



FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

TRABAJO FIN DE GRADO

**TÍTULO: DESARROLLO DE ALERGIAS Y
ASMA DEBIDO AL CAMBIO CLIMÁTICO Y LA
CONTAMINACIÓN ATMOSFÉRICA**

Autor: Alicia Tejerina Diez

Fecha: Julio 2019

Tutor: Rosario G. Gavilán

ÍNDICE

RESUMEN.....	3
ABSTRACT	3
INTRODUCCIÓN	4
1. CAMBIO CLIMÁTICO Y SALUD	4
2. CALIDAD DEL AIRE: CONTAMINACIÓN ATMOSFÉRICA	5
3. CONTAMINANTES ATMOSFÉRICOS	6
4. EFECTOS DE LA CONTAMINACIÓN ATMOSFÉRICA SOBRE LA SALUD	11
OBJETIVO.....	12
MATERIAL Y MÉTODOS	12
RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	13
1. DESARROLLO DE ALERGIAS Y ASMA DEBIDO AL CAMBIO CLIMÁTICO Y LA CONTAMINACIÓN ATMOSFÉRICA	13
2. ALERGIA	14
3. ASMA	16
CONCLUSIÓN: PREDICCIONES Y ESTRATEGIAS.....	18
BIBLIOGRAFÍA.....	19

RESUMEN

El cambio climático es, a día de hoy, el problema ambiental más importante al que se enfrenta la humanidad. Durante los últimos 50 años, la actividad humana, en particular el uso de combustibles fósiles, ha liberado cantidades de CO₂ y de otros gases de efecto invernadero suficientes para retener más calor en las capas inferiores de la atmósfera y alterar el clima mundial. Estos factores ambientales pueden aumentar la abundancia e inducir modificaciones químicas de los alérgenos, aumentar el estrés oxidativo en el cuerpo humano y sesgar el sistema inmunológico hacia reacciones alérgicas. En particular, los contaminantes atmosféricos pueden actuar como adyuvantes y alterar la inmunogenicidad de las proteínas alergénicas, mientras que el cambio climático afecta a la abundancia atmosférica y a la exposición humana a los bioaerosoles y a los aeroalérgenos.

Este artículo proporciona una visión general de las interacciones físicas, químicas y biológicas entre la contaminación del aire, el cambio climático, los alérgenos, los adyuvantes y el sistema inmunológico, abordando cómo estas interacciones pueden promover el desarrollo de alergias y asma.

Palabras clave: Cambio climático, contaminación atmosférica, calidad del aire, asma, alergia, ozono, dióxido de carbono, alérgenos, polen

ABSTRACT

Climate change is today the most important environmental problem facing humanity. Over the past 50 years, human activity, particularly the consumption of fossil fuels, has released quantities of CO₂ and other greenhouse gases sufficient to retain more heat in the lower layers of the atmosphere and alter the global climate. These environmental factors can enhance the abundance and induce chemical modifications of allergens, increase oxidative stress in the human body, and skew the immune system toward allergic reactions. In particular, air pollutants can act as adjuvants and alter the immunogenicity of allergenic proteins, while climate change affects the atmospheric abundance and human exposure to bioaerosols and aeroallergens.

This article provides an overview of the physical, chemical and biological interactions between air pollution, climate change, allergens, adjuvants and the immune system, addressing how these interactions can promote the development of allergies and asthma.

Keywords: Climate change, air pollution, air quality, asthma, allergy, ozone, carbon dioxide, allergens, pollen

INTRODUCCIÓN

1. CAMBIO CLIMÁTICO Y SALUD

El cambio climático es el conjunto de grandes y rápidas perturbaciones provocadas en el clima por el aumento de la temperatura del planeta. El efecto invernadero causado de manera artificial por grandes cantidades de gases, como el CO₂, en la atmósfera es la principal causa de ese aumento de temperatura. En los últimos 130 años el mundo se ha calentado aproximadamente 0,85 °C.

En la actividad diaria se producen los gases que causan el cambio climático. Estos gases se producen quemando combustibles fósiles, que emiten CO₂, en centrales térmicas, vehículos de motor, calefacciones de carbón, gasóleo, gas, electricidad, aires acondicionados, etc. El modelo de consumo cada vez supone un mayor despilfarro energético, la dependencia del transporte motorizado y el aumento de las distancias, el gasto creciente en fabricar un mayor número de envases y los efectos ambientales debidos a su eliminación o aprovechamiento.

Respecto a los efectos a nivel ambiental del cambio climático se observa que el nivel del mar está aumentando, los glaciares se están fundiendo y los regímenes de lluvias están cambiando. Los fenómenos meteorológicos extremos son cada vez más intensos y frecuentes. Estos cambios influyen en los determinantes sociales y medioambientales de la salud, en la calidad del aire, la calidad del agua potable, la calidad y cantidad de alimentos.

El efecto potencial de las tendencias actuales del cambio climático que se han estado observando se describe como la "mayor amenaza para la salud mundial del siglo XXI"¹¹.

La evidencia muestra que los efectos adversos más graves tienden a afectar a las poblaciones más pobres y vulnerables, así problemas como el paludismo, muertes por diarreas, la malaria por falta de agua potable, la desnutrición, por falta de alimentos, afectan a los países menos desarrollados y la contaminación atmosférica y la mala calidad del aire afecta a países en vías de desarrollo o desarrollados debido a una urbanización rápida y no planificada¹⁰.

El cambio climático se ha convertido así en un factor de primer orden en el agravamiento de las situaciones de mala calidad del aire estructural, como efecto derivado del incremento de las temperaturas y la reducción de las precipitaciones, a sumar a otros "inconvenientes" ambientales como la menor disponibilidad de agua, la desertificación de amplios territorios tropicales y subtropicales o la mayor frecuencia de catástrofes naturales ligadas al clima. Además, los cambios en los patrones climáticos debidos al cambio climático pueden alterar el transporte, la dispersión, la deposición y la formación de contaminantes del aire en la atmósfera^{6, 7}.

Se ha detectado que la influencia humana es el principal impulsor de estos cambios. Si la tasa de contaminación antropogénica sigue aumentando, se espera que el cambio climático amplifique aún más los riesgos actuales y cree nuevos riesgos imprevistos para los ecosistemas naturales y humanos. Las poblaciones vulnerables, incluidos los niños, los ancianos y las personas con afecciones preexistentes, especialmente las enfermedades pulmonares y cardiovasculares, también serán un gran riesgo¹¹.

2. CALIDAD DEL AIRE: CONTAMINACIÓN ATMOSFÉRICA

La contaminación del aire es una alteración de la calidad del aire debido a las emisiones naturales o antropogénicas de sustancias físicas, químicas y biológicas.

La OMS hace años que considera la contaminación atmosférica una de las prioridades mundiales en salud. Según estimaciones de 2016, la contaminación atmosférica en las ciudades y zonas rurales de todo el mundo provoca cada año 4,2 millones de defunciones prematuras. El 91% de ellas se producen en países de ingresos bajos y medianos, principalmente de las Regiones de Asia Sudoriental y el Pacífico Occidental de la OMS.

Esto convierte la contaminación atmosférica en el mayor riesgo para la salud ambiental del mundo y uno de los mayores riesgos para la salud mundial, comparable con los riesgos para la salud "tradicionales", como el tabaquismo, el colesterol alto, la hiperglucemia y la obesidad.

