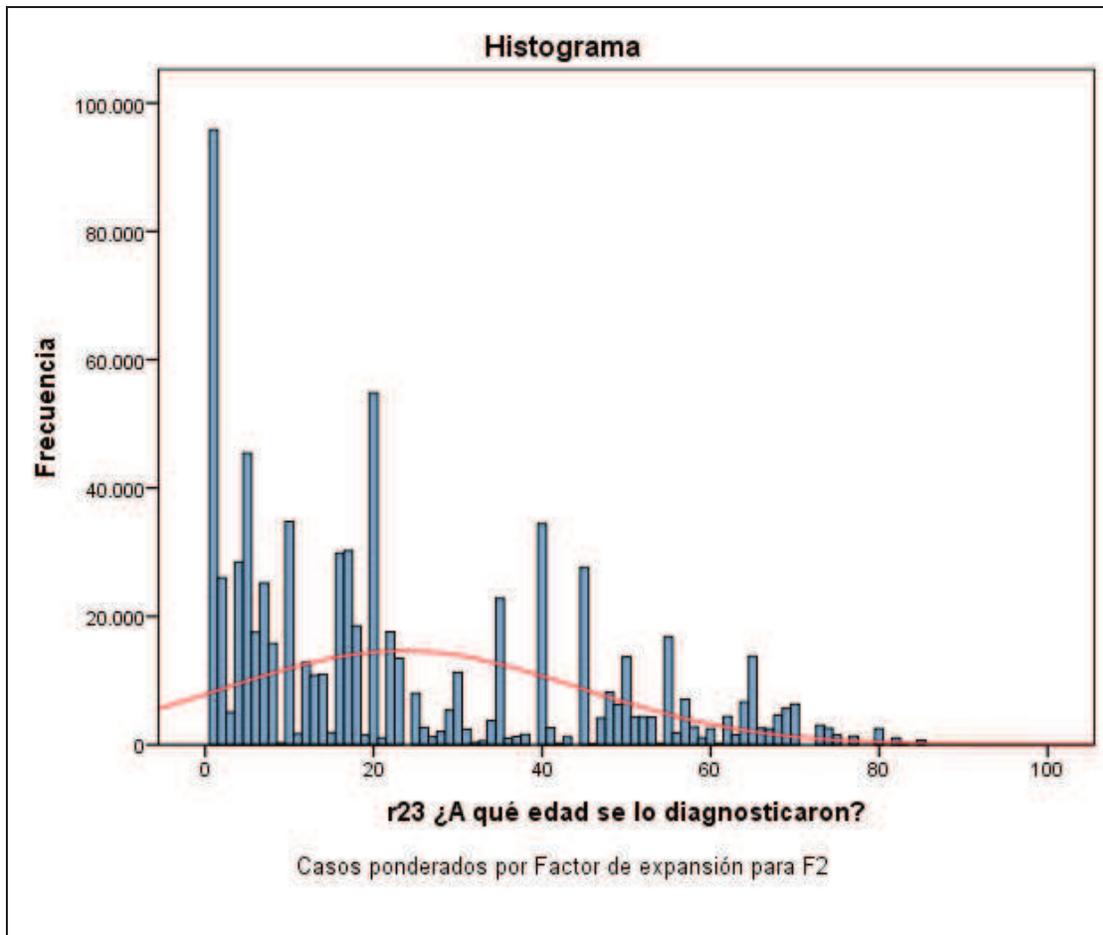


Figura 122. Edad de diagnóstico del Asma, Chile, ENS (2009-2010)

También indaga la ENS sobre el tratamiento de la enfermedad. Podemos observar discrepancia entre la frecuencia de diagnóstico de la enfermedad (Figura 122) y su tratamiento (Tabla 28) esto ocurre pues no todos los cuadros diagnosticados reciben tratamiento. Este indicador estaría reflejando un problema de acceso a la atención de salud de la población, pues si bien se puede dar el caso contrario, habitualmente cuando se le diagnostica de ASMA a un paciente se le prescribe tratamiento farmacológico, asociado o no a tratamiento Kinésico.

Tabla 28. Tratamiento del Asma ENS (2009-2010)

	r24 ¿Alguna vez ha sido tratado por asma?							
	Sí		No		No sabe/No responde		Total	
	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%
I	6.467	3,7	166.004	96,3	0	0,0	172.471	100,0
II	24.314	6,2	365.228	93,8	0	0,0	389.542	100,0
III	12.813	5,5	221.312	94,3	523	,2	234.648	100,0
IV	35.343	6,1	538.561	93,5	2.383	,4	576.287	100,0
V	60.137	4,4	1.302.301	95,6	0	,0	1.362.437	100,0
VI	32.436	4,9	629.315	94,3	5.439	0,8	667.190	100,0
VII	38.792	4,9	755.207	94,7	3.297	,4	797.296	100,0
VIII	126.343	8,0	1.445.310	92,0	0	0,0	1.571.653	100,0
IX	43.649	5,7	721.730	93,8	3.950	,5	769.328	100,0
X	13.127	2,4	541.604	97,6	0	0,0	554.731	100,0
XI	4.596	6,0	71.870	94,0	0	0,0	76.465	100,0
XII	18.563	11,4	143.792	88,6	0	0,0	162.355	100,0
RM	346.619	6,6	4.925.475	93,3	7.886	,1	5.279.979	100,0
XIV	35.457	13,5	226.387	86,5	0	0,0	261.845	100,0
XV	12.491	7,6	152.124	92,1	477	,3	165.092	100,0
Total	811.146	6,2	12.206.218	93,6	23.955	,2	13.041.319	100,0

La pregunta sobre tratamiento durante las dos últimas semanas (Tabla 29), evita el sesgo de memoria, pero como este tipo de patología tiene un comportamiento estacional, no se puede generalizar. Es decir perfectamente puede darse que un número no menor de pacientes portadores de Asma no haya requerido tratamiento o medicación las dos semanas anteriores, lo que no descarta su condición de enfermo (Tabla 27).

Tabla 29. Tratamiento del Asma, ENS (2009-2010)

r25 ¿Ha estado tomando algún medicamento o haciendo algún tratamiento para el asma durante las últimas dos semanas?								
	Sí		No		No sabe/No responde		Total	
	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%
I	3.605	2,1	168.866	97,9	0	0,0	172.471	100,0
II	6.603	1,7	382.564	98,2	376	0,1	389.542	100,0
III	3.029	1,3	230.572	98,3	1.047	,4	234.648	100,0
IV	11.038	1,9	565.249	98,1	0	,0	576.287	100,0
V	11.425	0,8	1.351.012	99,2	0	,0	1.362.437	100,0
VI	9.840	1,5	657.350	98,5	0	0,0	667.190	100,0
VII	9.337	1,2	784.662	98,4	3.297	,4	797.296	100,0
VIII	44.238	2,8	1.527.415	97,2	0	0,0	1.571.653	100,0
IX	19.592	2,5	745.786	96,9	3.950	,5	769.328	100,0
X	4.080	0,7	550.652	99,3	0	0,0	554.731	100,0
XI	878	1,1	75.587	98,9	0	0,0	76.465	100,0
XII	2.696	1,7	159.658	98,3	0	0,0	162.355	100,0
RM	157.507	3,0	5.122.472	97,0	0	,0	5.279.979	100,0
XIV	9.735	3,7	252.109	96,3	0	0,0	261.845	100,0
XV	1.513	0,9	163.101	98,8	477	,3	165.092	100,0
Total	295.117	2,3	12.737.055	97,7	9.147	,1	13.041.319	100,0

Carga Global de enfermedad atribuible a contaminación por SO₂

Tomando en consideración todos los antecedentes recolectados sobre los efectos en la salud de la exposición a dióxido de azufre y el comportamiento de las enfermedades o condiciones relacionadas en Chile se estimó la carga global de enfermedad que este contaminante estaría infligiendo en la salud pública del país.

El análisis de las publicaciones científicas realizadas en Chile permitió identificar las siguientes condiciones (Tabla 30):

- Síntomas Respiratorios en niños
- Mortalidad no accidental
- Hospitalizaciones por Migraña
- Hospitalizaciones por Embolia Pulmonar
- Hospitalizaciones por complicaciones agudas de la Diabetes.

Como ninguna publicación chilena se refirió al asma, se decidió estimar la carga de enfermedad, utilizando la dosis-función del estudio de Pan G, 2010 (Tabla 6)¹⁹. Para el cálculo de los AVISA se utilizaron las referencias señaladas en la Tabla 30 y Tabla 31.

Tabla 30. Publicaciones científicas sobre efectos del SO₂ en Chile

Tipo de efecto estudiado, autor, año	Resultados
Efectos agudos de las partículas respirables y del dióxido de azufre sobre la salud respiratoria en niños del área industrial de Puchuncaví, Chile. Sanchez, Rev Panam Salud 1999 ²⁰ .	por 50 µg/m ³ de SO ₂ -1,42 L/min (-2,84 a -0,71) en FEM 5% (RP = 1,05: 1,00 a 1,10) expectoración
Air Pollution and Mortality in Chile: Susceptibility among the Elderly, Cakmak EHP 2007	36,9 µg/m ³ SO ₂ <65 años 4.77% > 85 años 7.92%
Air Pollution and Hospitalization for Headache in Chile, Dales AJ Epid 2009	16,25 µg/m ³ en SO ₂ 1.10 (1.04, 1.17)
Air Pollution and Hospitalization for venous thromboembolic disease in Chile, Dales J Throm 2010	Para 15,33 µg/m ³ de SO ₂ 1.08 (1.03, 1.12)
Air Pollution and hospitalization for acute complications of diabetes in Chile, Dales Environ Int, 2012	(IQR=5.88) RR 1.14 (1.06, 1.22)

IQR = Rango Inter-cuartílico

¹⁹ Pan G¹, Zhang S, Feng Y, Takahashi K, Kagawa J, Yu L, Wang P, Liu M, Liu Q, Hou S, Pan B, Li J. Air pollution and children's respiratory symptoms in six cities of Northern China. *Respir Med.* 2010 Dec;104(12):1903-11. doi: 10.1016/j.rmed.2010.07.018.

²⁰ Esta no es una publicación ISI, por lo que no aparece en la búsqueda bibliográfica, pues corresponde al Boletín de la Oficina Panamericana de la Salud (OPS).

Tabla 31. Funciones de riesgo del SO₂ utilizadas para el cálculo de los AVISA

Efecto, autor, año	Resultados
Asma, Pan G, Resp Med 2010	1,52(1,21-1,92)
Bajo peso de nacimiento, Dugandzic Env H 2006	RR: 1,36, (1,04 – 1,78)
Consultas por Depresión, Szyszkowicz 2007	4,5 (0,1% - 9,1%)
Malformaciones congénitas, Gilboa SM Am J epid 2005	OR = 2,16(1,51- 3,09)
Atenciones de Urgencia Respiratoria, Tramuto, Env Health, 2011	OR= 1,068(1,014-1,126)

El resultado de los años de vida ajustados por discapacidad, AVISA atribuibles, a la exposición de dióxido de azufre, bajo el supuesto de exposición al contaminante en los valores descritos para todo el país, se detalla en la Tabla 32.

Tabla 32. Estimación de AVISA atribuible por enfermedades asociadas a la exposición a SO₂

Enfermedades	Total AVISA(2007)	Función de riesgo	IQR SO ₂	AVISA Atribuible
ASMA ²¹	21168	1,52 (1,21-1,92)	69000000	7242
Diabetes Mellitus ²²	72230	1,14 (1,06-1,22)	15,41	8870
Migraña ²³	34112	1,1 (1,04-1,17)	16,25	3101
Enfermedad Cerebrovascular ²⁴	70811	1,08 (1,03-1,12)	15,33	5245
Bajo Peso Nacimiento ²⁵	18354	1,36 (1,04 -1,78)	36,69- 18,34	4858
Malformación Congénita Cardíaca ²⁶	11270	2,16 (1,51-3,0)	7,1 -3,4	6052
Depresión ²⁷	168929	1,045 (1,001-1,09)	5	7274

IQR = Rango Intercuartílico de SO₂

La Tabla 33 resume resultados de la carga de enfermedad atribuible a la exposición atmosférica a SO₂, bajo los supuestos de exposición de los estudios utilizados y los efectos registrados en Chile.

Tabla 33. Carga global de Enfermedad atribuible a la exposición a SO₂, estimación país

Indicador	Número observado, (año)	Número Atribuido al SO ₂
AVISA ²⁸	3.741.798 (2007)	42.644 (15.818 - 65.467)
Asma ²⁹	1.115.793 (2009)	381.719 (193.650 -534.651)
Mortalidad ³⁰	94.985 (2011)	4.646 - 7715
Hospitalizaciones por Diabetes ³¹	20.372 (2011)	2.502(1.153-3.674)
Urgencias Respiratorias ³²	202.402(2013)	12.887 (2.795 – 22649)

3.1.4. Evidencia epidemiológica internacional

²¹ Pan et al Respir Med. 2010 Dec;104(12):1903-11

²² Dales et al J ThrombHaemost. 2010 Apr;8(4):669-7

²³ Dales et al Am J Epidemiol. 2009 Oct 15;170(8):1057-66

²⁴ Dales J et al ThrombHaemost. 2010 Apr;8(4):669-7

²⁵ Dugandzic Environ Health. 2006 Feb 17;5:3

²⁶ Gilboa et al Am J Epidemiol. 2005 Aug 1;162(3):238-52. Epub 2005 Jun 29.

²⁷ Szyszkowicz Int J Occup Med Environ Health. 2007;20(3):241-5

²⁸ Minsal Estudio de Carga de Enfermedad y Carga Atribuible 2007 <http://epi.minsal.cl/estudios-y-encuestas-poblacionales/estudios/>

²⁹ Minsal Encuesta Nacional de Salud 2006 <http://epi.minsal.cl/estudios-y-encuestas-poblacionales/estudios/>

³⁰ DEIS, registro mortalidad ,2011

³¹ DEIS, registro egresos hospitalarios, 2011

³² DEIS, registro atenciones de urgencia, 2013

Existe, desde hace más de dos décadas, una nutrida literatura referente a los efectos de la contaminación atmosférica en las personas y esta ha demostrado en forma consistente los daños a la salud que ella provoca.

Los estudios epidemiológicos, a diferencia de los toxicológicos, son principalmente observacionales, por lo que los investigadores no modifican las variables evaluadas y establecen sus conclusiones a partir de observaciones empíricas de la realidad.

