



**FACULTAD DE FARMACIA  
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO  
CAMBIO CLIMÁTICO Y SU RELACIÓN CON  
ENFERMEDADES RESPIRATORIAS**

Autor: Guillermo Bilbao Martín

Tutor: Rosario Gavilán García

Convocatoria: Junio 2018

# ÍNDICE

Resumen.....	3
Abstract.....	3
Introducción y antecedentes.....	4
Objetivos.....	6
Metodología.....	6
Resultados y discusión.....	6
- Agentes contaminantes del aire.....	8
- Mecanismos patológicos de los contaminantes.....	12
- Alergia y asma.....	16
Conclusiones.....	18
Bibliografía.....	19

## **RESUMEN**

Este trabajo ha sido realizado con la finalidad de establecer una relación entre el cambio climático, la contaminación atmosférica y los efectos que estos dos primeros tienen sobre la salud de la población, específicamente sobre el aparato respiratorio.

Se ha recurrido a la búsqueda bibliográfica de artículos científicos que elucidasen una explicación de por qué las modificaciones en el clima, producidas en parte por la presencia de contaminantes liberados a la atmósfera, han dado lugar en los últimos años a un aumento considerable de la incidencia del asma y otras enfermedades respiratorias en la sociedad. Para ello se han explicado las principales características de estos contaminantes así como de los mecanismos patológicos que conducen al desarrollo de la inflamación de los órganos que componen el aparato respiratorio por una inhalación continuada de gases como el CO<sub>2</sub>, los NO<sub>x</sub> o el O<sub>3</sub>.

Además de centrarse en la polución del aire y su conexión con el cambio climático, este trabajo también concluye que el cambio climático supone una modificación del ciclo biológico de las plantas, el cual se ha traducido en el aumento de aeroalérgenos en el aire que respiramos afectando a la calidad de vida de la población que sufre asma alérgico. Muchos de los artículos encontrados tienen en común la exposición de ejemplos de cómo el asma se ha ido agravando en poblaciones donde la contaminación atmosférica es relativamente alta.

## **ABSTRACT**

The aim of this Final Degree Project is to establish the relationship between climate change and atmospheric pollution as well as the effects of these two factors on the society's health, especially on the respiratory system.

Extensive research on polluting agents such as CO<sub>2</sub>, NO<sub>x</sub> and O<sub>3</sub> was carried out to find an explanation for the increasing number of respiratory diseases and, particularly, asthma cases. To study the effect of these gases on human health and climate change the main characteristics and pathological mechanisms of those pollutants were developed. Among their negative side effects is the inflammation of those organs forming the respiratory system, a widespread problem in current societies.

In addition to air pollution, this project also focuses on the relationships between climate change and the life cycle of plants. The modification of this cycle has led to an amount of aeroallergens in air that critically threatens life quality of asthmatic patients. Lastly, as it has been reported by previous articles on this topic, asthma is more relevant in cities with high levels of atmospheric pollution.

## **INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES**

Actualmente existe en la comunidad científica la certeza de que la salud y calidad de vida están altamente relacionadas con un óptimo estado ambiental. El cambio climático ha supuesto por tanto un aumento de la preocupación por parte de países y organizaciones internacionales que están recurriendo a numerosas medidas para frenar una serie de modificaciones ambientales que repercuten en la salud humana. Se considera a España como un país especialmente sensible al cambio climático por su geografía y características socioeconómicas.

El cambio climático se define como la variación global del clima del planeta provocada por causas naturales y antropogénicas a diferentes escalas de tiempo y sobre parámetros del clima como temperatura, precipitaciones, nubosidad o aire. Las causas antropogénicas comprenden el modo de producción y consumo energético así como los cambios de uso de la tierra, que originan una alteración climática global que afectará tanto a los sistemas naturales como a sectores sociales y económicos.

El cambio climático puede afectar a la salud directamente mediante cambios en esos parámetros como es el caso de la temperatura, precipitaciones y otros eventos climáticos; así como indirectamente en la transmisión de enfermedades, disponibilidad del agua o calidad del aire que respiramos. Este último punto es en el que se centra este trabajo ya que el cambio climático amplifica los impactos negativos de otros factores de estrés medioambiental como la contaminación atmosférica.

La contaminación atmosférica se define como la presencia en el aire de sustancias o formas de energía que supongan molestia grave, peligro o daño para la salud y seguridad de la población, medio ambiente o bienes de cualquier tipo. Es un riesgo medioambiental para la salud y causa alrededor de dos millones de muertes prematuras en todo el planeta.

Uno de los efectos más importantes en la salud del cambio climático es el aumento de la frecuencia de enfermedades respiratorias debido a los contaminantes presentes en el aire así como al aumento de desórdenes alérgicos por un incremento de aeroalérgenos en el medio ambiente.

Los aeroalérgenos son los alérgenos presentes en el aire durante un periodo de tiempo, frente a los cuales hay una respuesta del sistema inmunitario que los reconoce como extraños (antígenos) y pueden provocar un proceso alérgico.