La OMS estima que en 2016, aproximadamente el 58% de las muertes prematuras relacionadas con la contaminación atmosférica se debieron a cardiopatías isquémicas y accidentes cerebrovasculares, mientras que el 18% de las muertes se debieron a enfermedad pulmonar obstructiva crónica e infecciones respiratorias agudas, y el 6% de las muertes se debieron al cáncer de pulmón (Figura 1).

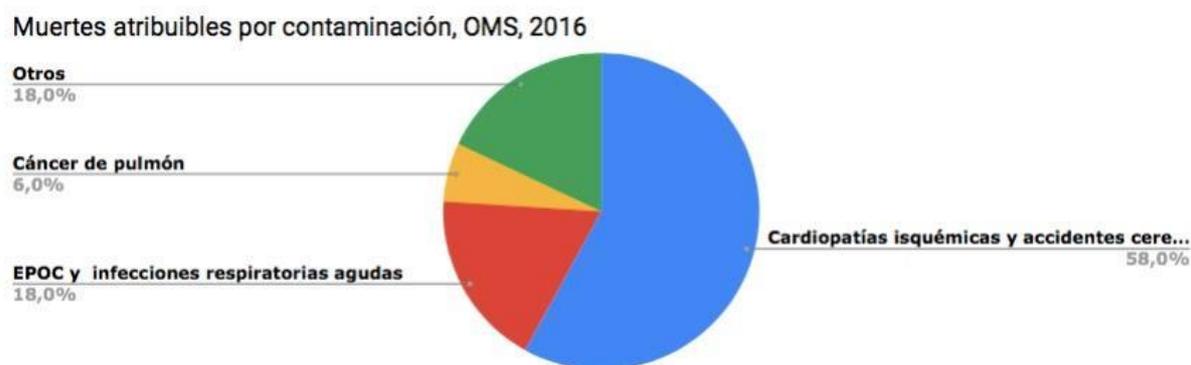


Figura 1. Causas de muertes atribuibles por contaminación según la OMS, 2016

Algunas muertes pueden atribuirse a más de un factor de riesgo al mismo tiempo. Por ejemplo, tanto el consumo de tabaco como la contaminación del aire ambiente pueden provocar cáncer de pulmón. Algunas de las muertes por cáncer de pulmón podrían haberse evitado con la mejora de la calidad del aire ambiente o con la reducción del consumo de tabaco¹⁰.

En este estudio nos centraremos en estudiar la repercusión de la contaminación atmosférica sobre el cambio climático y cómo esta afecta al aumento de número de casos de alergias y asma.

3. CONTAMINANTES ATMOSFÉRICOS

La contaminación del aire y el cambio climático están entrelazados. Las elevadas temperaturas y la sequía han incrementado los episodios de contaminación. El fuerte calor primaveral y estival, con una mayor anticipación, frecuencia y persistencia de las olas de calor, explica que los niveles de ozono troposférico hayan aumentado significativamente en 2017 en buena parte del Estado español ⁶.

En la actualidad, existen decenas de miles de contaminantes atmosféricos conocidos o sospechosos, que a veces actúan en sinergia entre sí y con otros parámetros (temperatura, viento, etc.). Sin embargo, muy pocos de ellos son objeto de seguimiento; sólo los que están cubiertos por reglamentos.²⁵ En Europa, los principales contaminantes atmosféricos de origen antropogénico son las partículas en suspensión tanto torácicas (PM₁₀) como respirables (PM_{2,5}), el dióxido de nitrógeno (NO₂), el dióxido de azufre (SO₂) y el O₃ troposférico, en este último caso a partir de las emisiones de precursores y posterior reacción fotoquímica.

Globalmente y excluyendo el tráfico marítimo y aéreo internacional y los incendios forestales, el transporte en general es la principal fuente en España, alcanzando por ejemplo unas emisiones totales de 326.000 toneladas de NO_x en 2016, el 39,2% del total inventariado, en su mayor parte procedentes del transporte por carretera. Por otro lado, los sectores residenciales y servicios aportaron en 2016 unas emisiones totales de 56.000 toneladas de NO_x el 6,3% del total, aunque con una tendencia creciente desde 1990, año base de los inventarios de emisiones ⁶.

En las zonas no urbanas la contaminación se debe principalmente a las instalaciones industriales y de producción de energía (centrales termoeléctricas, refinerías de petróleo, la industria siderúrgica, las fundiciones de metales no férreos, y las fábricas de cemento y grandes cerámicas). Por otro lado, a estas zonas les afecta la contaminación de las grandes ciudades, los contaminantes producidos en ellas viajan a través de corrientes de aire y se depositan en las zonas menos pobladas, interaccionando con otras partículas allí presentes y formando, por ejemplo, grandes cantidades de ozono troposférico (el cual es mayoritario en zonas rurales).

En el interior de casas y edificios también existe la contaminación del aire, en ellas se puede encontrar un cóctel de contaminantes químicos tóxicos y alérgenos: pinturas, adhesivos, pavimentos, productos de limpieza, residuos de tintes, calentadores y cocinas a gas, así como otros compuestos tóxicos, como el polvo de la pintura a base de plomo, radón y amianto²⁵.

Las características de los principales contaminantes químicos y sus fuentes más importantes se resumen en la *Tabla 1* ².

Descripción de los principales contaminantes atmosféricos químicos y sus fuentes

Contaminante	Formación	Estado físico	Fuentes
Partículas en suspensión (PM): PM ₁₀ , Humos negros.	Primaria y secundaria	Sólido, líquido	Vehículos Procesos industriales Humo del tabaco
Dióxido de azufre (SO ₂)	Primaria	Gas	Procesos industriales Vehículos
Dióxido de Nitrógeno (NO ₂)	Primaria y secundaria	Gas	Vehículos Estufas y cocinas de gas
Monóxido de carbono (CO)	Primaria	Gas	Vehículos Combustiones en interiores Humo de tabaco
Compuestos orgánicos volátiles (COVs)	Primaria, secundaria	Gas	Vehículos, industria, humo del tabaco Combustiones en interiores
Plomo (Pb)	Primaria	Sólido (partículas finas)	Vehículos, industria
Ozono (O ₃)	Secundaria	Gas	Vehículos (secundario a foto-oxidación de NO _x y COVs)

PM₁₀: partículas con un diámetro inferior a 10 µm
NO_x: óxidos de nitrógeno

*Tabla 1. Descripción de los principales contaminantes atmosféricos químicos y sus fuentes.
Rev Esp Salud Pública 2005, Vol 79 N° 2.*

PM (PM₁₀ y PM_{2.5})

Las PM son un indicador representativo común de la contaminación del aire. El término “partículas en suspensión” abarca un amplio espectro de partículas, sólidas y líquidas, en suspensión en el aire: sulfatos, nitratos, amoníaco, cloruro de sodio, hollín, polvos minerales y el agua son sus principales componentes; esta heterogeneidad hace que la investigación sobre las partículas y la interpretación de los resultados sea compleja 10.

La procedencia de las PM puede ser biogénico (sal marina, polvo resuspendido por acción eólica, granos de polen o esporas, cenizas volcánicas) o antropogénico (emitido fundamentalmente por la combustión de combustibles fósiles para la generación de energía eléctrica, incineración, calefacción doméstica y por vehículos de motor diésel especialmente).