La contaminación atmosférica, por su lado, es una situación compleja en la que habitualmente participan varios contaminantes, es muy poco frecuente que la contaminación existente en un lugar se deba a un solo contaminante, por lo que separar los efectos de cada uno de ellos es un desafío importante, que aún no se ha resuelto completamente. Requiere de esfuerzos analíticos y de modelación rigurosos que muchas veces no se han podido establecer en los estudios reportados.

Por lo tanto en esta revisión se ha podido evidenciar resultados no concluyentes para algunos gases, entre ellos el dióxido de azufre, no ocurre lo mismo con la contundencia de los efectos descritos para el material particulado respirable.

La revisión sistemática de las publicaciones científicas publicadas desde el año 2004 a la fecha, y que completó los criterios de inclusión, es decir evaluaban efectos sobre la salud del SO₂ indicó que del total de 143 publicaciones que estudiaban los efectos del contaminante en la salud humana en el 75% (106 publicaciones) se estableció una asociación estadísticamente significativa entre el contaminante y el efecto estudiado (Figura 123).



Figura 123. Porcentaje de resultados con asociación entre exposición a SO₂ y distintos efectos sobre la salud (Nº total de publicaciones: 43). Fuente: Elaboración propia a partir de revisión sistemática con buscador PubMed.

Otra evidencia observada de la revisión de la literatura recientemente publicada es que se ha ampliado el rango de efectos en la salud estudiados. Clásicamente la contaminación atmosférica había sido asociada a efectos respiratorios y cardiovasculares por medio del estudio de la mortalidad, las consultas y las hospitalizaciones. Las causas relacionadas con las hospitalizaciones son problemas respiratorios y cardiovasculares.

Sin embargo, de forma más reciente, se ha podido observar que los investigadores han dirigido su interés, además, a la búsqueda de otros efectos sobre la salud de la población como son los efectos sobre el parto (peso de nacimiento y parto prematuro), malformaciones congénitas, consumo de medicamentos, modificaciones genéticas entre otras entidades (Figura 124).

Analizando los efectos estudiado se observa también que un número de ellos presenta alto nivel de concordancia, a nivel de la significación estadística, de los resultados encontrados. Un número importante de los artículos presentan resultados en la misma dirección, es decir presencia de asociación u ausencia de ella.

Sobre el 80% de las publicaciones referidas a los efectos sobre el embarazo y parto, los accidentes vasculares encefálicos, el asma, otras morbilidades respiratorias y consultas generales coinciden en encontrar asociación entre distintos rangos de exposición y las personas (Figura 125).

En cambio los estudios sobre hospitalizaciones y malformaciones congénitas se dividen prácticamente 1:1 entre los que encuentran y no encuentran asociaciones estadísticas (Figura 125).

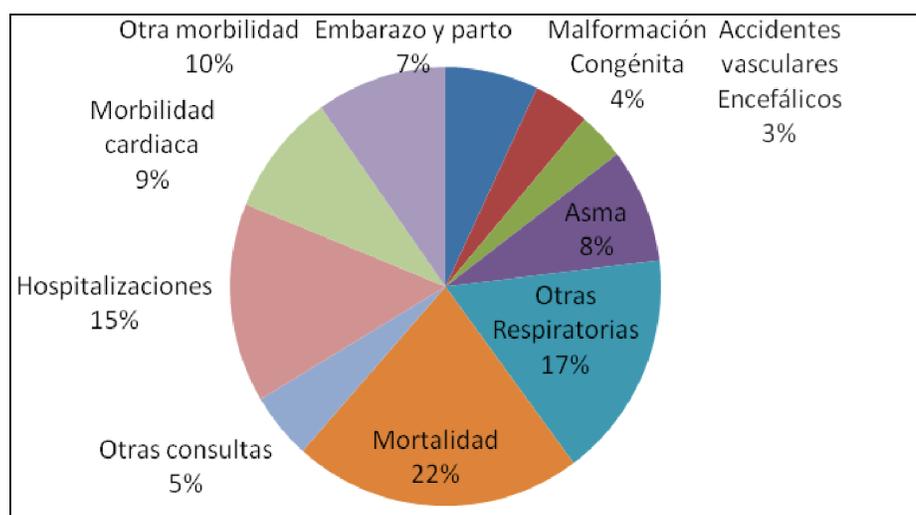


Figura 124. Tipo de efecto estudiado (Nº total de publicaciones: 143). Fuente: Elaboración propia a partir de revisión sistemática con buscador PubMed.

Las hospitalizaciones reportadas por los estudios se refieren a hospitalizaciones por causa respiratoria o cardiovascular.

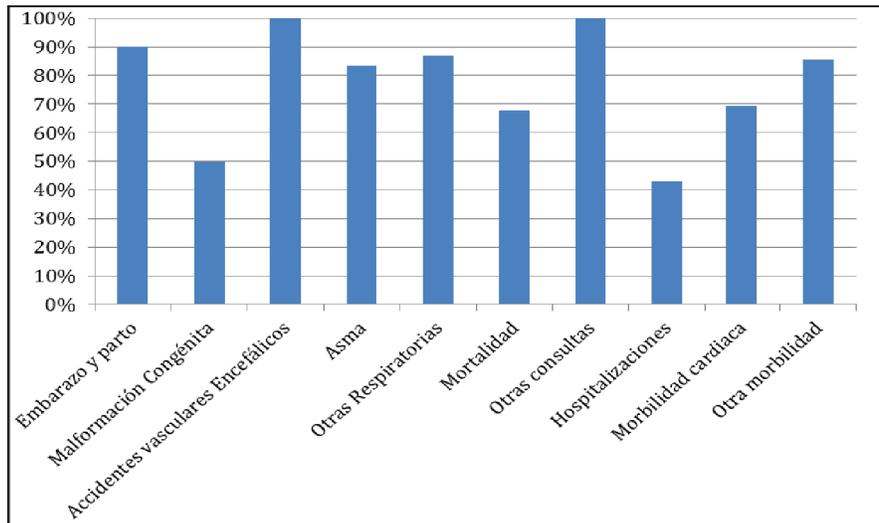


Figura 125. Resultados de la concordancia en la asociación entre exposición a SO₂ y distintos tipos de efectos (%). Fuente: Elaboración propia a partir de revisión sistemática con buscador PubMed.

Analizando solo el universo de los estudios que publican resultados significativos de los efectos de la exposición a SO₂, se puede observar que un número importante de ellos encontró efecto sobre la mortalidad, morbilidad por asma y otras afecciones respiratorias (Figura 126).

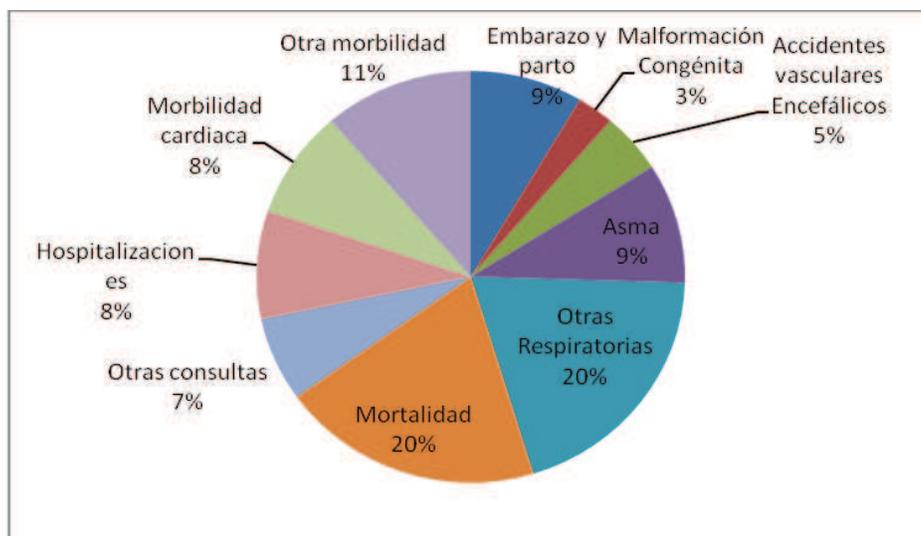


Figura 126. Tipo de efectos significativos reportados por 106 publicaciones (2004-2014). Fuente: elaboración propia a partir de revisión sistemática PubMed

El tipo de mortalidad estudiado se puede observar en la Figura 127.

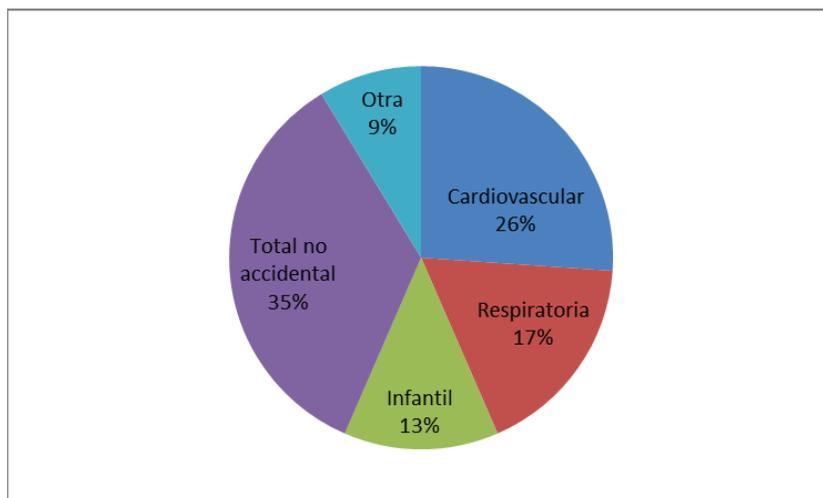


Figura 127. Mortalidad asociada positivamente a la exposición a SO_2 (N = 21 estudios). Fuente: elaboración propia a partir de revisión sistemática PubMed

Respecto de los resultados estadísticos encontrados y particularmente de las funciones dosis respuesta, también denominadas funciones de riesgo, reportadas, la Tabla 35 resume la información de las publicaciones que no encontraron efectos del SO_2 y la Tabla 36 las que sí lo hallaron.

En esta última se observa, y es lo esperable en relación a la contaminación atmosférica, que las distintas funciones de riesgo varían de publicación en publicación, sin embargo todas se encuentran en el rango de asociaciones débiles o de escasa magnitud. Sin embargo estas pequeñas asociaciones, generalmente bajo el umbral del 10%, al afectar a toda la población, pues nadie puede evitar exponerse al aire comunitario, implican un problema de salud pública no despreciable.

La magnitud del problema, es decir la cantidad de personas afectadas depende de dichas funciones, de la cantidad de personas expuestas (tamaño de las comunas) y de la intensidad de la exposición o concentración del contaminante en el aire, factores que determinan fuertemente la dosis de exposición y por lo tanto la magnitud de los efectos.

Evidencia sobre los efectos agudos y crónicos

La exposición a dióxido de azufre puede producir variados efectos sobre el organismo, dependiendo de las dosis y las personas expuestas. Los mecanismos fisio-patológicos involucrados se describieron en el apartado de evidencia toxicológica.

Desde un punto de vista epidemiológico, la evidencia científica muestra que se han observado efectos agudos y efectos crónicos tal como lo indica la Tabla 36, que lista desde síntomas, consultas, hospitalizaciones, muertes, eventos agudos (Infarto Agudo al Miocardio por ejemplo) a eventos crónicos como la alteración al desarrollo psicomotor.

Las revisiones sistemáticas siguen mostrando prominencia de los efectos agudos sobre los crónicos, y esto se debe al gran volumen de estudios realizados sobre los efectos agudos. La revisión sistemática incluyó seis meta-análisis se resumen en la Tabla 34 siguiente.

Sin embargo la evidencia actual sobre efectos crónicos en la salud cardiovascular, la salud infantil y la salud respiratoria de adultos permite afirmar que los efectos de exposiciones crónicas al dióxido de azufre también son relevantes para la salud pública (Tabla 34).

Respecto de la mortalidad, la gran mayoría de los estudios que sugieren que la exposición prolongada a contaminantes atmosférico también induce sobre la mortalidad por enfermedades crónicas provienen de estudios de cohorte realizados en Estados Unidos^{33 34 35}. Dichos se han tradicionalmente focalizado en los efectos del material

³³ Chen H, et al A Systematic review of the relation between long-term exposure to ambient air pollution and chronic disease. Rev Environ Health 2008;23:243-297.

³⁴ Dockery DW, Pope CA, 3rd, Xu X. An association between air pollution and mortality in six US cities. N Engl J Med. 1993;329:1753-1759.

particulado fino. El estudio de Carey analiza la exposición a los contaminantes criterios de una cohorte importante de ingleses, controla los factores de confusión de edad, sexo, tabaquismo, Índice de Masa Corporal y educación, encontrando efectos crónicos del SO₂ sobre enfermedad respiratoria y cardiovascular, no así sobre el cáncer pulmonar.

Tabla 34. Meta – análisis, efectos sobre la salud de la exposición a SO₂

Título, autor, año	Resultados entregados
Global association of air pollution and heart failure: a systematic review and meta-analysis, Shah, 2013	Este artículo estudia los efectos de la exposición aguda a contaminantes atmosféricos ((MP ₁₀ , MP _{2,5} , dióxido de azufre, óxidos de nitrógeno, monóxido de carbono y ozono) sobre la insuficiencia cardíaca (hospitalizaciones y mortalidad).
Ambient air pollution and risk of congenital anomalies: a systematic review and meta-analysis, Vrijheid, 2011	Entrega los resultados de la re- evaluación de 4 estudios sobre malformaciones congénitas y exposición a varios contaminantes atmosféricos ((MP ₁₀ , dióxido de azufre, óxidos de nitrógeno, monóxido de carbono y ozono). Encontraron evidencia de asociación para los óxidos de nitrógeno y el dióxido de azufre, solamente.
Drug consumption and air pollution: an overview, Menichini, 2010	El artículo analiza los resultados de 31 publicaciones sobre los efectos de exposiciones agudas en el consumo de medicamentos de pacientes asmáticos y respiratorios.
Air pollution, aeroallergens, and emergency room visits for acute respiratory diseases and gastroenteric disorders among young children in six Italian cities, Orazzo, 2009	Este artículo estudia exposiciones y efectos agudos. Se refiere a la asociación entre las consultas de niños a servicios de emergencia por causas respiratorias y digestivas en seis ciudades italianas. Evalúa el efecto de varios contaminantes (MP ₁₀ , dióxido de azufre, óxidos de nitrógeno, monóxido de carbono y ozono). Encontrando efecto para la presencia de sibilancias.
Chronic exposure to outdoor air pollution and lung function in adults, Forbes, 2009	Evalúa en qué medida la exposición crónica a contaminantes ambientales (MP ₁₀ , dióxido de azufre, óxidos de nitrógeno y ozono) produce efecto sobre la función pulmonar. Se analizaron los resultados de 4 encuestas poblacionales (1995,1996, 1997 y 2001).
Exposure-response functions for health effects of ambient air pollution applicable for China -- a meta-analysis, Aunan, 2004	Este artículo propone funciones dosis/respuesta sobre la base de estudios epidemiológicos realizados en China. Deriva funciones para efectos agudos (hospitalizaciones respiratorias y cardiovasculares; y muertes totales, respiratorias y cardiovasculares) tanto para SO ₂ , como material particulado. Deriva también una función para efectos crónicos, solamente para el material particulado.