La clasificación más común de las partículas se realiza en función de su tamaño, así las diferenciamos en dos grandes categorías:

PM₁₀ (Torácicas): aquellas partículas cuyo diámetro aerodinámico es ≤10 µm. Estas partículas pueden pasar la barrera faríngea alcanzando las vías altas respiratorias y los bronquios.

PM_{2.5} (Respirables): partículas cuyo diámetro aerodinámico es ≤ 2,5 µm. Su tamaño hace que sean 100% respirables, penetrando en el aparato respiratorio y depositándose en los alvéolos pulmonares.

La contaminación con partículas conlleva efectos sanitarios incluso en muy bajas concentraciones; de hecho, no se ha podido identificar ningún umbral por debajo del cual no se hayan observado daños para la salud. Estudios epidemiológicos realizados en varias ciudades muestran que la exposición a PM_{2.5} tiene efectos sobre la mortalidad y la morbilidad, así como la precipitación de aterosclerosis, resultados adversos en el nacimiento y enfermedad respiratoria en la infancia y otras enfermedades crónicas como la diabetes.

Según un estudio de la Comisión Europea (CE), la presencia de estas partículas en la atmósfera produce cada año 288.000 muertes prematuras en consonancia con otro estudio de

la OMS que afirmaba que la exposición a PM causaba la muerte prematura de 13.000 niños de entre uno y cuatro años de edad, cada año(OMS 2011)⁹.

DIÓXIDO DE NITRÓGENO (NO₂)

Como contaminante atmosférico, el NO₂ puede correlacionarse con varias actividades. Por un lado, es un gas tóxico que causa una importante inflamación de las vías respiratorias; por otro lado, constituye una gran parte de las PM_{2.5}, y en presencia de luz ultravioleta, el ozono¹⁰.

La principal formación de NO₂ es antropogénica por procesos de combustión: calefacción, generación de electricidad y motores de vehículos y barcos.

Estudios epidemiológicos han revelado que los principales efectos de la exposición a este gas son los síntomas de bronquitis en niños asmáticos, así como una disminución del desarrollo de la función pulmonar^{6,9}.

OZONO (O₃)

El ozono a nivel del suelo, distinto al de la capa de ozono, es uno de los principales componentes de la niebla tóxica. Éste se forma de manera secundaria por la reacción con la luz solar de contaminantes como los óxidos de nitrógeno (NO_x), monóxido de carbono (CO) y los compuestos orgánicos volátiles (COV) emitidos por los vehículos, los disolventes y la industria. Los niveles de ozono más elevados se registran durante los períodos de tiempo soleado, por ello es muy importante en países como España.

El exceso de ozono en el aire puede producir efectos adversos de consideración en la salud humana. Puede causar problemas respiratorios, provocar asma, reducir la función pulmonar y originar enfermedades pulmonares⁶.

El ozono es un poderoso oxidante que se ha asociado con daños estructurales persistentes en las vías respiratorias y en el tejido pulmonar, así como con síntomas más severos de asma y con un aumento de los ingresos hospitalarios respiratorios y de las muertes en Europa y los Estados Unidos²⁹.

DIÓXIDO DE AZUFRE (SO₂)

El SO₂ es un gas incoloro con un olor penetrante que se genera de forma antropogénica en la combustión de fósiles que contienen azufre usados para la calefacción doméstica, la generación de electricidad y los vehículos a motor.

El SO₂ puede afectar al sistema respiratorio y las funciones pulmonares, y causa irritación ocular. La inflamación del sistema respiratorio provoca tos, secreción mucosa y agravamiento del asma y la bronquitis crónica; asimismo, aumenta la propensión de las personas a contraer infecciones del sistema respiratorio. Los ingresos hospitalarios por cardiopatías y la mortalidad aumentan en los días en que los niveles de SO₂ son más elevados. En combinación

con el agua, el SO₂ se convierte en ácido sulfúrico, que es el principal componente de la lluvia ácida que causa la deforestación ⁶.

En la *Tabla 2*, elaborada a partir de datos obtenidos de la OMS se recogen los efectos sobre la salud de los principales contaminantes explicados, en función de la exposición a los mismos:

Efectos sobre la salud de la contaminación en función del tiempo de exposición contaminación atmosférica

SUSTANCIA	EXPOSICIÓN	
	CORTA	LARGA
PM10	Mortalidad; morbilidad; efectos adversos para la salud respiratoria y cardiovascular; mortalidad prematura; incremento de ingresos hospitalarios; EPOC; asma; todas las enfermedades respiratorias; enfermedades cardiorrespiratorias	Mortalidad; morbilidad; enfermedades respiratorias
PM2,5	Mortalidad y morbilidad	Mortalidad; morbilidad; mortalidad y morbilidad cardiovascular; efectos psicológicos y mecanismos biológicos plausibles con mortalidad y morbilidad; aterosclerosis, resultados adversos en el nacimiento, enfermedades respiratorias en la infancia, neurodesarrollo y funciones cognitivas; diabetes; bronquitis; cáncer de pulmón
OZONO	Mortalidad; morbilidad; mortalidad y morbilidad respiratoria y cardiovascular; trastornos pulmonares y vasculares; mortalidad por enfermedades cardiovasculares y respiratorias; ingresos hospitalarios por causas respiratorias y cardiovasculares	Mortalidad; mortalidad respiratoria y cardiorrespiratoria, mortalidad en personas sensibles (EPOC, diabetes, insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio); asma, lesiones crónicas y cambios estructurales en las vías respiratorias, trastornos en el desarrollo cognitivo, trastornos en la salud reproductiva, partos prematuros; mortalidad diaria; mortalidad por cardiopatías; agravamiento del asma, atención hospitalaria para el asma; desarrollo de la función pulmonar
NO2	Mortalidad; morbilidad; inflamación e hiperreactividad de las vías respiratorias, cambios estructurales en células pulmonares	Mortalidad; morbilidad; mortalidad y morbilidad respiratoria y cardiovascular; trastornos respiratorios y de la función pulmonar en niños; ingresos hospitalarios; síntomas respiratorios; susceptibilidad a infección respiratoria

Tabla 2. Efectos sobre la salud de los principales contaminantes atmosféricos.

Las Directrices ordenadas por la OMS para reducir el número de estos contaminantes en el aire están recogidas en la *Tabla 3*. Se tratan de medidas medias anuales y en algunos casos diarios.

VALORES LÍMITE DE EXPOSICIÓN (OMS)	
PM2.5	10 µg/m ³ media anual
	25 µg/m ³ , media de 24 hora
PM10	20 µg/m ³ , media anual
	50 µg/m ³ , media de 24 horas
O3	100 µg/m ³ , media de ocho horas
NO2	40 µg/m ³ , media anual
	200 µg/m ³ , media de una hora
SO2	20 µg/m ³ , media de 24 horas
	500 µg/m ³ , media de 10 minutos

Tabla 3. Realizada según datos OMS (2 de Mayo 2018)

La OMS señala que mediante la reducción de la contaminación con partículas (PM₁₀) de 70 a 20 microgramos por metro cúbico (µg/m³) es posible reducir en un 15% el número de defunciones relacionadas con la contaminación del aire. Pero la realidad es que sólo el 12% de las ciudades del mundo cumplen las directrices de la OMS sobre calidad del aire, y algunas ciudades sufren niveles de contaminación entre 2 y 5 veces superiores a los umbrales de las directrices.

OTROS CONTAMINANTES: AEROALÉRGENOS

Se consideran aeroalérgenos todos aquellos organismos que usan el aire como transporte pasivo y el sistema inmune reconoce como cuerpos extraños (antígenos). Principalmente se deben a proteínas derivadas de bacterias, micro algas, hongos microscópicos, protozoos, algunos insectos y, en ciertos casos, los virus y otras estructuras de propagación, como las esporas de los hongos, de musgos y helechos, o los granos de polen de las plantas superiores que pueden desencadenar cascadas de reacciones químicas y biológicas en el sistema inmunológico, lo que conduce a la sensibilización alérgica y a la formación de anticuerpos IgE₆.

Estos componentes influyen en la calidad del aire ya que debido a ellos se desarrollan patologías tan prevalentes como la rinitis alérgica y el asma, tratadas en este estudio más adelante.

Las enfermedades alérgicas constituyen una de las patologías más prevalentes en nuestro medio, afectando en la actualidad aproximadamente al 25% de la población, y cuya frecuencia está aumentando en los últimos años en la mayoría de los países industrializados. En concreto, las enfermedades alérgicas de las vías respiratorias (rinitis y asma alérgicos) suponen un importante volumen de consultas médicas, tanto en Atención Primaria como Especializada. La polinosis ha aumentado considerablemente desde mediados del siglo XX, cuando afectaba solo al 1% de la población, hasta la actualidad cuando entre un 15-40% de la población en Europa sufre alergia y asma, dependiendo de la zona de estudio. Los brotes estacionales de polinosis generan un aumento del consumo de antihistamínicos_{6, 10}.

La OMS estima que alrededor de 334 millones de personas sufren actualmente asma en el mundo. De todo esto concluimos la importancia de los aeroalérgenos como contaminantes del aire a la hora de hablar de la calidad de la misma₂₅.

4. EFECTOS DE LA CONTAMINACIÓN ATMOSFÉRICA SOBRE LA SALUD

En la *Figura 2* se engloban los resultados de tres estudios diferentes realizados por investigadores de la Escuela Nacional de sanidad del instituto de salud Carlos III sobre muertes atribuibles en España por contaminación de NO₂, O₃, PM₁₀ y PM_{2,5} en el periodo 2000-2009₁.

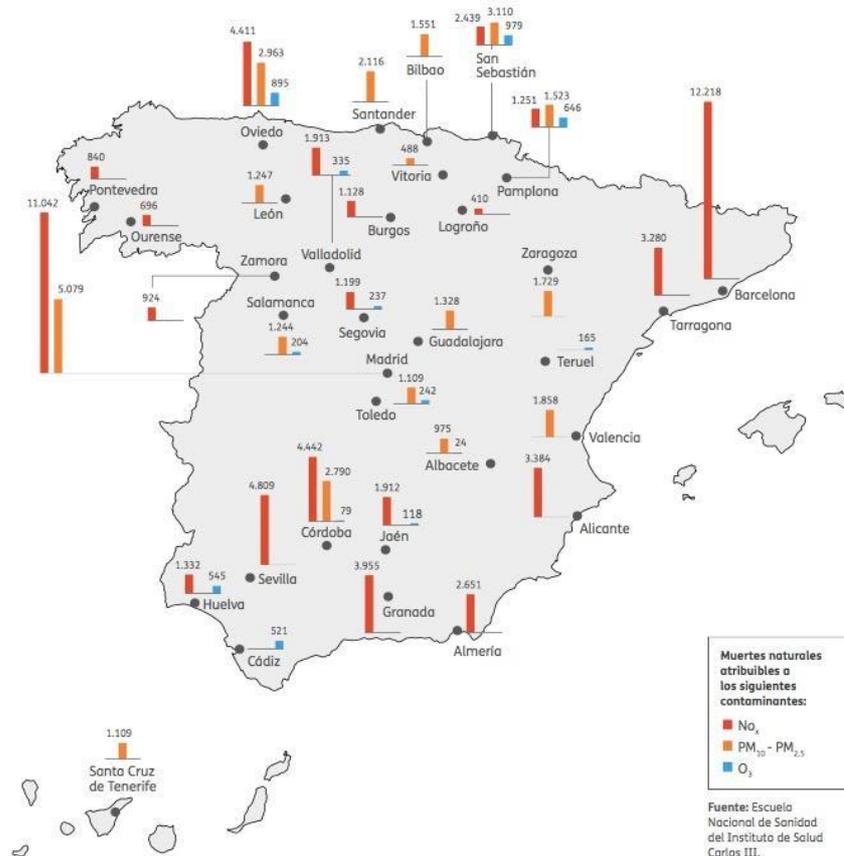


Figura 2. Muertes naturales atribuibles a NO₂, O₃, PM₁₀ y PM_{2,5}₁

Niños, ancianos y mujeres son la población más proclive a sufrir el impacto de la mala calidad del aire, prueba de ello es el aumento de ingresos hospitalarios y visitas a urgencias en estos grupos de la población cuando los niveles de contaminación son elevados. La ciencia ha constatado que las partículas PM_{2,5} tienen efectos más graves para la salud que las más grandes, las PM₁₀. Esto es debido a que se pueden acumular en el sistema respiratorio aumentando el riesgo de patologías como el desarrollo de asma y alergias en población infantil y disminuyendo la función pulmonar en menores y personas de tercera edad o en pacientes con problemas cardiacos y respiratorios.

Una recién investigación de la OMS, asoció 101 enfermedades a los efectos generados por la insalubridad en el ambiente.

Las principales enfermedades respiratorias afectadas por la contaminación atmosférica son el asma, la EPOC (Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica), las infecciones respiratorias de

vías bajas y las alergias. De todas las enfermedades respiratorias, la EPOC es donde más parece cebarse la contaminación. De hecho, y por ejemplo, además de tener mayor incidencia en aquellos que fuman o se exponen de forma continua al humo del tabaco, también afecta a todos los que respiran aire contaminado. Según la OMS, la contaminación atmosférica causa unas 950.000 muertes anuales por EPOC₁.

La Fundación Española del Corazón reconoce que las partículas en suspensión (PM) pueden pasar desde los pulmones directamente al torrente sanguíneo y causar daño en la pared de las arterias reduciendo su capacidad vasodilatadora. Si la exposición es continuada puede ocasionar a largo plazo el engrosamiento y acumulación de grasas en las arterias y desembocar en una arterosclerosis. Asimismo, puede favorecer la coagulabilidad de la sangre, aumentando el riesgo de padecer accidentes trombóticos. Según la Sociedad Española del Corazón (SEC), si una ciudad de las dimensiones como las de Madrid o Barcelona reduce el nivel de contaminación a los índices recomendados por las instituciones internacionales, el número anual de ingresos hospitalarios por enfermedad cardiovascular y respiratoria disminuiría en 1.800. El descenso de muertes sería de hasta de 3.500.