³⁵ Pope CA, 3rd, Burnett RT, Thurston GD. Cardiovascular mortality and long-term exposure to particulate air pollution: epidemiological evidence of general pathophysiological pathways of disease. *Circulation* 2004;109:71–77

Tabla 35. Publicaciones sin hallazgo de efectos por SO₂, por tipo de efecto estudiado

Autores	Revista, fecha publicación	Tipo de efecto estudiado
Altuğ H, Gaga EO, Döğeroğlu T, Brunekreef B, Hoek G, Van Doorn W	Sci Total Environ. 2014 May 1;479-480:201-9.	Efectos respiratorios en escolares
Park M, Luo S, Kwon J, Stock TH, Delclos G, Kim H, Yun-Chul H.	Air Qual Atmos Health. 2013 Sep 1;6(3)	Hospitalizaciones por Asma
Altuğ H, Gaga EO, Döğeroğlu T, Ozden O, Ornektekin S, Brunekreef B, Meliefste K, Hoek G, Van Doorn W.	Environ SciPollut Res Int. 2013 Sep;20(9):6455-67	Función pulmonar, asma, rinitis en escolares
Milojevic A, et al	Heart. 2014 Jul 15;100(14):1093-8.	Infarto Agudo al Miocardio
Liu MM, et al	J Epidemiol. 2013;23(4):280-7	Salud respiratoria de escolares (sibilancias – asma)
Lee PC, Talbott EO, Roberts JM, Catov JM, Bilonick RA, Stone RA, Sharma RK, Ritz B.	Environ Res. 2012 Aug;117:46-53	Hipertensión en el embarazo
Kim JH, Hong YC.	Environ Health Perspect. 2012 Oct;120(10)	Polimorfismo y resistencia a la insulina
Dong GH, et al	Respiration. 2012;84(5):360-8	Mortalidad respiratoria
Zhang P, et al	PLoS One. 2011;6(6):e20827	Mortalidad cardiovascular
Rajarithnam U, et al	Res Rep Health Eff Inst. 2011 Mar;(157):47-74	Mortalidad
Namdeo A, Tiwary A, Farrow E.	Environ Int. 2011 Jul;37(5):829-37	Hospitalizaciones
Dadvand P, Rankin J, Rushton S, Pless-Mulloli T.	Environ Res. 2011 Apr;111(3):435-4	Malformaciones Congénitas Cardiacas
Dadvand P, Rankin J, Rushton S, Pless-Mulloli T.	Am J Epidemiol. 2011 Jan 15;173(2):171-82	Malformaciones Congénitas Cardiacas
Chen R, Pan G, Kan H, Tan J, Song W, Wu Z, Xu X, Xu Q, Jiang C, Chen B.	Sci Total Environ. 2010 Nov 15;408(24):6086-91	Mortalidad cardiovascular
Hsieh YL, Yang YH, Wu TN, Yang CY.	J Toxicol Environ Health A. 2010;73(11):757-65	Hospitalizaciones por Infarto Agudo al Miocardio

Autores	Revista, fecha publicación	Tipo de efecto estudiado
Anderson HR, Armstrong B, Hajat S, Harrison R, Monk V, Poloniecki J, Timmis A, Wilkinson P.	Epidemiology. 2010 May;21(3):405-13	Implante de desfibrilador cardiaco
Hwang BF, Lee YL.	Chest. 2010 Oct;138(4):956-64	Prevalencia de síntomas de bronquitis
Baja ES, Schwartz JD, Wellenius GA, Coull BA, Zanobetti A, Vokonas PS, Suh HH.	Environ Health Perspect. 2010 Jun;118(6):840-6	Alteración Intervalo Q-T*
Marshall EG, Harris G, Wartenberg D.	Birth Defects Res A Clin Mol Teratol. 2010 Apr;88(4):205-15.	Labio leporino
Cheng MF, Tsai SS, Yang CY.	J Toxicol Environ Health A. 2009;72(19):1135-40	Hospitalizaciones por Infarto Agudo al Miocardio
Neupane B, Jerrett M, Burnett RT, Marrie T, Arain A, Loeb M.	Am J Respir Crit Care Med. 2010 Jan 1;181(1):47-53	Hospitalizaciones por neumonía adulto mayor
Brunekreef B, Beelen R, Hoek G, Schouten L, Bausch-Goldbohm S, Fischer P, Armstrong B, Hughes E, Jerrett M, van den Brandt P.	Res Rep Health Eff Inst. 2009 Mar;(139):5-71	Mortalidad cardiovascular y respiratoria, exposición prolongada
Stieb DM, Szyszkowicz M, Rowe BH, Leech JA.	Environ Health. 2009 Jun 10;8:25	Urgencias respiratorias y cardiacas
Milutinović S, Nikić D, Stosić L, Stanković A, Bogdanović D.	Cent Eur J Public Health. 2009 Mar;17(1):8-13.	Emergencias respiratorias
Berglind N et al	Epidemiology. 2009 Jan;20(1):110-8	Mortalidad sobrevivientes de IAM**
Wong CM, et al	Environ Health Perspect. 2008 Sep;116(9):1189-94	Mortalidad
He Q, Wu SL, Xu F, Duan JJ, Nie SF, Cao YG.	Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi. 2007 Dec28(12):1175-8.	Cáncer
Beelen R, et al	Environ Health Perspect. 2008 Feb;116(2):196-202	Mortalidad
Woodruff TJ, Darrow LA, Parker JD.	Environ Health Perspect. 2008 Jan;116(1):110-5	Mortalidad Infantil post neonatal
Metzger KB, Klein M, Flanders WD, Peel JL, Mulholland JA, Langberg JJ, Tolbert PE.	Epidemiology. 2007 Sep;18(5):585-92.	Arritmias cardiacas
Qian Z, He Q, Lin HM, Kong L, Liao D, Yang N, Bentley CM, Xu S.	J Air Waste Manag Assoc. 2007 Jul;57(7):785-93.	Mortalidad

Autores	Revista, fecha publicación	Tipo de efecto estudiado
Lee IM, Tsai SS, Ho CK, Chiu HF, Yang CY.	Inhal Toxicol. 2007 Aug;19(10):899-904.	Hospitalizaciones por Insuficiencia Cardíaca Congestiva
Yang CY1, Chen CJ.	Toxicol Environ Health A. 2007 Jul;70(14):1214-9.	Hospitalizaciones por EPOC***
Jalaludin B, Mannes T, Morgan G, Lincoln D, Sheppard V, Corbett S.	Environ Health. 2007 Jun 7;6:16.	Edad gestacional
Yang CY, Chen CC, Chen CY, Kuo HW.	J Toxicol Environ Health A. 2007 Jan 15;70(2):111-7	Hospitalizaciones por asma
Lee IM, Tsai SS, Chang CC, Ho CK, Yang CY.	Inhal Toxicol. 2007 May;19(5):393-8.	Hospitalizaciones por EPOC
Liu S, Krewski D, Shi Y, Chen Y, Burnett RT.	J Expo Sci Environ Epidemiol. 2007 Aug;17(5):426-32. Epub 2006 May 31	Crecimiento fetal
Tsai SS1, Cheng MH, Chiu HF, Wu TN, Yang CY.	Inhal Toxicol. 2006 Jul;18(8):549-54.	Hospitalizaciones por asma
Rosenlund M, Berglund N, Pershagen G, Hallqvist J, Jonson T, Bellander T.	Epidemiology. 2006 Jul;17(4):383-90	Infarto al Miocardio y exposición largo plazo
Lagorio S, Forastiere F, Pistelli R, Iavarone I, Michelozzi P, Fano V, Marconi A, Ziemacki G, Ostro BD.	Environ Health. 2006 May 5;5:11	Función pulmonar en personas susceptible
Chan CC, Chuang KJ, Chien LC, Chen WJ, Chang WT.	Eur Heart J. 2006 May;27(10):1238-44. Epub 2006 Mar 14.	Hospitalizaciones por Accidente Vascular Encefálico
Tsai SS1, Chen CC, Hsieh HJ, Chang CC, Yang CY.	Inhal Toxicol. 2006 Mar;18(3):185-9.	Mortalidad post-neonatal
Hosseinpour AR, Forouzanfar MH, Yunesian M, Asghari F, Naieni KH, Farhood D.	Environ Res. 2005 Sep;99(1):126-31.	Hospitalizaciones por Angina
Schwartz J, et al	Thorax. 2005 Jun;60(6):455-61	Arritmia
Kan HD, Chen BH, Fu CW, Yu SZ, Mu LN.	Biomed Environ Sci. 2005 Feb;18(1):1-4.	Mortalidad por SARS****

*Intervalo Q-T: Es una representación gráfica del funcionamiento cardíaco al Electrocardiograma.

**IAM : Infarto Agudo al Miocardio

***EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

****SARS: Síndrome Respiratorio Agudo Severo debido a coronavirus

Tabla 36. publicaciones que reportan efectos del SO₂

Autores	Revista, fecha publicación	Tipo de efecto estudiado	Función dosis/respuesta para SO₂
<u>Yang WS, Wang X, Deng Q, Fan WY, Wang WY.</u>	<u>Int J Cardiol.</u> 2014 May 17. pii: S0167-5273(14)01027-4	Accidente Vascular Encefálico y mortalidad	RR: 1.53% (0.66-2.41) por 10 ppb de SO ₂
<u>Shah AS, et al</u>	<u>Lancet.</u> 2013 Sep 21;382(9897):1039-48	Insuficiencia Cardíaca	por 10 ppb de SO ₂ 2.36% (1.35-3.38)
<u>Männistö T, Mendola P, Liu D, Leishear K, Sherman S, Laughon SK.</u>	<u>Am J Hypertens.</u> 2014 May 2.	Hipertensión al parto	OR: 0.3% por 1ppb de SO ₂
Wiwatanadate P	J Environ Health. 2014 Jan-Feb;76(6):76-84	Síntomas ojos, piel.	OR: 1.205 a 2.948
Zhou N, et al	Environ Pollut. 2014 Apr;187:145-52.	Calidad del semen	Asociación inversa con morfología normal de los espermios
Nardocci AC, Freitas CU, Ponce de Leon AC, Junger WL, GouveiaNda C	Cad SaudePublica. 2013 Sep;29(9):1867-76	Hospitalizaciones cardiovasculares adultos >39 años	3.51% (1.24; 5.83)
<u>Vanos JK, Cakmak S, Bristow C, Brion V, Tremblay N, Martin SL, Sheridan SS</u>	<u>Environ Res.</u> 2013 Oct;126:66-75	Mortalidad, adulto mayor (64 a 85 años)	RR: 1.5%
<u>Liu L, et al</u>	<u>Int J Hyg Environ Health.</u> 2014	Pulso cardíaco	0.26 bpm* (0.01, 0.51)
<u>Qian Y, Zhu M, Cai B, Yang Q, Kan H, Song G, Jin W, Han M, Wang C</u>	<u>J Epidemiol Community Health.</u> 2013 Aug; 67(8):635-40.	Mortalidad por Accidente Vascular Encefálico	% aumento mortalidad con 10 µg/m ³ de SO ₂ . Lag ₀ 0.43(0.07-0.79) Lag ₁ 0.58(0.23-0.92) Lag ₂ 0.74(0.41-1.07) Lag ₃ 0.52(0.18-0.85)

Autores	Revista, fecha publicación	Tipo de efecto estudiado	Función dosis/respuesta para SO₂
Carey IM, Atkinson RW, Kent AJ, van Staa T, Cook DG, Anderson HR.	Am J Respir Crit Care Med. 2013 Jun 1;187(11):1226-33.	Mortalidad todas las causas Mortalidad Respiratoria Mortalidad Cáncer pulmonar Mortalidad Cardiovascular	HR 1.03(1.01-1.05) HR 1.07(1.04-1.10) HR 1.03(0.99-1.11) HR 1.03(1.01-1.05)
<u>Orazzo F</u> , et al	<u>Environ Health Perspect.</u> 2009 Nov;117(11):1780-5	Consultas Emergencias Respiratorias	Aumento de 8 µg/m ³ de SO ₂ 3.4% (1.5-5.3)
<u>Forbes L</u> , et al	<u>Thorax.</u> 2009 Aug;64(8):657-63	Disminución del VEF1	10 µg/m ³ aumento SO ₂ 0,7% de disminución
Nieminen P et al	Int J Circumpolar Health. 2013;72	Tos y expectoración	OR 2.16, 95% CI 1.07-4.35
Chen R, Zhang Y, Yang C, Zhao Z, Xu X, Kan H.	Stroke. 2013 Apr;44(4):954-60	Mortalidad por accidente vascular encefálico	% aumento en Lag ₂ con 10 µg/m ³ de SO ₂ 0.88% (0.54-1.22)
Ching-Chun Lin, et al	Int. J. Environ. Res. Public Health 2014, 11, 6827-6841	Desarrollo psicomotor en lactantes	La exposición a bajos niveles de SO ₂ antes del nacimiento y hasta 18 meses después podrían provocar disminución en el desarrollo psicomotor.
YumingGuo, et al	<u>Sci Rep.</u> 2014 Jul 1;4:5509	Mortalidad no accidental	Aumento de 1 ppb SO ₂ 0.34% (0.17 - 0.50%)
Chau-Ren Jung, Yu-Ting Lin, and Bing-Fang Hwang	<u>PLoSOne.</u> 2013 Sep 25;8(9)	Autismo	HR por 1 ppb de SO ₂ 17% (1.09–1.27)
<u>Dong GH</u> , et al	<u>Hypertension.</u> 2013 Mar;61(3):578-84	Hipertensión (solo en hombres)	OR por 20 µ/m ³ de SO ₂ 1.19 (1.05–1.34)
<u>Kara E</u> , et al	<u>Environ Sci Pollut Res Int.</u> 2013 Jun;20(6):4225-34	Asma (hombres de 45 a 64 años)	Se demostró correlación positiva
<u>Wang M</u> , et al	<u>WeiShengYanJiu.</u> 2012 Sep;41(5):771-5	Hospitalizaciones por enfermedad respiratoria	1.048 (95% CI 1.031-1.065)
<u>Geer LA</u> , <u>Weedon J</u> , <u>Bell ML</u> .	<u>J Air Waste Manag Assoc.</u> 2012 Nov;62(11):1285-95	Reducción peso nacimiento	IQR de SO ₂ 4.99-g (1.87-8.11)
<u>Le TG</u> , <u>Ng L</u> , <u>Mehta S</u> , <u>Do VD</u> , <u>Thach TQ</u> , <u>Vu XD</u> , <u>Nguyen DT</u> , <u>Cohen A</u> .	<u>Res Rep Health Eff Inst.</u> 2012 Jun;(169):5-72	Hospitalizaciones por Infección Respiratoria Baja en niños	5.85% (0.44-11.55)
<u>Chen R</u> , et al	<u>Environ Res.</u> 2012 Oct;118:101-6	Mortalidad diaria	10 µg/m ³ promedio de 2 días de SO ₂ 0.75% (0.47 to 1.02)