Respecto al deterioro cognitivo, los niveles elevados de ozono, óxido de nitrógeno o monóxido de carbono se han relacionado de forma directa con el riesgo de demencia. Además, los investigadores reconocen que los niveles altos de contaminación reducen en aproximadamente un tercio el desarrollo de la memoria de trabajo.

Recientemente, un nuevo estudio epidemiológico a gran escala llevado a cabo por ISGlobal y la sociedad Americana contra el Cáncer vincula algunos contaminantes del aire con la mortalidad por cáncer de riñón, vejiga y colorrectal₁.

OBJETIVO

El objetivo de este estudio es realizar una revisión bibliográfica sobre la contaminación atmosférica y la calidad del aire, con el fin de observar cómo el cambio climático y la contaminación afectan a la salud y de qué manera. Se trata también en profundidad cómo estos factores afectan a enfermedades como el asma y las alergias, y como la contaminación atmosférica está implicada tanto en el aumento de la prevalencia como la gravedad de los casos.

MATERIAL Y MÉTODOS

En este trabajo se ha realizado una revisión bibliográfica sobre el impacto del cambio climático en la salud y en los procesos respiratorios más detalladamente. Para ello se han analizado contenidos de revistas de divulgación científica y artículos científicos, todos ellos citados en la bibliografía. La búsqueda de los artículos se realizó principalmente en inglés, puesto que los estudios más recientes se redactaron en este idioma. Las palabras clave utilizadas fueron “cambio climático”, “contaminación atmosférica”, “calidad del aire”, “asma”, “alergia”, “ozono”, “dióxido de carbono”, “alérgenos” y “polen”.

Se han utilizado diferentes bases de datos como PubMed, SciELO, Google Académico y editoriales como Elsevier. También se han visitado páginas web de interés, como la de la Organización Mundial de la Salud (WHO), la Agencia Española de Meteorología (AEMET) y la Revista Española de Salud Pública.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

1. DESARROLLO DE ALERGIAS Y ASMA DEBIDO AL CAMBIO CLIMÁTICO Y LA CONTAMINACIÓN ATMOSFÉRICA

Las enfermedades respiratorias alérgicas y el asma son el resultado de la interacción entre el entorno y el sistema inmunológico.

Como consecuencia de la creciente evidencia de la relación entre el cambio climático y el asma y la alergia, es importante centrarse en los factores subyacentes: se espera que el calentamiento global afecte al inicio, la duración y la intensidad de la temporada de polen, por una parte, y la tasa de exacerbaciones del asma debidas a infecciones respiratorias, por otra.

A su vez, cada vez es más evidente la relación entre contaminación y aparición de alteraciones en el sistema inmunológico y las modernas epidemias de eccemas de contacto, alergias cutáneas u oculares, asma alérgica o patologías más agresivas como enfermedades autoinmunes. El aumento de los niveles de oxidantes atmosféricos y de partículas en el aire puede provocar modificaciones proteicas en la atmósfera, así como en el cuerpo humano debido a los elevados niveles de estrés oxidativo, especialmente en el líquido de revestimiento epitelial. Además, los contaminantes del aire y los factores de estrés climático, como la radiación UV, la sequía, la salinidad y las temperaturas extremas, también pueden inducir sensibilidades e inflamaciones crónicas ^{5,26,23}.

Como consecuencia del cambio climático, las condiciones de calor y sequía contribuyen al riesgo de incendios forestales, el humo de estos incendios puede viajar cientos de kilómetros a lo largo de las áreas de fuego, exponiendo a las personas a una compleja mezcla de partículas finas, precursores de ozono y otros compuestos que pueden irritar el epitelio respiratorio, exacerbar las enfermedades respiratorias crónicas, el asma y aumentar los riesgos de infección respiratoria aguda.

Los contaminantes del aire causan lesiones celulares directas o inducen vías de señalización intracelular y factores de transcripción que se sabe que son sensibles al estrés oxidativo.

Los estudios in vitro sugieren que los contaminantes del aire modulan varios parámetros inflamatorios a nivel celular. El ozono tiene una fuerte actividad de oxidación y puede inducir la liberación de mediadores inflamatorios como el hialurónico, el factor activador plaquetario (PAF), la interleucina (IL)-1 β , y el factor de necrosis tumoral TNF- α de las células pulmonares. De manera similar, se ha demostrado que las partículas ambientales inducen la liberación de TNF- α y de la proteína inflamatoria macrófaga MIP-2 de las células pulmonares. Por otro lado, los estudios de células B humanas han demostrado que las partículas de escape de gasóleo (DEP) y los hidrocarburos poliaromáticos (PAH) derivados de las DEP pueden inducir la síntesis de IgE en presencia de anticuerpos monoclonales IL-4 y CD40, lo que sugiere que este contaminante puede potenciar la sensibilidad a los alérgenos comunes. Los estudios de ozono, dióxido de nitrógeno (NO₂) y DEP han demostrado que

estos contaminantes inducen la permeabilidad de los cultivos de células epiteliales bronquiales humanas. Como resultado, esto puede llevar a un retraso en la eliminación de alérgenos e irritantes inhalados en las vías respiratorias. Además, el aumento de la permeabilidad de las vías respiratorias puede resultar en una mayor penetración de estos agentes en la submucosa, donde pueden interactuar con células residenciales como las células musculares lisas de las vías respiratorias y los fibroblastos, así como con células inflamatorias como los mastocitos, los eosinófilos, los linfocitos y los neutrófilos²⁸.

Los estudios de pacientes asmáticos han sugerido que sus células epiteliales de las vías respiratorias son más susceptibles a los efectos nocivos de los contaminantes del aire. Por ejemplo, aunque el ozono y el NO₂ no afectaron a la permeabilidad de las células epiteliales bronquiales obtenidas de sujetos no asmáticos, estos gases aumentan la permeabilidad de los cultivos de asmáticos. En condiciones de cultivo estándar, las células bronquiales epiteliales asmáticas produjeron mayores cantidades de IL-8, GM-CSF, sICAM-1 y RANTES en comparación con las células no asmáticas²⁸.

En cuanto a los grupos de población más susceptibles de verse afectados por estos contaminantes, se ha de tener en cuenta que, si bien toda la población humana se ve afectada por la calidad del aire, existe una gran variabilidad en la exposición a los contaminantes atmosféricos, así como en la susceptibilidad individual, de modo que el alcance de la respuesta a la contaminación atmosférica y los efectos sobre la salud varían de un individuo a otro. Los niños son susceptibles a los efectos de la contaminación del aire porque sus pulmones y sistemas inmunológicos se están desarrollando, son más activos en ambientes con altos niveles de contaminantes del aire y reciben dosis más altas de contaminantes del aire en comparación con los adultos debido a las diferencias en las frecuencias respiratorias y los patrones. Los niños asmáticos son aún más susceptibles debido a sus vías respiratorias inflamadas e hiperreactivas. Los ancianos son otro segmento de la población que corre un mayor riesgo potencial de sufrir los efectos de la contaminación atmosférica sobre la salud debido al envejecimiento normal o patológico. Sin embargo, existen pocos datos sobre las poblaciones de personas mayores. Además de la edad, otros factores que contribuyen a la susceptibilidad individual son el sexo/género, las enfermedades subyacentes, el tabaco y la dieta, la actividad física, el índice de masa corporal (IMC) y los antecedentes genéticos. En términos de mayor vulnerabilidad debido a una mayor exposición, el estudio Aphekom mostró que vivir cerca de las carreteras transitadas es la causa del 15 % del asma en los niños. Datos recientes han indicado que las poblaciones socioeconómicamente desfavorecidas son otro grupo que corre un mayor riesgo de sufrir los efectos de la contaminación atmosférica debido a la proximidad de las fuentes de contaminación atmosférica^{28,30,31}.