Autores	Revista, fecha publicación	Tipo de efecto estudiado	Función dosis/respuesta para SO₂
<u>Nascimento LF</u> , et al	<u>CadSaudePublica</u> , 2012 Jul;28(7):1319-24	Accidente Vascular Encefálico, hospitalizaciones	Lag 0 : 1.029 (1.000-1.060)
<u>Dales RE</u> , <u>Cakmak S</u> , <u>Vidal CB</u> , <u>Rubio MA</u> .	<u>EnvironInt</u> , 2012 Oct 1;46:1-5	Diabetes descompensada, Santiago de Chile	(IQR=5.88 ppb) RR 1.14 (1.06, 1.22)
<u>Huang XL</u> , <u>Dai LZ</u> , <u>Lu P</u> , <u>Shang Y</u> , <u>Li Y</u> , <u>Tao YB</u> , <u>Huang W</u> .	<u>Zhonghua Liu Xing Bing XueZaZhi</u> , 2012 Feb;33(2):210-4	Mortalidad	10 µg/m ³ de SO ₂ 1.09% (0.91 - 1.27)
<u>Deger L</u> , et al	<u>Can Respir J</u> , 2012 Mar-Apr;19(2):97-102	Asma, en niños	PR 1.14 (0.94 to 1.39)
<u>Sousa SI</u> , et al	<u>EnvironInt</u> , 2012 Aug;43:1-5	Atenciones de urgencia, mayores de 65 años	2% por 10 µg m ⁻³ en SO
<u>Turin TC</u> , et al	<u>Neuroepidemiology</u> , 2012;38(2):84-92	Accidente Vascular Encefálico Hemorrágico	Se encontró asociación
<u>Chang YK</u> , et al	<u>Chemosphere</u> , 2012 Mar;87(1):26-30	Función Pulmonar: FVC FEV ₁	1 ppb de SO ₂ 12.9 mL (-20.7, -5.09 mL) 11.7 mL (-19.3, -4.16 mL),
<u>Yeh KW</u> , <u>Chang CJ</u> , <u>Huang JL</u> .	<u>Asian Pac J Allergy Immunol</u> , 2011 Mar;29(1):34-41	Asma en niños	Se encontró asociación
<u>Wiwatanadate P</u> , <u>Liwsrisakun C</u> .	<u>Int J Hyg Environ Health</u> , 2011 Jun;214(3):251-7	Síntomas en asmáticos	Coefficiente de correlación 0.47 (0.00-0.94)
Tramuto F, et al	<u>Environ Health</u> , 2011 Apr 13;10:31	Atenciones de urgencia por morbilidad respiratoria	OR = 1.068, 95% CI: 1.014 - 1.126
<u>Hwang BF</u> , <u>Lee YL</u> , <u>Jaakkola JJ</u> .	<u>Environ Health Perspect</u> , 2011 Sep;119(9):1345-9	Abortos	OR = 1.02 (1.00-1.04)
Kan H, et al	<u>Res Rep Health Eff Inst</u> , 2010 Nov;(154):17-78.	Mortalidad	0.95% (95% CI, 0.62-1.28)
Zhao , <u>Liang Z</u> , <u>Tao S</u> , <u>Zhu J</u> , <u>Du Y</u> .	<u>Environ Health</u> , 2011 Jan 10;10:2	Parto Prematuro	RR: 1.0388 (1.0096-1.0681)
<u>Zhang YS</u> , <u>Zhou MG</u> , <u>Jia YP</u> , <u>Hu YS</u> , <u>Zhang JL</u> , <u>Jiang GH</u> , <u>Pan XC</u> .	<u>Zhonghua Liu Xing Bing XueZaZhi</u> , 2010 Oct;31(10):1158-62	Mortalidad no accidental Mortalidad cardiovascular	Por 10 µg/m ³ de SO ₂ 0.56% (0.23% - 0.89%) 0.49% (0.06% - 0.93%)
<u>Darrow LA</u> , <u>Klein M</u> , <u>Strickland MJ</u> , <u>Mulholland JA</u> , <u>Tolbert PE</u> .	<u>Environ Health Perspect</u> , 2011 May;119(5):731-7	Peso de nacimiento	-3.9 g** (-7.5 to -0.4)
<u>Vrijheid M</u> , <u>Martinez D</u> , <u>Manzanares S</u> , <u>Dadvand P</u> , <u>Schembari A</u> , <u>Rankin J</u> , <u>Nieuwenhuijsen M</u> .	<u>Environ Health Perspect</u> , 2011 May;119(5):598-606	Tetralogía de Fallot Defecto de tabique auricular	1 ppb SO ₂ = 1.07(1.01-1.13) 1 ppb SO ₂ = 1.03(1.01-1.05)

Autores	Revista, fecha publicación	Tipo de efecto estudiado	Función dosis/respuesta para SO₂
Linares B, Guizar JM, Amador N, Garcia A, Miranda V, Perez JR, Chapela R.	BMC PulmMed. 2010 Nov 24;10:62	Infecciones Respiratorias Agudas	1.0521 (1.0254,1.0794)
Menichini F, Mudu P.	Pha.I Drug Saf. 2010 Dec;19(12):1300-15	Consumo de medicamentos	RR=1.005 (1.001-1.010) lag 9
Guo Y, Tong S, Li S, Barnett AG, Yu W, Zhang Y, Pan X.	Environ Health. 2010 Oct 5;9:5	Consultas por Hipertension	OR: 1.025 (0.987-1.065)
Pan G, Zhang S, Feng Y, Takahashi K, Kagawa J, Yu L, Wang P, Liu M, Liu Q, Hou S, Pan B, Li J.	Respir Med. 2010 Dec;104(12):1903-11	Tos persistente Flema persistente Asma	1.24(1.13-1.36) 1.21(1.06- 1.38) 1.52(1.21- 1.92)
Kaplan GG, et al	Am J Gastroenterol. 2010 Nov;105(11):2412-9	Colitis Ulcerosa, menores de 25 años	OR=2.00(1.08-3.72)
He QQ, Wong TW, Du L, Jiang ZQ, Gao Y, Qiu H, Liu WJ, Wu JG, Wong A, Yu TS.	RespirMed. 2010 Oct;104(10):1512-20	Función respiratoria en niños	Se encontró asociación
Ye Y, Li XY, Chen K, Liu QM, Xiang HQ.	Zhonghua Liu Xing Bing XueZaZhi. 2009 Aug;30(8):816-9	Accidente Vascular Hemorrágico	10 µg/m ³ de SO ₂ OR: 1.119 (1.019 - 1.229)
López-Villarrubia E, Ballester F, Iñiguez C, Peral N.	EnvironHealth. 2010 Feb 12;9:8	Mortalidad diaria	10 µg/m ³ de SO ₂ 2.0% (0.17 - 3.84)
Bentayeb M, Helmer C, Raheison C, Dartigues JF, Tessier JF, Annesi-Maesano I.	Respir Med. 2010 Jun;104(6):880-8.	Adultos mayores, síntomas respiratorios Tos Flema	Concentraciones anuales de 23.1 [19; 51]µg/m ³ de SO ₂ OR: 1.55 (1.16-2.08) OR: 1.45 (1.04-2.01)
Clark NA, Demers PA, Karr CJ, Koehoorn M, Lencar C, Tamburic L, Brauer M.	Environ Health Perspect. 2010 Feb;118(2):284-90	Asma Exposición intra – uterina Exposición primer año de vida	1 µg/m ³ SO ₂ OR: 1.03 (1.02–1.05) OR: 1.03 (1.02–1.05)
Kan H, Wong CM, Vichit-Vadakan N, Qian Z; PAPA Project Teams.	Environ Res. 2010 Apr;110(3):258-64	Mortalidad Total Mortalidad Cardiovascular Mortalidad Respiratoria	10 µg/m ³ de promedio móvil de 2días 1.00% (0.75-1.24) 1.09% (0.71-1.47) 1.47% (0.85-2.08)
Dales RE, Cakmak S, Vidal CB.	J ThrombHaemost. 2010 Apr;8(4):669-7	Hospitalizaciones por Enfermedad Tromboembólica, Chile	Para 5.85 p.p.b. de SO ₂ 1.08 (1.03, 1.12)

Autores	Revista, fecha publicación	Tipo de efecto estudiado	Función dosis/respuesta para SO₂
Pénard-Morand C, Raheison C, Charpin D, Kopferschmitt C, Lavaud F, Caillaud D, Annesi-Maesano I.	EurRespir J. 2010 Jul;36(1):33-40	Niños urbanos Asma inducida por ejercicio Asma en el último año Asma crónica	Para 5µg/m ³ de SO ₂ OR: 1,27(1.11-1.53) OR: 1.29(1.03-1.71) OR: 1.26(1.11-1.42)
Wiwatanadate P, Trakultivakorn M.	InhalToxicol. 2010 Mar;22(4):301-8	Flujo espiratorio en niños asmáticos	-2.12 (-3.22 to -0.28)
Orazzo F, et al	Environ Health Perspect. 2009 Nov;117(11):1780-5	Sibilancias en niños	Par 8.0-microg/m ³ de SO ₂ 3.4% (1.5-5.3)
Szyszkowicz M, Kaplan GG, Grafstein E, Rowe BH.	Int J Occup Med Environ Health. 2009;22(3):235-42	Consultas urgencia por Migraña y Cefalea	Para 4.6 ppb de SO ₂ 4.0% (0.8-7.3)
Kaplan GG, et al	CMAJ. 2009 Oct 27;181(9):591-7	Apendicitis	OR 1.30(1.03-1.63)
Dales RE, Cakmak S, Vidal CB.	Am J Epidemiol. 2009 Oct 15;170(8):1057-66	Hospitalizaciones por cefalea en Chile	6.20-ppb de SO ₂ 1.10 (1.04, 1.17)
Szyszkowicz M, Stieb DM, Rowe BH.	Am J Emerg Med. 2009 May;27(4):391-6	Consultas por migraña	2.3-ppb de SO ₂ 2.5% (0.3-4.6)
Arbex MA, de Souza Conceição GM, Cendon SP, Arbex FF, Lopes AC, Moysés EP, Santiago SL, Saldiva PH, Pereira LA, Braga AL.	J Epidemiol Community Health. 2009 Oct;63(10):777-83	Consultas urgencias respiratorias	Para7.8 µg/m ³ de SO ₂ 16%
Wang XY, Hu W, Tong S.	Geospat Health. 2009 May;3(2):257-63	Mortalidad Cardio Respiratoria	1 ppb promedio anual de SO ₂ 4.7% (0.7-8.9)
Liu L, Poon R, Chen L, Frescura AM, Montuschi P, Ciabattini G, Wheeler A, Dales R.	Environ Health Perspect. 2009 Apr;117(4):668-74	Disminución VEF ₂₅₋₇₅ Stress oxidativo	5.4 ppb de SO ₂ -3.1% (-5.8 to -0.3) 36.2% 15.7 to 57.2)
Leitte AM, Petrescu C, Franck U, Richter M, Suciú O, Ionovici R, Herbarth O, Schlink U.	Sci Total Environ. 2009 Jun 15;407(13):4004-1	Salud Respiratoria	10 µg/m ³ SO ₂ 6% (7%-25%)
Szyszkowicz M, Rowe BH, Kaplan GG.	Int J Occup Med Environ Health. 2009;22(1):7-12	Migraña	16.8% (1.2-34.8) para promedio de 4días (de concentraciones media) de SO ₂ , (IQR) aumento de 1.9 ppb
Moon JS, Kim YS, Kim JH, Son BS, Kim DS, Yang W.	Int J Environ Health Res. 2009 Feb;19(1):31-48	Síntomas respiratorios en escolares	Correlación positiva con síntomas respiratorios altos
Son JY1, Cho YS, Lee JT.	Arch Environ Occup Health. 2008 Fall;63(3):108-13	Mortalidad Infantil Post Neonatal	1.029 (0.833-1.271)
Hu W, Mengersen K, McMichael A, Tong S.	Int J Biometeorol. 2008 Sep;52(7):689-96	Mortalidad	Se encontró asociación positiva
Laurent O, et al	Am J Epidemiol. 2008 Jul 1;168(1):58-65	Crisis de asma	OR = 1.056(0.979- 1.139)