2. ALERGIA

El desarrollo de las alergias es un proceso multifactorial complejo que implica varios factores que influyen en la predisposición del cuerpo y la respuesta inmunitaria. La manifestación de las enfermedades alérgicas depende de la exposición a alérgenos, adyuvantes y otros factores ambientales y de estilo de vida. Como se muestra en la *Figura 3*, entre los factores de riesgo de las enfermedades alérgicas se encuentran la predisposición genética del individuo, la reducción de la exposición infantil a patógenos y parásitos (“hipótesis de la higiene”), la dieta/nutrición, el estrés psicológico/social y la contaminación del medio ambiente, incluidos los contaminantes del aire exterior e interior (ozono, óxidos de nitrógeno, partículas de gases de escape del gasóleo, humo de tabaco, etc.)

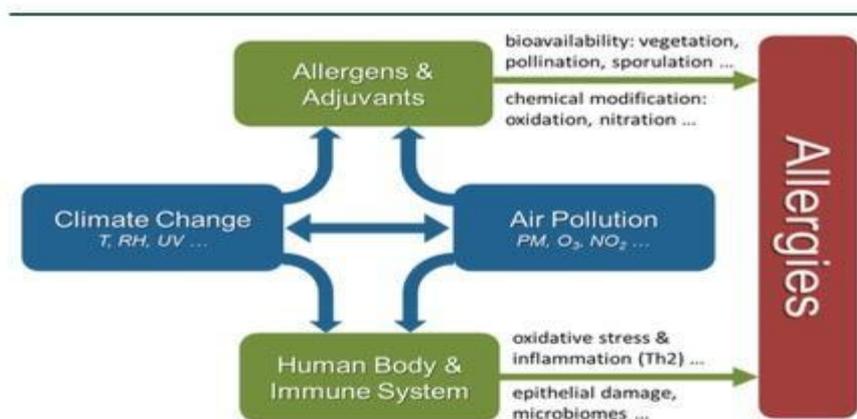


Figure 1. Interplay of air pollution and climate change can promote allergies by influencing the human body and immune system, as well as the abundance and potency of environmental allergens and adjuvants.

*Figura 3. La interacción entre la contaminación del aire y el cambio climático puede promover las alergias al influir en el cuerpo humano y en el sistema inmunológico, así como en la abundancia y potencia de los alérgenos y adyuvantes ambientales.*²²

El cambio climático está influyendo en los patrones de vegetación y en la fisiología de las plantas a través de cambios espaciales y temporales en la temperatura y la humedad, y el aumento del dióxido de carbono atmosférico (CO₂) afecta a la biología de las plantas al suministrar más carbono para la fotosíntesis, la producción de biomasa y el crecimiento. Estudios realizados en invernaderos ambientalmente controlados han demostrado que el aumento de las temperaturas y el aumento de las concentraciones atmosféricas de CO₂ dan como resultado una mayor producción de polen, incluso en el caso de un aumento de los niveles de ozono, un repesor de la producción de polen. Estos factores pueden influir en la propagación de las plantas invasoras, el comienzo, la duración y la intensidad de la polinización, los patrones de fructificación y la esporulación de los hongos, así como el contenido de alérgenos y la alergenicidad de los granos de polen, esporas de hongos y otras partículas biológicas en aerosol (Figura 4)²³.

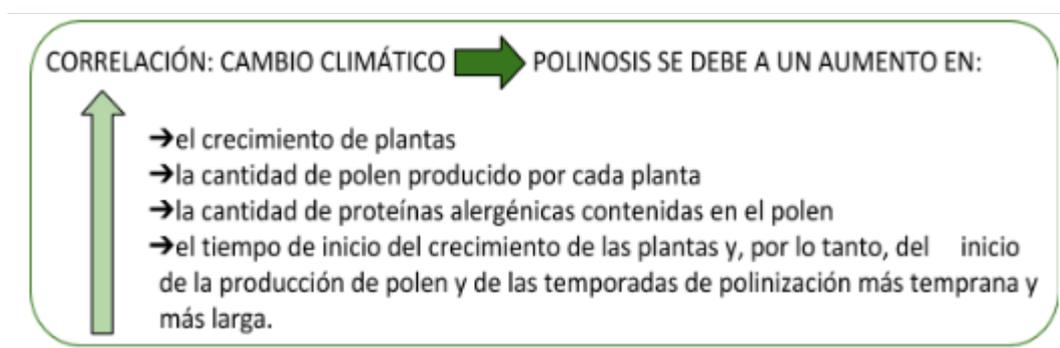


Figura 4. Por qué el cambio climático está correlacionado con la alergia al polen, ²⁵

Una vez que los granos de polen entran en contacto con una superficie húmeda, absorben el agua sufriendo un rápido cambio metabólico, y los alérgenos del polen se liberan rápidamente cuando los granos de polen entran en contacto con la mucosa oral, nasal o conjuntival, induciendo así la aparición de síntomas de polinosis en pacientes sensibilizados²⁸.

Los granos de polen generalmente pertenecen a la fracción gruesa de la materia particulada del aire (diámetros de partícula $>10 \mu\text{m}$), pero también se encuentran esporas de hongos y fragmentos de polen en la materia particulada fina ($<2,5 \mu\text{m}$), que pueden ser liberados a la atmósfera cuando el polen estalla bajo un choque osmótico y pueden crear un aerosol alérgico inhalable el cual puede penetrar profundamente en el tracto respiratorio humano y en las regiones alveolares del pulmón²².

Un reciente estudio de un conjunto de datos sobre el polen a escala continental revela una tendencia creciente en la cantidad anual de polen en el aire para muchos taxones en Europa, que es más pronunciada en las zonas urbanas que en las rurales. Según este estudio, el cambio climático puede contribuir a estos cambios, sin embargo, el aumento de las temperaturas no parece ser un factor de influencia importante. En cambio, sugiere que el aumento antropogénico de los niveles de CO_2 en la atmósfera puede ser más influyente, siendo este mayor en las zonas urbanas y centros de ciudad, lo cual deriva a pensar que la polinización, siendo mayor en las zonas rurales se vería más afectada por los cambios en el clima dentro de las ciudades ^{11, 13, 14, 15, 16, 24}.

En los países de la Unión Europea, entre el 8 y el 35% de los adultos jóvenes presentan anticuerpos séricos IgE contra los alérgenos del polen de pasto más frecuentes, y el coste de la alergia al polen en términos de incapacidad laboral, baja por enfermedad, consulta a médicos y medicamentos es muy elevado²⁸.

3. ASMA

El asma alérgica es un trastorno heterogéneo de las vías respiratorias conductoras que implica inflamación crónica de las mismas, pérdida de su función y remodelación de los tejidos. La prevalencia del asma ha aumentado rápidamente en las últimas décadas hasta alcanzar proporciones epidémicas y en la actualidad se calcula que hay unos 300 millones de enfermos en todo el mundo, un total que se espera que aumente drásticamente en los próximos 15-20 años.