Autores	Revista, fecha publicación	Tipo de efecto estudiado	Función dosis/respuesta para SO₂
Ion-Nedelcu N, Nițescu M, Caian M, Bacruban R, Ceașu E.	Bacteriol Viruso Parazito Epidemiol. 2008 Apr-Jun;53(2):117-20	Consultas por IRA bajas	Correlación positiva
Hansen CA, Barnett AG, Pritchard G.	Environ Health Perspect. 2008 Mar;116(3):362-9	Circunferencia abdominal a la ecografía	SO ₂ durante día 61-90 -1.67 mm; (-2.94 to -0.40)
Min KB, Min JY, Cho SI, Paek D.	InhalToxicol. 2008 Feb;20(4):435-44	Signos cardiacos	Se encontró asociación
Szyszkowicz M.	Headache. 2008 Jul;48(7):1076-81	Cefalea	4.2% (0.2, 6.4) y 4.9% (1.2, 8.8) para lag 1y 2 SO ₂ un aumento en IQR, (IQR = 3.9 ppb)
Min JY, Min KB, Cho SI, Paek D.	J Toxicol Environ Health A. 2008;71(5):301-3	Función pulmonar, fumadores	Efecto combinado
Szyszkowicz M	Int J Occup Med Environ Health. 2007;20(3):241-5	Consultas Urgencia por Depresión	4.5% (0.1, 9.1) para SO ₂ solo en mujeres durante la estación cálida
Migliaretti G, Dalmaso P, Gregori D.	Int J Environ Health Res. 2007 Oct;17(5):369-79.	Consultas de urgencia respiratorias	10 µg/m ³ de SO ₂ 2.20% (1.70 - 2.60)
Shima M	J Epidemiol. 2007 Sep;17(5):169-76.	Aumento en Proteina C Reactiva, en niños	OR =1.45 (1.04-2.03)
Elliott P, Shaddick G, Wakefield JC, de Hoogh C, Briggs DJ.	Thorax. 2007 Dec;62(12):1088-94. Epub 2007 Jul 31.	Mortalidad respiratoria	por 10 ppb SO ₂ 13.2% (11.5-14.9) (1982-98) 21.7(2.9 - 38.5) (1994-98)
Hajat S, Armstrong B, Wilkinson P, Busby A, Dolk H.	J Epidemiol Community Health. 2007 Aug;61(8):719-22	Mortalidad infantil	10 µg/m ³ de aumento RR: 1.02 (1.01 - 1.04)
Cakmak S, Dales RE, Vidal CB.	Environ Health Perspect. 2007 Apr;115(4):524-7	Mortalidad no accidental, Chile <65 años >85 años	14.08 ppb SO ₂ 4.77% 7.92%
Choi JH, Xu QS, Park SY, Kim JH, Hwang SS, Lee KH, Lee HJ, Hong YC.	J Epidemiol Community Health. 2007 Apr;61(4):314-8.	Presión arterial	Se detecta asociación
Dales RE1, Cakmak S, Doiron MS.	Environ Health Perspect. 2006 Nov;11(11):1751-4.	Hospitalizaciones neonatales Modelo a un contaminante Modelo multicontaminante Modelo con sólo días con mediciones de MP	SO ₂ (ppb) 3.8 2.06% (1.04 to 3.08) * 1.66% (0.63 to 2.69) 1.41% (0.35 to 2.47)
Yang CY, Hsieh HJ, Tsai SS, Wu TN, Chiu HF.	J Toxicol Environ Health A. 2006 Nov;69(22):2033-40.	Mortalidad Postneonatal	4.1%
Rich DQ, Kim MH, Turner JR, Mittleman MA, Schwartz J, Catalano PJ, Dockery DW.	Occup Environ Med. 2006 Sep;63(9):591-6. Epub 2006 May 12	Arritmias ventricular	5 ppb de SO ₂ 24%, (7% to 44%)

Autores	Revista, fecha publicación	Tipo de efecto estudiado	Función dosis/respuesta para SO₂
Ballester F, et al	J Epidemiol Community Health. 2006 Apr;60(4):328-36	Hospitalizaciones cardiovasculares Todas las cardiovasculares Corazón	Para a 10 mg/m ³ SO ₂ 1.33%(0.21- 2.46) 1.72%(0.50 2.95)
Low RB, Bielory L, Qureshi AI, Dunn V, Stuhlmiller DF, Dickey DA.	Stroke. 2006 Apr;37(4):951-7	Hospitalizaciones por Accidente Vascular Encefálico	P=0.0471
Dugandzic R, Dodds L, Stieb D, Smith-Doiron M.	Environ Health. 2006 Feb 17;5:3	Bajo peso de nacimiento	RR: 1.36 (1.04 - 1.78)
Lee BE, Ha EH, Park HS, Kim H, Lee HJ, Lee YK, Lee SJ, Hong YC.	Prev Med Public Health. 2005 Nov;38(4):465-72.	Síntomas respiratorios en escolares	OR:1.12 (1.01-1.25)
Pénard-Morand C1, Charpin D, Raheison C, Kopferschmitt C, Caillaud D, Lavaud F, Annesi-Maesano I.	ClinExp Allergy. 2005 Oct;35(10):1279-87.	Salud respiratoria en escolares	aumento de 5 µg/m ³ de SO ₂ ORa 1.39 (1.15-1.66)
Ruidavets JB, Cassadou S, Cournot M, Bataille V, Meybeck M, Ferrières J.	J Epidemiol Community Health. 2005 Aug;59(8):685-93.	Taquicardia	OR 1.16 (0.94 to 1.44) in Q5 compared with Q1, p for trend = 0.05
Gilboa SM, Mendola P, Olshan AF, Langlois PH, Savitz DA, Loomis D, Herring AH, Fixler DE.	Am J Epidemiol. 2005 Aug 1;162(3):238-52. Epub 2005 Jun 29.	Malformaciones congénitas: Defectos Septales	OR = 2.16(1.51- 3.09)
Sagiv SK, Mendola P, Loomis D, Herring AH, Neas LM, Savitz DA, Poole C	Environ Health Perspect. 2005 May;113(5):602-6	Parto Prematuro	Para 15 ppb de SO ₂ OR: 1.15(1.00-1.32)
Kan HD, Chen BH, Fu CW, Yu SZ, Mu LN.	Biomed Environ Sci. 2005 Feb;18(1):1-4.	Mortalidad por SARS	10 µg/m ³ de SO ₂ RR:0.74 (0.48-1.13) No significativo
Luginaah IN, Fung KY, Gorey KM, Webster G, Wills C.	Environ Health Perspect. 2005 Mar;113(3):290-6	Hospitalizaciones respiratorias, en mujeres 0-14 años	19.95 ppb de SO ₂ RR 1.11(1.01-1.22)
Fung KY1, Luginaah I, Gorey KM, Webster G.	Can J Public Health. 2005 Jan-Feb;96(1):29-33	Hospitalizaciones cardiovasculares	2.6% for current day sulphur dioxide level (0.5-6.4), 4.0% for 2-day mean level (0.1-6.9), and 5.6% (1.5-9.9) for 3-day mean level for an increase in interquartile range of 19.3 ppb.
Wilson AM1, Wake CP, Kelly T, Salloway JC.	Environ Res. 2005 Mar;97(3):312-21.	Consultas de emergencia	IQR increase in SO ₂ was associated with a 5% (2-7%) increase in all respiratory ER visits and a 6% (1-12%) increase in asthma visits
Wilson AM1, Salloway JC, Wake CP, Kelly T.	Environ Int. 2004 Oct;30(8):1109-18	Uso de servicios médicos	Asociación general

Autores	Revista, fecha publicación	Tipo de efecto estudiado	Función dosis/respuesta para SO ₂
Aunan K1, Pan XC.	Sci Total Environ. 2004 Aug 15;329(1-3):3-1	Funciones dosis/respuesta China Todas las causas de muerte Muertes cardiovasculares Muertes respiratorias Hospitalizaciones cardiovasculares Hospitalizaciones respiratorias	Por µg/m ³ SO ₂ 0.04% (S.E. 0.01) 0.04% (S.E. 0.01) 0.10% (S.E. 0.02) 0.19% (S.E. 0.03) 0.15% (S.E. 0.03)

Acrónimos usados:

bpm: latido por minute **gramos
 HR= Hazard Ratio o Razón de Riesgo
 RR= Relative Risk o Riesgo relativo
 OR= Odds Ratio o razón de chances
 OR_a = Odds Ratio ajustado
 IQR= Rango Intercuartílico

3.1.5. Discusión

La mayoría de los antecedentes, tanto toxicológicos como epidemiológicos, recogidos a nivel internacional y en el país muestran en forma consistente que la exposición a SO₂ atmosférico representa un peligro para la salud pública.

Esto debido a los efectos dañinos causales que produce principalmente en la función respiratoria. Es así como exposiciones a cortos períodos de duración producen efectos sobre la población más sensible que son los portadores de asma bronquial. Sin embargo niveles más elevados de contaminación por este gas también han mostrado efectos sobre población general.

Los efectos sobre la salud se refieren a enfermedades que provocan consultas en los servicios de urgencia y hospitalizaciones, especialmente exacerbaciones de cuadros asmáticos.

Estos resultados llevaron en el año 2005 a la Organización Mundial de la Salud a establecer nuevas guías para el contaminante, y en particular fijar un nivel horario además de ajustar el nivel para promedio diario. Estados Unidos en su revisión del 2010, también establece una norma horaria para dar cuenta de los efectos agudos que provoca el contaminante.

La revisión de publicaciones científicas más modernas a las contempladas en las revisiones de la OMS y de la EPA, confirman los efectos respiratorios y amplían el rango de daños a la salud relacionados con la exposición al SO₂.

Además de los efectos respiratorios, se han descrito resultados que asocian la exposición a este contaminante con muertes prematuras, tanto a nivel nacional como internacional y efectos cardío-vasculares. También se han publicado varios estudios que muestran los efectos crónicos de la exposición al SO₂ sobre patología respiratoria crónica y malformaciones congénitas. Por lo que no se puede mantener el planteamiento de que el dióxido de azufre solo produce efectos agudos sobre la salud de la población.

3.2. Toxicología

3.2.1. Efectos del SO₂ en humanos

El SO₂ es considerado un irritante primario y puede tener efectos severos en la salud, tanto de corto como de largo plazo. Debido a que el SO₂ es gaseoso en condiciones normales, el principal blanco para la exposición y acción tóxica es el sistema

respiratorio. Sin embargo los ojos y la piel también pueden ser sujetos de los efectos irritantes resultado del contacto directo y alta solubilidad en agua.

Los asmáticos pueden ser sensibles a los cambios en efectos respiratorios debido a exposición al SO_2 aun a bajas concentraciones. La sensibilidad especial al SO_2 es usada para la inducción intencional de ataques asmáticos con fines experimentales o terapéuticos.

Metabolismo: Absorción, distribución y excreción

Absorción: La mayoría de los estudios en humanos y animales muestran que de un 40 a más del 90% del SO_2 inhalado es absorbido en el tracto respiratorio superior, aunque la absorción es baja a concentraciones bajas. El SO_2 también puede ingresar por dilución en la saliva, y entrar al sistema gastrointestinal. Ciertos estudios indican absorción por la piel. Cantidades significativas de SO_2 pueden ser retenidas en los pulmones y tráquea por una semana o más.

La penetración del SO_2 a los pulmones es mayor durante la respiración por la boca que por las narices. Dos factores que afectan la eficiencia de la absorción son el modo de respiración (bucal vs buconasal) y la intensidad de la respiración. La nariz filtra la mayor parte del SO_2 , previniendo su pasaje a los receptores sensibles a la irritación en y bajo la laringe. En reposo, la mayoría de la gente (alrededor del 85%) respira por la nariz, resultando en una protección contra la toxicidad del SO_2 . Respiración por la boca, particularmente con alta intensidad, aumenta sustancialmente la fracción de SO_2 que alcanza los pulmones. Una hiperventilación voluntaria o ejercicio esforzado requiere respiración buconasal que disminuye el umbral para síntomas respiratorios inducidos por el SO_2 y sensibilidad broncomotor. La penetración profunda pulmonar y la toxicidad son aumentadas por oxidación y adsorción a submicropartículas ácidas.

En las húmedas membranas mucosas, el SO_2 es rápidamente hidratado a ácido sulfuroso (H_2SO_3). Este ácido sulfuroso se disocia fácilmente en iones sulfito (SO_3^-) y bisulfito (HSO_3^-). Los iones bisulfito son entonces rápidamente convertidos en sulfato, mientras el bisulfito se une a proteínas plasmáticas y celulares para formar S-sulfonatos

Distribución: Debido a su alta solubilidad, el SO_2 es rápidamente distribuido por el organismo. Una vez en el torrente sanguíneo, se distribuye por todo el organismo aparentemente ligado a proteínas séricas como S-sulfonato, es metabolizado, y excretado por las vías urinarias. El S-sulfonato se ha encontrado en niveles elevados en el plasma y aorta. La distribución se concentra en el hígado, bazo, esófago, y riñones. La presencia de bisulfito en la sangre puede ser responsable por la inducción de la broncoconstricción asociada con exposición al SO_2 (y sulfito en alimentos). Al alterar los enlaces disulfuro de las proteínas tisulares, el bisulfito puede llevar a una alteración de receptores neurotransmisores y la contracción subsecuente del tejido de los músculos en los pulmones.

Parte del SO_2 inhalado es exhalado antes que el cuerpo lo absorba. Otra parte es transformada por conversión en ácido sulfuroso. Los iones bisulfito reaccionan por

sulfonación o auto oxidación con moléculas tales como proteínas conteniendo cisteína y DNA, para formar S-sulfonatos. La formación de sulfonatos prolonga la presencia del SO_2 en el organismo. Por otra parte los iones sulfito son rápidamente metabolizados a sulfato por la sulfito oxidasa, una enzima con baja actividad en tejido pulmonar. El sulfato se incorpora al pool endógeno de sulfato en el organismo.

Excreción: El SO_2 es excretado como una variedad de compuestos conteniendo azufre y excretados principalmente por la orina en forma de sulfato. Los S-sulfonatos circulantes se descomponen lentamente a SO_2 o sulfatos. El SO_2 es exhalado en tanto los sulfatos pasan a formar parte del pool endógeno del sulfato. Estos sulfatos son lentamente eliminados desde la sangre a la orina.

Toxicidad de corto plazo al SO_2

Exposición de corto plazo a concentraciones muy bajas de SO_2 causa una sensación de ardor en la nariz y garganta. Además provoca una dificultad para respirar, incluyendo cambios en la habilidad del organismo para tomar un respiro, respirar profundamente, o respirar un mayor volumen de aire por bocanada. Existe abundante evidencia acerca de la toxicidad de corto plazo del SO_2 en humanos, además de evidencia de estudios llevados a cabo en animales de laboratorio.

El SO_2 se disuelve en la humedad en la piel, ojos, y membranas mucosas para formar ácido sulfuroso (H_2SO_3), un irritante e inhibidor del transporte mucociliar. La mayoría del SO_2 inhalado es detoxificado por el hígado en forma de sulfatos y luego excretado en la orina. El ión bisulfito es muy probable que sea el principal iniciador de la broncoconstricción inducida por el SO_2 .

A dosis suficientemente altas (por sobre 400 ppm o $1048180 \mu\text{g}/\text{m}^3$), la toxicidad aguda puede ser fatal. Excepto en casos de sensibilidad especial, para que ocurran efectos significativos en la salud la concentración debe ser relativamente alta, normalmente por encima del umbral de olor y muy por encima de los estándares de exposición para obreros regularmente expuestos.

Una exposición al SO_2 puede afectar múltiple sistemas del organismo. En ratón de laboratorio, exposición a SO_2 inhalado por 6 horas por día por 7 días causa daño oxidativo al cerebro, pulmón, corazón, hígado, estómago, intestino, bazo, riñones y testículos.