Se cree que el asma surge de la compleja interacción entre la susceptibilidad genética y las influencias ambientales, el momento y la duración de exposición a alérgenos y la exposición a infecciones respiratorias. (*Figura 5*) ²⁶.

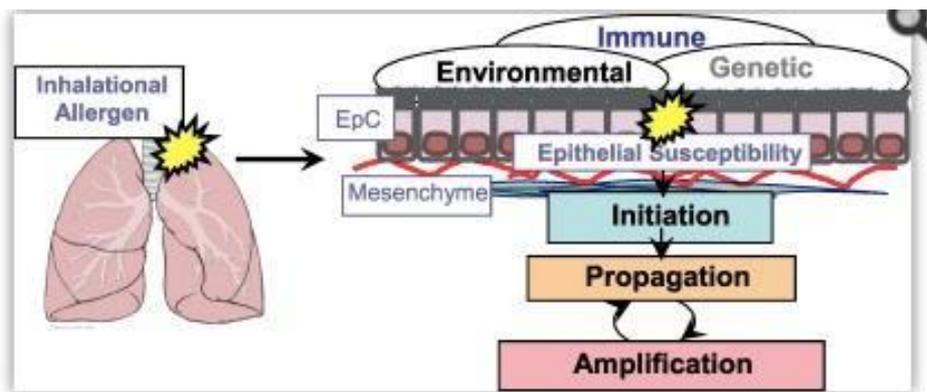


Figura 5. Los factores locales de susceptibilidad de las vías respiratorias, junto con la carga inmunitaria específica de los alérgenos, interactúan tanto en la inducción como en la expresión posterior del asma. 26

Estudios sobre los mecanismos químicos de los contaminantes atmosféricos (ozono, óxidos nitrogenados, dióxido de azufre) han demostrado su importante papel en la inducción de la inflamación de las vías respiratorias, además de influir en la afluencia de neutrófilos, la liberación de citoquinas/quimiocinas, la producción de glóbulos blancos, la producción de radicales libres de oxígeno, las respuestas celulares y tisulares mediadas por endotoxinas, la estimulación de los receptores irritantes y la modificación covalente de las principales enzimas celulares produciendo estrés oxidativo, principal proceso proinflamatorio. Las exposiciones a contaminantes también pueden alterar la producción de moco, dañar el epitelio de las vías respiratorias, perjudicar la claridad mucociliar y desencadenar la hiperreactividad de las vías respiratorias 21,22.

El incremento significativo entre los ingresos por asma, bronquitis y neumonía, en la población pediátrica, atribuible a la tasa de contaminantes atmosféricos, es algo que ya ha sido demostrado y que la OMS recoge en su informe sobre la calidad del aire en 2014. En estos estudios realizados en Madrid se demuestra que hasta un 8,37% de los ingresos pediátricos podrían evitarse (3.959 en la Comunidad de Madrid), y un 8% de las consultas pediátricas (384.000 en la CAM) si no se superasen los valores recomendados de contaminantes 10.

Respecto al cambio climático, a medida que aumenta el nivel del mar y se calientan las temperaturas oceánicas, se prevé que las tormentas y los huracanes aumenten en frecuencia e intensidad, aumentando la vulnerabilidad y la exposición a las inundaciones costeras. Esto promueve la proliferación de microbios y moho, con niveles de moho en interiores, endotoxinas y glucanos fúngicos similares a los que se encuentran en entornos agrícolas y a niveles asociados con efectos adversos en la salud respiratoria. Numerosos estudios han demostrado que estas tormentas causan y agravan los trastornos respiratorios, incluyendo el asma y la rinitis alérgica. El llamado "asma de tormenta eléctrica" se caracteriza por exacerbaciones agudas del asma, posiblemente causadas por la dispersión de partículas alérgicas inhalables derivadas del polen de las plantas y esporas de hongos por ruptura osmótica. Por otro lado, las variaciones regionales relacionadas con el cambio climático de la humedad exterior y la humedad interior de los hogares también pueden provocar un aumento de los síntomas respiratorios y del asma atópica inducida por sustancias alérgicas y adyuvantes procedentes de hongos, otros microbios y ácaros23.

Gargano et al (2018) realizaron un estudio sobre las personas que participaron en los esfuerzos ambientales y de reconstrucción después del huracán Sandy (2012, Nueva Jersey/Nueva York) y demostraron que más de un tercio de los participantes (34.4%) reportaron síntomas del tracto respiratorio inferior. Más recientemente, tras el paso del huracán María en Puerto Rico (2017), Associated Press notificó un aumento en el número de casos y gravedad de asma que podría atribuirse al aumento en el uso de generadores de diesel o gasolina, a los altos niveles de humedad y proliferación de hongos, así como el aumento en el número de problemas con los roedores y las cucarachas en los hogares que sufrieron daños^{17, 18}.

Es demasiado pronto para saber las consecuencias asmáticas atribuidas a los eventos climáticos de 2018, pero se podrán incluir en tales como los incendios forestales de California, los huracanes del Atlántico, la actividad volcánica en Hawaii, y los eventos de inundaciones en Venecia, Italia¹¹.

Otra consecuencia potencial del cambio climático que podría afectar los resultados del asma son las tormentas de arena en África que se han incrementado debido a las condiciones de sequía y que posteriormente afectan áreas en el Caribe, el sur de los Estados Unidos y otras partes del mundo como se explica en un estudio realizado por Prospero y Lamb¹⁹.

Aunque el efecto de los contaminantes del aire puede ser individual, el efecto combinado de los picos de exposición o de la exposición crónica de bajo nivel a una mezcla de contaminantes transportados por el aire puede resultar en un efecto pronunciado en pacientes con enfermedades asmáticas alérgicas o no alérgicas subyacentes¹¹.

CONCLUSIÓN: PREDICCIONES Y ESTRATEGIAS

El coste económico anual de las muertes prematuras por contaminación atmosférica en los países de la región de la OMS asciende, según datos aportados por la misma a 1.431 billones de dólares anuales. Este dato acompañado de la importancia de las patologías asociadas a la contaminación ha llevado al desarrollo de este trabajo.

La predicción de los efectos del cambio climático en la contaminación atmosférica relacionada con la salud se ve obstaculizada por varios límites: las emisiones futuras dependen de numerosos factores, como el crecimiento de la población, el desarrollo económico, el uso y la producción de energía; los conocimientos actuales sobre los efectos del clima en la contaminación atmosférica siguen siendo insatisfactorios; sigue siendo necesario mejorar los inventarios de emisiones y los conjuntos de datos de observación.

Los cambios climáticos proyectados durante el próximo siglo influirán en los sistemas reproductivos de plantas y hongos y alterarán la sincronización, producción y distribución de los aeroalérgenos. El aumento de la exposición a alérgenos como resultado del calentamiento global, combinado con la exposición a contaminantes que actúan sinérgicamente para intensificar la respuesta alérgica, podría indicar un aumento de los problemas respiratorios ²⁸.