Respiración

La mayoría de las exposiciones se deben a contaminación aérea, lo cual tiene consecuencias de corto y largo plazo en la salud para personas con enfermedades pulmonares.

La inhalación es la ruta principal de exposición al SO_2 , produciendo irritación del tracto respiratorio superior. La irritación respiratoria induce síntomas tales como estornudo, garganta áspera, jadeo con silbido, respiración corta, estrechez del pecho, y una sensación de sofoco. El reflejo laríngeo con espasmo y edema pueden causar obstrucción aguda de las vías aéreas. Puede ocurrir broncoespasmo, neumonitis, y edema pulmonar. Los efectos agudos de una exposición incluyen rinorrea (descargas de la mucosa nasal), sofocamiento, expectoración, sangrado de nariz, dificultad para tragar, eritema orofaríngeo (enrojecimiento inflamatorio de la cavidad faríngea y oral), y tos. Después de una inhalación a dosis moderadas a altas de SO_2 también se presentan náuseas, vómitos y dolor abdominal.

Dentro de los 5 a 10 minutos desde el comienzo de la exposición, las víctimas desarrollan reflejo de bronco constricción temporal y aumento de la resistencia de los pasajes aéreos. Una exposición continua puede resultar en ronquido de tono alto, dolor torácico, naso faringitis, traqueítis, edema laríngeo, bronconeumonía química, edema pulmonar, cianosis, asfixia y muerte. Destrucción del epitelio ciliado también lleva a aumento de riesgos de infecciones pulmonares. La forma más común de muerte es por asfixia por constricción de la glotis y de los bronquios, de manera que es imperativa una protección inmediata de las vías respiratorias en toda víctima que presente síntomas pulmonares.

Algunos individuos son muy susceptibles a la presencia de SO_2 y sobre reaccionan a concentraciones que, para la mayoría de la gente, solo tienen una respuesta mucho menor. Esta respuesta hiperreactiva ocurre la primera vez que el individuo es expuesto y por lo tanto no es una respuesta inmuno-adquirida o hipersensible.

La climatización, esto es, el ajuste fisiológico del individuo a los cambios ambientales, puede también ocurrir en hasta un 80% de los individuos expuestos. Esto no es necesariamente beneficioso aunque la exposición puede llegar a ser menos subjetivamente objetable con una exposición objetable y continua o repetida.

El SO_2 junto a otros compuestos en la contaminación aérea, pueden exacerbar la enfermedad cardiopulmonar crónica. La exposición a altas concentraciones de SO_2 pueden resultar en un RADS, un tipo de asma que es inducida por sustancias químicas o irritantes. Los niños pueden ser más vulnerables que los adultos debido al diámetro relativamente menor de los pasajes aéreos, y al relativo mayor ventilación minuto por kg de peso.

En áreas con alta concentración de SO_2 aéreo, tales como refinerías, plantas petroquímicas y de generación de energía termoeléctricas, se ha observado un marcado aumento en la incidencia de asma, enfisema, bronquitis, y otras enfermedades respiratorias.

Existe suficiente evidencia para inferir una relación causal entre morbilidad respiratoria y la exposición a corto plazo (de 5 minutos a 24 horas) a SO_2 .

Ingestión

Ingestión de SO₂ es improbable ya que es un gas a temperatura ambiente. Sin embargo el SO₂ se usa en pequeñas cantidades como preservativo en ciertos alimentos y vino. Individuos asmáticos altamente sensibles al sulfito en alimentos pueden desarrollar broncoespasmos después de ingerir estos alimentos o beber vinos preservados con SO₂ u otros compuestos sulfurados.

Ocular

Exposición a 10 a 20 ppm (26200 a 52410 µg/m³) causa irritación a las membranas mucosas. Conjuntivitis y quemaduras córneas pueden resultar del efecto irritante del vapor de dióxido de azufre o el escape de gas comprimido y de la exposición directa al líquido.

Dermal

Exposición al aire con 10 a 20 ppm (26200 a 52410 µg/m³) de SO₂ causa irritación a membrana mucosa. Contacto directo con escapes de SO₂ gaseoso comprimido o líquido puede producir daño severo a la córnea o quemaduras por congelamiento de la piel. El SO₂ es un irritante severo que causa dolor, enrojecimiento, y ampollas, especialmente en membranas mucosas. En las concentraciones en que normalmente se encuentra en el aire, no tiene efecto en la piel.

Integración de morbilidad respiratoria y exposición

La relación causal entre la morbilidad respiratoria y la exposición a corto plazo de SO₂ se basa en gran parte en los resultados de estudios controlados de exposición humana con asmáticos haciendo ejercicio. Estos estudios muestran que los individuos asmáticos expuestos a concentraciones de SO₂ tan bajas como 200-300 ppb (520-790 µg/m³) durante 5-10 minutos muestran una broncoconstricción moderada o mayor, medida como una disminución en FEV₁³⁶ ≥ 15% o un aumento de la sRaw³⁷ ≥ 100% después de una corrección por respuestas inducidas por el ejercicio en aire limpio. Entre los asmáticos, tanto el porcentaje de individuos afectados como la severidad de la respuesta aumentan con el aumento de las concentraciones de SO₂. En general, se observa asociaciones positivas entre las concentraciones de SO₂ ambiente y síntomas respiratorios, así como visitas ED y las hospitalizaciones por todas las causas respiratorias (particularmente entre los niños y los adultos mayores) y asma.

El efecto del SO₂ parece ser independiente de la presencia simultánea de otros contaminantes gaseosos, incluyendo NO₂ y O₃, pero con respecto a PM₁₀, la evidencia de un efecto de SO₂ independiente sobre la salud respiratoria es menos consistente.

³⁶ Volumen espiratorio forzado en 1 segundo

³⁷ resistencia específica de las vías respiratorias (del inglés *specific airway resistance*)

Hay diferencias en los tiempos promedio asociados con efectos respiratorios en la exposición humana y los estudios epidemiológicos. Es decir, mientras se observan efectos respiratorios adversos siguientes a exposiciones de 5 - 10 minutos en estudios clínicos en humanos, la mayoría de los resultados positivos respiratorias de los estudios epidemiológicos se asocian con un promedio de tiempo de 24 horas. Es posible que estas asociaciones estén determinadas en gran parte por las exposiciones *peak* dentro de un período de 24 horas

Se ha propuesto que tras las exposiciones *peak* de SO₂ en estudios controlados de exposición humana, los efectos respiratorios proporcionan una base para una progresión de morbilidad respiratoria que puede resultar en aumentos de las consultas de urgencias y las hospitalizaciones.

Efectos del SO₂ en asmáticos

Personas con asma en ejercicio pueden experimentar crisis obstructivas con concentraciones de SO₂ inferiores a 0,1 ppm (790 µg/m³). Adultos sanos experimentan resistencia en la respiración a 5 ppm (13100 µg/m³), estornudos y tos a 10 ppm (26200 µg/m³), y bronco espasmos a 20 ppm (52410 µg/m³). Exposición a 50 hasta 100 ppm (131020 hasta 262040 µg/m³) puede ser tolerada por más de 30 a 60 minutos, pero exposición más alta o más larga puede llevar a la muerte por obstrucción de las vías respiratorias.

Exposición en niños de corta edad en espacios cerrados y con pobre ventilación o en áreas bajas, puede resultar en asfixia en particular, ya que el SO₂ es más pesado que el aire. Los niños expuestos a los mismos niveles de SO₂ que los adultos, pueden recibir una dosis mayor debido a que tienen una mayor relación superficie pulmonar/peso corporal. Además pueden estar expuestos a niveles mayores debido a la corta estatura, a que los niveles de SO₂ se encuentran más cercanos a la superficie, y a que los niños no abandonan el lugar de la exposición en forma inmediata.

Durante la exposición al SO₂ y poco después, puede comenzar y progresar una inflamación respiratoria aguda y severa obstrucción de las vías respiratorias. En las semanas que siguen a este evento inicial, la función pulmonar medida puede disminuir y aumentar la respuesta inflamatoria. Después de 3 a 12 meses, puede haber tanto una mejora o un alto en la disminución de la función. La función pulmonar original puede no ser recuperada, aunque en muchos casos puede haber una reversibilidad parcial. En estos casos los efectos de largo plazo fueron obstrucción, ya sea por inflamación o constricción bronquial, e hiperreactividad bronquial. Entre asmáticos, una posible consecuencia permanente es una sensibilidad aumentada.

El aumento post-exposición de la SRaw en asmáticos sometidos a diferentes concentraciones de SO₂ por 10 minutos, es proporcional a la concentración del SO₂. La concentración mediana para una respuesta de aumento del 100% fue 0,75 ppm (1970 µg/m³). Hay un aumento significativo en SRaw con concentraciones superiores a 0,5

ppm (1310 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) de SO_2 , en tanto que 2,0 ppm (5240 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) de SO_2 no afecta los cambios en función pulmonar en sujetos normales.

Los asmáticos son más sensibles que los no-asmáticos a los efectos irritantes del SO_2 , especialmente cuando hacen ejercicio o al aire frío y seco. Algunos individuos alérgicos o atópicos³⁸ y personas con RADS también pueden ser más sensibles a la irritación por SO_2 .

Co-exposiciones a otros irritantes como el ácido sulfúrico, dióxido de nitrógeno y ozono pueden potenciar los efectos irritantes del SO_2 en la función pulmonar en asmáticos. En los animales, la co-exposición al ozono aumenta la irritación del SO_2 y aumenta la sensibilidad de las vías respiratorias.

Secuela potencial de la exposición aguda

Exposición aguda por inhalación de alto nivel resulta en fibrosis pulmonar, bronquitis crónica, y bronconeumonía química con bronquiolitis obliterante³⁹. En individuos con enfermedad pulmonar subyacente se pueden desatar broncoespasmos, especialmente en aquellos con asma y enfisema. Raramente, el RADS se desarrolla en pacientes sin previo broncoespasmos.

Otras sustancias con propiedades asmogénicas⁴⁰

Sulfitos.

Una pequeña cantidad de SO_2 se produce naturalmente como un producto de fermentación, pero la mayoría del SO_2 es añadido por el enólogo. Durante la producción del vino blanco, se añade en casi todas las etapas del proceso y se requiere más o menos después de completar la fermentación maloláctica. Se utiliza en menor medida durante la producción de vino tinto, pero sigue siendo un componente necesario en muchas de las técnicas de producción.

El mecanismo más importante de acción para el dióxido de azufre es como agente antimicrobiano. Regula el crecimiento de levaduras dañinas y el crecimiento bacteriano en el vino. Sin embargo, las levaduras "buenas" utilizadas en el proceso de elaboración han desarrollado una resistencia al SO_2 durante los años, lo que les permite vivir en armonía con los demás. Esto da las levaduras "buenas" como ventaja competitiva sobre las levaduras nocivas en el proceso de fermentación.

Otro papel importante del SO_2 se encuentra en sus propiedades antioxidantes. Esto protege las cualidades de la fruta - como del vino. SO_2 puede enlazar con una molécula

³⁸ Ciertas enfermedades con niveles elevados de IgE asociados a una predisposición genética definida.

³⁹ Obstrucción de los bronquiolos, especialmente los terminales.

⁴⁰ Que producen reacciones similares a los episodios asmáticos agravados

llamada acetaldehído. Muchos de ustedes han experimentado el olor de esta molécula de una manzana marrón, magullada. También se produce cuando un vino sufre oxidación. Cuando el SO_2 reacciona con acetaldehído, se produce una molécula inofensiva, inodora.

Si un enólogo utiliza demasiada SO_2 , puede matar la levadura «buena», deteniendo la fermentación antes del punto final deseado. También puede detener la fermentación maloláctica de completar, dando a los vinos un sabor inacabado. Puede decir que un vino tiene demasiado SO_2 por su olor pungente característico.

Utilizando dióxido de azufre en el vino tinto presenta un conjunto único de problemas para los enólogos. SO_2 se une a las antocianinas; que dan a los vinos rojos su color. Cuando el SO_2 reacciona con antocianinas éstas pierden su color y propiedades. Por suerte para los enólogos, un gran porcentaje de las antocianinas están ligadas a moléculas de tanino, que evitan los efectos del SO_2 .

Cuando una etiqueta dice "contiene sulfitos" se refiere al hecho de que se ha agregado dióxido de azufre. Desde 1987, los vinos vendidos en los Estados Unidos deben tener una etiqueta de advertencia que contienen sulfitos, porque los sulfitos pueden ser perjudiciales para algunas personas en pequeñas cantidades. La UE ha requerido una advertencia similar desde 2005.

En la manufactura del vino el enólogo agrega una cantidad de SO_2 en forma de sulfitos como agente antimicrobiano y antioxidante para evitar el pardeamiento enzimático. Otra pequeña cantidad de SO_2 se produce naturalmente como producto de fermentación. Durante la producción del vino blanco, se añade en casi todas las etapas del proceso y se requiere más o menos después de completar la fermentación maloláctica. Se utiliza en menor medida durante la producción de vino tinto, pero sigue siendo un componente necesario en muchas de las técnicas de producción.

Debido a que los sulfitos pueden ser perjudiciales en la salud de algunas personas aun en pequeñas cantidades, las legislaciones de muchos países han incluido una protección para estas personas.

Los límites para el contenido de sulfitos en vinos y licores son:

- En Chile, se consideran *adulterados* si los vinos o licores contienen más de 30 mg/L total de SO_2 , más de 75 mg/L total de SO_2 al estado libre, o para los vinos dulces que contengan más de 400 y 100 mg/L, respectivamente (Art. 27 de la ley N°18.455).
- En los EEUU alrededor de 0,4% de la población es altamente alérgico a los sulfitos razón por la cual el gobierno estadounidense requiere un etiquetado que diga "contiene sulfitos" a todo vino que contienen sulfito sobre 10 mg/L. Los

vinos orgánicos deben tener un máximo de 100 mg/L, sin embargo muchos de ellos contienen menos de 50 mg/L.

- En la Comunidad Europea para los vinos tintos, espumantes, blancos y rosé, dulces y licorosos, se establecen contenidos máximos de 150, 185, 260 y 300 mg/L.
- En Australia, para los vinos secos el máximo es de 250 mg/L y 350 mg/L para los vinos con más de 35 mg/L de azúcar residual.
- En Canadá, Japón y Brasil, el límite para cualquier vino es 350 mg/L.

Monosodio glutamato.