Más allá de los enfoques clínicos y de salud pública para reducir la exposición, otra estrategia que se debe utilizar antes de que se alcancen las metas de aire limpio es disminuir, cuando sea posible, la susceptibilidad de los individuos a la contaminación del aire o proteger a los individuos susceptibles. Se ha estudiado la suplementación dietética con antioxidantes para la posible reducción de la incidencia o morbilidad del asma, ya que el estrés oxidativo pulmonar

y sistémico aumenta las respuestas inflamatorias pertinentes al asma y la alergia. Pequeños ensayos clínicos sugieren que los antioxidantes específicos de la dieta o los suplementos vitamínicos podrían mejorar el control del asma o la función pulmonar en niños o adultos asmáticos. Pero se necesitan más estudios centrados en la suplementación de antioxidantes para evaluar si los antioxidantes reducen la incidencia del asma o mejoran el control del asma y para evaluar los posibles beneficios y riesgos de los ensayos en poblaciones vulnerables con deficiencias conocidas de antioxidantes en la dieta que tienen un acceso limitado a ellos y también están expuestos a altos niveles de fuentes ambientales de oxidantes. Un segundo enfoque implica la inducción de defensas antioxidantes enzimáticas, como la glutatión-S-transferasa, especialmente para individuos con variantes genéticas de riesgo de enzimas antioxidantes clave ^{28, 33}.

Las políticas, la prevención, el asesoramiento y el tratamiento deben proteger a todas las personas y, en particular, a las más vulnerables. Más en general, la búsqueda de mecanismos responsables de los efectos de la contaminación atmosférica debe continuar en los trabajos futuros, de modo que se puedan aplicar estrategias de prevención eficaces para proteger a las personas, especialmente a las más vulnerables ^{32,28}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Alvarez, Clemente; Matey, Patricia; Tristán, Rosa M. El aire que respiras: la contaminación atmosférica en las ciudades. Observatorio DKV de Salud y Medio Ambiente en España, 2018.
2. A Prüss-Ustün, J Wolf, C Corvalán, R Bos and M Neira. Preventing disease through healthy environments: a global assessment of the burden of disease from environmental risks. OMS, 2016.
3. Ballester, Ferran. Contaminación atmosférica, cambio climático y salud. Rev. Esp. Salud Pública [online], 2005.
4. Beamer, Paloma I. PhD. Air pollution contributes to asthma deaths, 2019
5. Boldo, Elena; Querol, Xavier. 10.1016/j.gaceta.2014.04.003. Gac Sanit, 2014
6. Ceballos, Miguel Ángel; y colaboradores. La calidad del air en el Estado español durante 2017. Ecologistas en acción, 2018 .
7. J Allergy Clin Immunol. Impact of weather and climate change with indoor and outdoor air quality in asthma: A Work Group Report of the AAAAI Environmental Exposure and Respiratory Health Committee, 2019.
8. López Gigosos, Maria Jesus. Contaminación Atmosférica, Morbilidad y Mortalidad en la ciudad de Albacete, 2005.
9. OMS | Calidad del aire ambiente (exterior) y salud. WHO. 2017; Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs313/es/>
10. Poole, Jill A. MD. et al. Impact of weather and climate change with indoor and outdoor air quality in asthma: A Work Group Report of the AAAAI Environmental Exposure and Respiratory Health Committee. Allergy clin immunol volume 143, number 5, 2019.
11. Sánchez Fernández, Carlos. Efectos sobre la salud de la contaminación ambiental con especial referencia al caso de Madrid. Asociación para la Defensa de la Sanidad Pública de Madrid, 2018.

12. Fitter AH, Fitter RS. Rapid changes in flowering time in British plants. *Science*, 2002
13. Ariano R, Canonica GW, Passalacqua G. Possible role of climate changes in variations in pollen seasons and allergic sensitizations during 27 years. *Ann Allergy. Asthma Immunol*, 2010.
14. Zhang Y, Bielory L, Mi Z, Cai T, Robock A, Georgopoulos P. Allergenic pollen season variations in the past two decades under changing climate in the united states. *Glob Chang Biol*, 2015.
15. Albertine JM, Manning WJ, DaCosta M, Stinson KA, Muilenberg ML, Rogers CA. Projected carbon dioxide to increase grass pollen and allergen exposure despite higher ozone levels. *PLoS One*, 2014.
16. Gargano LM, Locke S, Jordan HT, Brackbill RM. Lower respiratory symptoms associated with environmental and reconstruction exposures after hurricane sandy. *Disaster Med Public Health Prep*, 2018.
17. Puerto Rico struggles with jump in asthma cases post-Maria. Accessed September 5, 2018.
18. Prospero JM, Lamb PJ. African droughts and dust transport to the Caribbean: climate change implications. *Science*, 2003.
19. Nel A. Atmosphere. Air pollution-related illness: effects of particles. *Science*, 2005.
20. Brandt EB, Biagini Myers JM, Acciani TH, Ryan PH, Sivaprasad U, Ruff B, et al. Exposure to allergen and diesel exhaust particles potentiates secondary allergen-specific memory responses, promoting asthma susceptibility. *J Allergy Clin Immunol*, 2015.
21. Spann K, Snape N, Baturcam E, Fantino E. The impact of early-life exposure to airborne environmental insults on the function of the airway epithelium in asthma. *Ann Glob Health*, 2016.
22. Reinmuth-Selzle K, Kampf CJ, Lucas K, et al. Air Pollution and Climate Change Effects on Allergies in the Anthropocene: Abundance, Interaction, and Modification of Allergens and Adjuvants. *Environ Sci Technol*, 2017.
23. Ziello C, Sparks TH, Estrella N, Belmonte J, Bergmann KC, et al. Changes to Airborne Pollen Counts across Europe. *PLoS ONE*, 2012.
24. Ministerio de Sanidad, servicios sociales e igualdad. Impactos del Cambio Climático en la Salud. Informes, estudios e investigación, 2013.
25. D'Amato et al. Multidisciplinary Respiratory Medicine. Effects on asthma and respiratory allergy of Climate change and air pollution, 2015.
26. Murdoch, Jenna R, and Clare M Lloyd. Chronic inflammation and asthma, 2010.
27. Takaro TK, Knowlton K, Balmes JR. Climate change and respiratory health. *Expert Rev Resp Med*, 2013.
28. D'Amato G, Holgate ST, Pawankar R. Meteorological conditions, climate change, new emerging factors, and asthma and related allergic disorders. A statement of the World Allergy Organization. *World Allergy Organ J*, 2015.
29. Jacob DJ, Winner DA. Effect of climate change on air quality. *Atmos Environ*. 2009.
30. Perez L, Declercq C, Iñiguez C, Aguilera I, Badaloni C, Ballester F, et al. Chronic burden of near-roadway traffic pollution in 10 European cities. (APHEKOM network). *EurRespir J*, 2013.
31. Cecchi L, D'Amato G, Annesi-Maesano I. Climate, urban air pollution, and respiratory allergy. Reference Module in Earth Systems and Environmental Sciences, from Climate Vulnerability, Volume 1. Elsevier, 2013.
32. Gilliland FD. Outdoor air pollution, genetic susceptibility, and asthma management: Opportunities for intervention to reduce the burden of asthma. *Pediatrics*, 2009.

33. Morero-Macias Hand, Romieu I. Effects of antioxidant supplements and nutrients on patients with asthma and allergies. J Allergy Clin Immunol, 2014.