El glutamato monosódico (MSG, *monosodium glutamate*) se utiliza para intensificar sabor en ciertos alimentos comestibles. Su consumo puede desarrollar en determinadas personas una reacción asmática conocida como “síndrome del restaurante chino” que es de corto plazo y subjetiva. Sin embargo estos síntomas no tienen un mecanismo de acción conocido, y el papel del MSG no ha sido confirmado.

Exposición a los sulfitos y el glutamato monosódico pueden provocar reacciones de tipo alérgicas.

Toxicidad crónica en humanos

La exposición de largo plazo a SO₂ puede causar cambios en la función pulmonar y agravar enfermedad cardíaca existente. El SO₂ no está clasificado como cancerígeno humano (no ha sido demostrado que cause cáncer en humanos).

La exposición crónica, típicamente asociada con niveles altos de contaminación aérea, ha sido asociada con aumento de morbilidad y mortalidad. Los efectos posibles observados de una exposición de largo plazo o permanente incluyen síndrome de disfunción reactiva de las vías aéreas, daño testicular, tumorigénesis, y posible cocarcinogénesis, i.e., donde el SO₂ actúa como cancerígeno sólo en conjunto con otras sustancias o contaminantes tales como las partículas de los gases de los escapes del diesel, o tal vez benzo[a]pireno.

El SO₂ puede ser irritante a los pulmones, que inflama el tejido pulmonar y agrava enfermedades respiratorias como bronquitis y asma. Como un gas, la principal vía de la toxicidad del dióxido de sulfuro es la inhalación. Sin embargo, también es un fuerte irritante para los ojos y la piel húmeda, donde el gas se combina con agua para formar ácidos sulfúricos y sulfurosos. Las víctimas con enfermedad pulmonar crónica, especialmente asma, han demostrado ser mucho más sensibles al gas en concentraciones más bajas.

Los niños pueden estar en mayor riesgo debido a su mayor superficie pulmonar, al cociente de peso corporal, aumento del volumen minuto, y al cociente de peso y estatura corta. SO_2 puede ser irritante a los pulmones, lo que inflama el tejido pulmonar y agrava enfermedades respiratorias como bronquitis y asma.

La exposición laboral a SO_2 puede causar efectos agudos y crónicos, y la exposición a niveles muy altos puede ser potencialmente mortal. Con la exposición aguda a 5 ppm, la víctima se dará cuenta solo por la sequedad de la nariz y la garganta, sin embargo, ya está desarrollando un incremento mensurable en la restricción de las vías respiratorias. A niveles de 6 a 8 ppm (15720 a $20960 \mu\text{g}/\text{m}^3$) hay una disminución mensurable en el volumen tidal. A 10 ppm ($26200 \mu\text{g}/\text{m}^3$) hay estornudos, tos, expectoración y los síntomas del ojo, mientras que exposición a 20 ppm ($52140 \mu\text{g}/\text{m}^3$) causa graves broncoespasmo. A 50 ppm ($131020 \mu\text{g}/\text{m}^3$), la víctima experimenta síntomas respiratorios superiores extremos, pero no se producirá lesión significativa con exposiciones limitadas a menos de 30 minutos.

En general, la exposición crónica al SO_2 se asocia con un aumento generalizado de la morbilidad y la mortalidad. Los efectos de la exposición crónica incluyen: sibilancias, disnea leve, tos persistente y flema, hiper respuesta bronquial, enfermedad respiratoria crónica, y los síntomas de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

Aumentos de la mortalidad se han asociado con mayores proporciones de ambientales niveles de SO_2 . La elevada tasa de mortalidad debido a enfermedades respiratorias y pulmonares, junto con las enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares, incluye coronaria y enfermedades isquémicas del corazón y enfermedades ateroscleróticas.

Elevados niveles de SO_2 también se asocian a un aumento en la mortalidad neonatal, un aumento en la anormalidad de la esperma y una disminución de la fecundidad.

Un estudio muy reciente de recién nacidos con peso encontró un riesgo mayor de 20% de los defectos de nacimiento en las madres que habían sido expuestas a una concentración por sobre 12,4 ppb ($32,49 \mu\text{g}/\text{m}^3$) de SO_2 en el último trimestre. En animales de laboratorio se observan bajo peso al nacer, defectos músculo esqueléticos y conductuales y fetotoxicidad como consecuencia de la exposición de inhalación. Exposición materna antes de la cópula ha llevado al deterioro de la fertilidad y a trastornos del ciclo menstrual.

Toxicidad sobre la reproducción

Los efectos del SO_2 sobre la reproducción en un ambiente ocupacional implican exposiciones mixtas y no son definitivos. El SO_2 puede ser tóxico al sistema reproductivo de mamíferos después de una exposición intensa pero breve. Se ha observado daño oxidativo a los testículos en ratón de laboratorio expuestos a SO_2 por 6 horas por día por 7 días, resultando en disminución de los niveles de la superóxido dismutasa (enzima que participa en la conversión del ión superóxido O_2^- en peróxido de hidrógeno H_2O_2) y de la glutatión peroxidasa.

Evidencia en ratas de laboratorio indican que el SO_2 afecta el ciclo estral, aumenta la incidencia de las resorciones fetales y perjudica el desarrollo del feto en concentraciones tan bajas como $4970 \mu\text{g}/\text{m}^3$.

Aunque el SO_2 no está incluido como sustancia tóxica en la reproducción y desarrollo, un informe de 1991 publicado por la EEUU GAO enumera 30 sustancias químicas de preocupación porque reconoce las consecuencias de la reproducción y el desarrollo. No hay evidencia concluyente que el SO_2 es un genotóxico en los seres humanos.

Citotoxicidad

El SO_2 es tóxico para las células. En la tráquea, altas concentraciones causan descamación epitelial. El crecimiento de las células cultivadas es inhibido por el SO_2 , y el funcionamiento celular de los macrófagos alveolares es deteriorado por SO_2 . El ensayo de citotoxicidad encontró una disminución en la producción del factor de necrosis tumoral alfa y citokinas interleukin-1 beta después de exposición a SO_2 . También daña las células afectando la permeabilidad de la membrana, según el ensayo de citotoxicidad que mide lactosa deshidrogenasa liberada en el medio.

Genotoxicidad

El SO_2 inhibe la síntesis de ADN y es clastogénico, es decir, que también causa rotura cromosómica. Estos efectos fueron encontrados en trabajadores de una fábrica de ácido sulfúrico, cuyos linfocitos tenían altas frecuencias de micronúcleos⁴¹. La exposición al SO_2 se asocia con una disminución en el índice mitótico y un aumento en la frecuencia de micronúcleos. Dióxido de sulfuro es débilmente mutagénico, con cofactores desconocidos.

Tumorigénesis y Carcinogénesis

RTECS ha clasificado al SO_2 como tumorigénico y cocarcinógeno por inhalación en ratón y ratas de laboratorio. Los estudios son contradictorios en cuanto a los efectos cocancerígenos del SO_2 . Algunos concluyen que aumenta el potencial cocancerígeno de los PAHs y partículas de los escapes del diesel que inducen tumores en los pulmones, mientras otros objetan la sugerencia de que el SO_2 tenga un efecto potenciador en la carcinogénesis del benzo[a]pireno.

La IARC ha determinado que el SO_2 no es clasificable en cuanto a su carcinogenicidad para los humanos (IARC Grupo 3), citando evidencia insuficiente y limitada en estudios ya sea en humanos o en animales.

⁴¹ Micronúcleos son fragmentos de cromosomas que no están incorporados en el núcleo durante la división celular y se utilizan para evaluar el daño citogenético.

Mecanismos de acción de la toxicidad por SO₂

Relativamente poco se sabe acerca de la distribución, metabolismo, y eventual destino de los iones sulfito y bisulfito en la especie humana. Experimentos usando SO₂ marcado, ³⁵SO₂, han confirmado que el grueso del SO₂ inhalado es absorbido y distribuido en el organismo. Sin embargo la forma final del azufre es desconocido; muy probablemente es como sulfato, ya que la mayor parte de la radioactividad se excreta como sulfato. De aquí que se postulan que los efectos biológicos del SO₂ están relacionados con el aumento en la formación de sulfatos u óxidos de azufre superiores resultantes de la interacción entre SO₂ y agua o entre SO₂ y material particulado. Sin embargo el diagnóstico de exposición es principalmente clínico, confirmado por la detección del SO₂ en el punto de exposición.

Puesto que el SO₂ se disuelve rápidamente en agua, es intensamente irritante a los ojos y tracto respiratorio. Los efectos predominantes son en el tracto respiratorio superior. El SO₂ es un anhídrido ácido débil que es altamente soluble en solución acuosa, aunque su exacta solubilidad a bajas temperaturas no ha sido determinada. A pH fisiológico, el SO₂ en solución forma mezclas de iones sulfito (SO₃⁼), y bisulfito (HSO₃⁻). Estos iones se oxidan rápidamente a sulfato (SO₄⁼), en presencia de la enzima sulfito oxidasa, ampliamente distribuida en el organismo. Por consiguiente, se puede considerar el mecanismo de toxicidad del SO₂ en términos de su acidez débil, de la acción de los iones sulfito-bisulfito, y/o de los efectos de los iones sulfato.

El efecto inmediato del SO₂ en el sistema respiratorio es la broncoconstricción, respuesta que es mediada por receptores quimiosensibles en el árbol traqueobronquial. La activación de estos receptores provoca reflejos del sistema nervioso central que resultan en la broncoconstricción y síntomas respiratorios que son a menudo seguidos de respiración superficial rápida. Los asmáticos son probablemente más sensibles a los efectos respiratorios del SO₂ debido a inflamación asociada con la enfermedad preexistente, que puede llevar a mayor liberación de mediadores inflamatorios o mayor sensibilización de los receptores quimiosensibles. Se concluye que la exposición humana controlada, estudios epidemiológicos y tests toxicológicos apoyan una conclusión de una relación causal entre la morbilidad respiratoria y la exposición a corto plazo (de 5 minutos a 24 horas) a SO₂.

No hay información acerca de los sitios y velocidad de oxidación del SO₂ a sulfato en los pulmones o sangre periférica. En conejos expuestos a SO₂ se ha detectado presencia de tiosulfonatos (R-SO₂-S-R, donde R=CH₃CH₂CH₂-) en plasma, que persiste por días, pero en humanos las concentraciones son más bajas. Los tiosulfonatos se forman por adición del SO₂ con enlaces disulfuro de las proteínas. Aunque han sido identificados hasta ahora en la sangre, la formación de tiosulfonatos pulmonares puede ser un mecanismo de detoxificación del SO₂. La actividad de enzimas que contienen enlaces disulfuro integral, tales como la ribonucleasa, pueden estar afectada por esta acción del SO₂. La rotura de los enlaces disulfuro también parece ser la base de la potenciación *in vitro* de los efectos en la membrana de los eritrocitos de la vía indirecta del

complemento, vía que se discute ser responsable de la liberación de histamina que es inducida por alérgeno-reaginina y que produce ataques asmáticos.

Otro mecanismo bioquímico potencial de la toxicidad por sulfito es la formación de radicales libres. Estas especies químicas reactivas son presumiblemente responsables de un número de efectos del sulfito observados durante incubación *in vitro* con compuestos biológicos, incluyendo nucleótidos piridínicos reducidos, triptófano, metionina, ácido indol-3-acético, vitamina K, y tiamina. Debido a que solo cantidades micromolares de sulfito se necesitan para estas reacciones, es concebible que algunas puedan ocurrir en los pulmones. Las especies exactas de radical-libre responsable de estos efectos no son conocidas y pueden depender de las concentraciones de metales traza y otros componentes interactuantes.

El anión superóxido, hidroxilo, y radical sulfito han sido implicado en varios procesos de enfermedad, incluyendo cáncer y envejecimiento. Sin embargo, por analogía con procesos similares, es posible que la oxidación enzimática del sulfito a sulfato por la sulfito oxidasa ocurre en un medio limitado, por lo tanto previniendo la liberación de radicales libres. Es importante obtener más información acerca de la sulfito oxidasa y el proceso de atrapamiento de los radicales libres en el pulmón.

Se ha demostrado que el sulfito también forma aductos con compuestos de la flavina y con ácido fólico (requiriendo un exceso de sulfito). El sulfito y bisulfito pueden reaccionar con el DNA para producir la deaminación de la citosina. La uridina del RNA también forma un intermediario inestable al reaccionar con iones sulfito-bisulfito. Si bien no se ha demostrado estas reacciones *in vivo*, la reacción con uridina ocurre a concentración menor y a pH normal, de manera que es más probable que tenga un significado toxicológico. Una modificación del RNA se espera que interfiera con la síntesis proteica, lo cual ha sido demostrado después de incubación de bacterias con iones sulfito-bisulfito. Sin embargo incubación de algas con bisulfito parece interferir en la síntesis de DNA, en vez de la síntesis proteica.

Otros efectos de los iones de sulfito-bisulfito observados a altas concentraciones *in vitro* incluyen alteraciones de la función plaquetaria y en la formación del ácido 2,3-difosfoglicérico en glóbulos rojos, un intermediario importante en la regulación del suministro de oxígeno metabólico a los tejidos. Sin embargo, los iones de sulfito libre no se han detectado en la sangre de conejos después de la exposición al dióxido de azufre a $65510 \mu\text{g}/\text{m}^3$.

Hay muchos indicios de que los iones sulfato formados como resultado de la inhalación de dióxido de azufre desempeñan diversos papeles en la toxicidad. El sulfato es normal del cuerpo a constituyente en cantidades suficientes para que los óxidos de azufre ambiente añadieran poco a la concentración total en el cuerpo. Por supuesto, es posible que un aumento local de concentración de sulfato dentro de los pulmones pudiera ser significativo. Esto podría alterar la proporción de sulfatación de mucopolisacáridos, que son componentes importantes del espacio extracelular pulmonar. En este sentido, se observaron concentraciones disminuidas de muco-sustancias sulfatadas mediante técnicas histoquímicas en las superficies bronquiales de perros crónicamente expuestos

a dióxido de azufre en 500-600 ppm (1310220-1572270 $\mu\text{g}/\text{m}^3$). Mediciones bioquímicas adicionales revelaron un aumento en la actividad de glicotransferasa traqueo bronquial. Uno de los pocos estudios para medir los cambios enzimáticos después de la exposición de dióxido de azufre (6 horas/día durante 10 días, 786130 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) detectó el aumento de la actividad de la hidrolasa ácida, pero no de otras enzimas lisosomales en los macrófagos alveolares.

Los receptores para un número de reflejos neuroquímicos parecen ser muy sensibles a cambios en la concentración de iones de hidrógeno, y por lo tanto, es concebible que en el mecanismo principal de dióxido de azufre toxicidad se expresa a través de las respuestas reflejas bronco-constrictivas a una leve disminución en el pH. Asimismo, las concentraciones equivalentes del ácido sulfúrico más fuerte deben ser incluso más probabilidades de producir una respuesta bronco-constrictiva y partículas de sulfato ácido podrían activar las mismas vías.

En resumen, se desconocen los mecanismos bioquímicos mediante el cual las concentraciones de óxidos de azufre ambiente producen efectos en el pulmón. Se acepta que la mayor consecuencia fisiológica de la inhalación de óxido de azufre es broncoconstricción, es concebible que los efectos son totalmente explicables por una disminución en el pH. Hiperplasia de células secretoras de moco, que puede resultar de la exposición prolongada de azufre óxido, también podría ser una respuesta únicamente a la acidez. Sin embargo, este enfoque conservador a una explicación de la toxicidad del óxido de azufre es seguramente una sobre simplificación.

Condiciones que predisponen la toxicidad del SO_2

Enfermedad respiratoria preexistente. El aumento en los síntomas respiratorios y disminución en función pulmonar se observan consistentemente en asmáticos haciendo ejercicio después de 5 a 10 minutos de exposición a SO_2 a concentraciones que varían entre 400 y 600 ppb. En algunos asmáticos se ha observado una disminución de la función respiratoria a concentraciones de 200-300 ppb. La evidencia clínica y epidemiológica indica que los individuos con enfermedad respiratoria pre-existentes, en particular asma, están a un riesgo mucho mayor de experimentar efectos en la salud debido al SO_2 que la población general.

Genética. Existe consenso científico de que hay un potencial por factores genéticos que aumentan el riesgo de experimentar efectos en la salud asociados con SO_2 ambiental. Esto requiere una participación de un gen candidato en la patogénesis del efecto de interés, algo que aún no está demostrado. También debe haber un polimorfismo en el gen que resulte en un cambio funcional en la proteína o el nivel de expresión de la proteína.

Aunque numerosos estudios han examinado la asociación entre polimorfismo genético y susceptibilidad a contaminación ambiental en general, sólo *un* estudio ha examinado los efectos de la exposición a SO_2 en subpoblaciones genéticamente diferentes, y cuyos resultados no son concluyentes.

Edad. La evidencia sugiere que los niños (<18 años de edad) y los adultos mayores (>65 años de edad) son los grupos potencialmente a mayor riesgo de experimentar daños en la salud asociados con SO₂. Se postula que la mayor susceptibilidad en adultos es que estaría relacionada con cambios en las defensas de antioxidantes en los fluidos de las paredes del tracto respiratorio. Los estudios epidemiológicos muestran que el aumento de los síntomas respiratorios en niños está asociado con un aumento de concentraciones de SO₂.

El aumento en las visitas a servicios de urgencia y hospitalizaciones para todas las causas respiratorias, y en un grado menor con el asma, están asociados con un aumento en 10 ppb en el promedio de SO₂ en 24-horas, que fueron mayores para niños y adultos que para todas las otras edades. Una revisión general de la evidencia concluyó que comparada con la población general, hay poca evidencia para indicar que los niños y adultos están en riesgo mayor de experimentar riesgos en la salud por el SO₂.

Tiempo ocupado al exterior de la vivienda. La gente ocupa más tiempo al exterior de la vivienda, y la concentración de SO₂ es en general más alta al exterior. Por lo tanto, los riesgos en la salud asociados con el SO₂ son función del tiempo ocupado al exterior.

Intensidad de respiración. La disminución de la función pulmonar y síntomas respiratorios ocurren en sujetos ejercitando a niveles de exposición de SO₂ significativamente más bajos que en sujetos en descanso. Esto, porque mientras la velocidad de ventilación aumenta, la respiración cambia de nasal a oronasal, resultando en mayor entrada de SO₂ a las vías traqueo bronquiales, debido a la absorción disminuida de SO₂ en los pasajes nasales. Por lo tanto, las personas que ocupan cantidad de tiempo significativas con respiración elevada (mientras juegan, ejercitando, o trabajando) están a mayor riesgo de experimentar efectos en la salud asociados con SO₂.

Estado socioeconómico. Hay limitada evidencia de que un riesgo aumentado por una exposición a SO₂ esté asociado con el estado socio económico.

Número de individuos en riesgo. Si se consideran el tamaño de los grupos mencionados más arriba, se puede decir que una gran proporción de la población de diversos países tiene un riesgo relativamente alto de experimentar efectos en la salud asociados con el SO₂.

En Chile la prevalencia acumulada es de entre 9.7% en niños de 6-7 años y de 7.3 a 12.4% en los de 13-14 años. Las consultas por obstrucción bronquial en atención primaria, constituyen el 23% de todas las atenciones de morbilidad en menores de 15 años, y según datos del Ministerio de Salud general en 16% de todas las consultas en el grupo de 5 a 14 años de edad, lo que ocasiona para el sistema de salud un consumo

significativo de recursos. La prevalencia del asma en Chile ha ido en progresivo descenso desde 1985⁴²

Etnicidad. En los EE.UU. la prevalencia y severidad del asma es más alta entre ciertos grupos étnicos o raciales tales como Puerto Riqueños, Nativos Americanos, Nativos de Alaska, y Afroamericanos.

Nivel socioeconómico. Existe una mayor prevalencia de asma y hospitalizaciones y mayor mortalidad entre personas de más bajo nivel socio económico y minorías.

Mecanismos de acción de la toxicidad por SO₂

Relativamente poco se sabe acerca de la distribución, metabolismo, y eventual destino de los iones sulfito y bisulfito en la especie humana. Experimentos usando SO₂ marcado, ³⁵SO₂, han confirmado que el grueso del SO₂ inhalado es absorbido y distribuido en el organismo. Sin embargo la forma final del azufre es desconocido; muy probablemente es como sulfato, ya que la mayor parte de la radioactividad se excreta como sulfato. De aquí que se postulan que los efectos biológicos del SO₂ están relacionados con el aumento en la formación de sulfatos u óxidos de azufre superiores resultantes de la interacción entre SO₂ y agua o entre SO₂ y material particulado. Sin embargo el diagnóstico de exposición es principalmente clínico, confirmado por la detección del SO₂ en el punto de exposición.

Puesto que el SO₂ se disuelve rápidamente en agua, es intensamente irritante a los ojos y tracto respiratorio. Los efectos predominantes son en el tracto respiratorio superior. El SO₂ es un anhídrido ácido débil que es altamente soluble en solución acuosa, aunque su exacta solubilidad a bajas temperaturas no ha sido determinada. A pH fisiológico, el SO₂ en solución forma mezclas de iones sulfito (SO₃⁻), y bisulfito (HSO₃⁻). Estos iones se oxidan rápidamente a sulfato (SO₄⁻), en presencia de la enzima sulfito oxidasa, ampliamente distribuida en el organismo. Por consiguiente, se puede considerar el mecanismo de toxicidad del SO₂ en términos de su acidez débil, de la acción de los iones sulfito-bisulfito, y/o de los efectos de los iones sulfato.

El efecto inmediato del SO₂ en el sistema respiratorio es la broncoconstricción, respuesta que es mediada por receptores quimio sensibles en el árbol traqueobronquial. La activación de estos receptores provoca reflejos del sistema nervioso central que resultan en la broncoconstricción y síntomas respiratorios que son a menudo seguidos de respiración superficial rápida. Los asmáticos son probablemente más sensibles a los efectos respiratorios del SO₂ debido a inflamación asociada con la enfermedad preexistente, que puede llevar a mayor liberación de mediadores inflamatorios o mayor sensibilización de los receptores quimio sensibles. Se concluye que la exposición humana controlada, estudios epidemiológicos y estudios toxicológicos apoyan una conclusión de una relación causal entre la morbilidad respiratoria y la exposición a corto plazo (de 5 minutos a 24 horas) a SO₂.

⁴² Astudillo, P. Neumología Pediátrica 91-93

No hay información acerca de los sitios y velocidad de oxidación del SO_2 a sulfato en los pulmones o sangre periférica. En conejos expuestos a SO_2 se ha detectado presencia de tiosulfonatos ($\text{R-SO}_2\text{-S-R}$, donde $\text{R}=\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-}$) en plasma, que persiste por días, pero en humanos las concentraciones son más bajas. Los tiosulfonatos se forman por adición del SO_2 con enlaces disulfuro de las proteínas. Aunque han sido identificados hasta ahora en la sangre, la formación de tiosulfonatos pulmonares puede ser un mecanismo de detoxificación del SO_2 . La actividad de enzimas que contienen enlaces disulfuro integral, tales como la ribonucleasa, pueden estar afectada por esta acción del SO_2 . La rotura de los enlaces disulfuro también parece ser la base de la potenciación *in vitro* de los efectos en la membrana de los eritrocitos de la vía indirecta del complemento, vía que se discute ser responsable de la liberación de histamina que es inducida por alérgeno-reaginina y que produce ataques asmáticos.

Otro mecanismo bioquímico potencial de la toxicidad por sulfito es la formación de radicales libres. Estas especies químicas reactivas son presumiblemente responsables de un número de efectos del sulfito observados durante incubación *in vitro* con compuestos biológicos, incluyendo nucleótidos piridínicos reducidos, triptófano, metionina, ácido indol-3-acético, vitamina K, y tiamina. Debido a que solo cantidades micromolares de sulfito se necesitan para estas reacciones, es concebible que algunas puedan ocurrir en los pulmones. Las especies exactas de radical-libre responsable de estos efectos no son conocidas y pueden depender de las concentraciones de metales traza y otros componentes interactuantes.

El anión superóxido, hidroxilo, y radical sulfito han sido implicado en varios procesos de enfermedad, incluyendo cáncer y envejecimiento. Sin embargo, por analogía con procesos similares, es posible que la oxidación enzimática del sulfito a sulfato por la sulfito oxidasa ocurre en un medio limitado, por lo tanto previniendo la liberación de radicales libres. Es importante obtener más información acerca de la sulfito oxidasa y el proceso de atrapamiento de los radicales libres en el pulmón.

Se ha demostrado que el sulfito también forma aductos con compuestos de la flavina y con ácido fólico (requiriendo un exceso de sulfito). El sulfito y bisulfito pueden reaccionar con el DNA para producir la deaminación de la citosina. La uridina del RNA también forma un intermediario inestable al reaccionar con iones sulfito-bisulfito. Si bien no se ha demostrado estas reacciones *in vivo*, la reacción con uridina ocurre a concentración menor y a pH normal, de manera que es más probable que tenga un significado toxicológico. Una modificación del RNA se espera que interfiera con la síntesis proteica, lo cual ha sido demostrado después de incubación de bacterias con iones sulfito-bisulfito. Sin embargo incubación de algas con bisulfito parece interferir en la síntesis de DNA, en vez de la síntesis proteica.

Otros efectos de los iones de sulfito-bisulfito observados a altas concentraciones *in vitro* incluyen alteraciones de la función plaquetaria y en la formación del ácido 2,3-difosfoglicérico en glóbulos rojos, un intermediario importante en la regulación del suministro de oxígeno metabólico a los tejidos. Sin embargo, los iones de sulfito libre no

se han detectado en la sangre de conejos después de la exposición al dióxido de azufre a 25 ppm ($65400 \mu\text{g}/\text{m}^3$).

Hay muchos indicios de que los iones sulfato formados como resultado de la inhalación de dióxido de azufre desempeñan diversos papeles en la toxicidad. El sulfato es normal del cuerpo a constituyente en cantidades suficientes para que los óxidos de azufre ambiente añadieran poco a la concentración total en el cuerpo. Por supuesto, es posible que un aumento local de concentración de sulfato dentro de los pulmones pudiera ser significativo. Esto podría alterar la proporción de sulfatación de mucopolisacáridos, que son componentes importantes del espacio extracelular pulmonar. En este sentido, se observaron concentraciones disminuidas de mucosustancias sulfatadas mediante técnicas histoquímicas en las superficies bronquiales de perros crónicamente expuestos a dióxido de azufre en 500-600 ppm. Mediciones bioquímicas adicionales revelaron un aumento en la actividad de glycotransferases traqueobronquial. Uno de los pocos estudios para medir los cambios enzimáticos después de la exposición de dióxido de azufre (6 horas/día durante 10 días, 300 ppm) detectó el aumento de la actividad de la hidrolasa ácida, pero no de otras enzimas lisosomales en los macrófagos alveolares.

Los receptores para un número de reflejos neuroquímicos parecen ser muy sensibles a cambios en la concentración de iones de hidrógeno, y por lo tanto, es concebible que en el mecanismo principal de dióxido de azufre toxicidad se expresa a través de las respuestas reflejas bronco constrictivas a una leve disminución en el pH. Asimismo, las concentraciones equivalentes del ácido sulfúrico más fuerte deben ser incluso más probabilidades de producir una respuesta bronco constrictiva y partículas de sulfato ácido podrían activar las mismas vías.

En resumen, se desconocen los mecanismos bioquímicos mediante el cual las concentraciones de óxidos de azufre ambiente producen efectos en el pulmón. Se acepta que la mayor consecuencia fisiológica de la inhalación de óxido de azufre es broncoconstricción, es concebible que los efectos son totalmente explicables por una disminución en el pH. Hiperplasia de células secretoras de mucosidad, que puede resultar de la exposición prolongada del SO_2 , también podría ser una respuesta únicamente a la acidez. Sin embargo, este enfoque conservador a una explicación de la toxicidad del óxido de azufre es seguramente una sobresimplificación.

3.2.2. Discusión

- La susceptibilidad de un individuo al SO_2 depende de una multitud de factores que representan fases del desarrollo normal (edad), atributos biológicos (género masculino o femenino), y otros factores tales como estatus socio económico.
- Subpoblaciones pueden ser vulnerables al SO_2 en respuesta a un aumento en exposición durante una etapa en la vida (ej., niñez o edad avanzada) o como resultado de factores externos que contribuyen a que individuos tengan una

exposición desproporcionadamente mayor a altas concentraciones que el resto de la población (ej., estado socio económico).

- Individuos con enfermedad respiratoria pre-existente están a mayor riesgo de experimentar efectos en la salud asociados con SO₂ que la población general.
- Estudios epidemiológicos sugieren que los niños y adultos mayores están en riesgo mayor de los efectos del SO₂. Los adolescentes no estarían ni más ni menos en riesgo que los adultos.
- Personas que ocupan largos períodos de tiempo al exterior y/o a elevadas tasas de ventilación, están probablemente a mayor nivel de riesgo de experimentar efectos adversos del SO₂ en la salud.