Las enfermedades alérgicas se encuentran actualmente afectando al 25% de la población, teniendo una gran prevalencia y una frecuencia que sigue en aumento en países industrializados.

La alergia polínica es uno de los tipos más prevalentes de alergia, la cual ha aumentado desde mediados del siglo XX, cuando afectaba sólo al 1% de la población, hasta la actualidad en el que el porcentaje alcanza el 15-40. Sin embargo, hay estudios que demuestran diferencias en el porcentaje de población asmática no sólo entre países europeos, si no además entre aquellos que son colindantes. Una explicación a este hecho puede ser una diferente exposición a contaminantes químicos y aerosoles; ya que esta coexposición puede provocar diferencias en las características alérgicas del polen como ya se explicará más adelante en la discusión de este trabajo.

Para comprender el mecanismo de acción del aire contaminado sobre las vías respiratorias con el consiguiente aumento de las alergias que afectan al sistema respiratorio, será importante recordar cómo se desarrolla la hipersensibilidad tipo I. Su mecanismo conlleva el siguiente proceso: en primer lugar se produce la entrada del antígeno por piel o mucosas del árbol respiratorio o tracto gastrointestinal, y es captado por células presentadoras de antígenos que estimulan a los linfocitos Th2 para secretar un patrón de citoquinas que a la vez promueven que los linfocitos B-antígeno específicos produzcan la Ig E específica para dicho antígeno. Esta Ig E se fija a receptores de mastocitos y basófilos. Durante esta primera etapa se produce la sensibilización al alérgeno.

Cuando el sujeto se halla nuevamente expuesto al antígeno se produce la unión de éste a la IgE específica fijada a la membrana de mastocitos y basófilos conduciendo a la degranulación. Esto da lugar a la liberación de mediadores vasoactivos e inflamatorios (histaminas, factores quimiotácticos, leucotrienos, factor activador de plaquetas) que causan vasodilatación, aumento de la permeabilidad capilar, hipersecreción glandular, espasmo del

músculo liso e infiltración tisular de eosinófilos y otras células inflamatorias responsables de la sintomatología. Estas reacciones tempranas se acompañan entre las dos a cuatro horas de una reacción de fase tardía que se produce después del contacto con el antígeno, con infiltración de células inflamatorias.

Entre las manifestaciones clínicas que se tratan en este trabajo se encuentran la rinitis alérgica, la conjuntivitis alérgica, el asma alérgico y la alergia física (frío, calor, luz solar).

## **OBJETIVOS**

El objetivo de este trabajo es mostrar la relación existente entre el cambio climático y el aumento de enfermedades respiratorias, ya sean causadas por los contaminantes del aire o por el incremento de aeroalérgenos en el medio ambiente.

A lo largo de esta revisión bibliográfica se irán describiendo las características de los diferentes contaminantes del aire así como los mecanismos patológicos que llevan al aumento de afecciones respiratorias por parte de dichos contaminantes.

Por otra parte se intentará dar una explicación a por qué el cambio climático da lugar a un aumento de alergias respiratorias que derivan en un aumento del asma entre la población, todo ello debido a cambios en los ciclos biológicos de las plantas.

## **METODOLOGÍA**

La metodología empleada para la realización de este trabajo ha sido esencialmente la revisión bibliográfica. Para ello se ha buscado información en artículos científicos importantes a través de portales como PubMed o Google Académico, así como indagado en publicaciones nacionales e internacionales acerca de información específica sobre el cambio climático y su relación con las afecciones respiratorias, por lo que las palabras clave para facilitar esta revisión bibliográfica han sido: cambio climático, contaminación, enfermedades respiratorias y alergias.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La contaminación atmosférica es cada vez más frecuente encontrarla en las grandes ciudades, las cuales cada año, alcanzan unos niveles elevados de polución que atentan contra la salud de las personas. A su vez en las últimas décadas se han percibido cambios relativos en el clima que tienen una relación con esta atmósfera contaminada.

Los gases y partículas contaminantes del aire son producidos por la actividad humana unida a los procesos naturales tales como el viento, la temperatura, la topografía o la interacción de los patrones climáticos locales.

Entre las moléculas y partículas encontradas en el aire contaminado destacan las siguientes:

- Material Particular (PM, en inglés): mezcla de partículas sólidas y líquidas que se encuentran suspendidas en el aire (también llamadas aerosoles). Poseen el mayor riesgo para la salud humana ya que pueden penetrar en zonas sensibles del aparato respiratorio dando lugar a diferentes enfermedades (respiratorias, inmunológicas) y mortalidad prematura.

Su presencia en el aire se origina de varias fuentes y tiene gran variabilidad en tamaño y composición química al ser una mezcla compleja de componentes, los cuales pueden cambiar según en el tiempo y en el espacio dependiendo del origen o de condiciones atmosféricas.

El origen antropogénico del PM se debe a partículas primarias emitidas directamente por la combustión del petróleo o del gas natural para producir energía eléctrica, calefacción doméstica o funcionamiento de motores Diésel. También pueden ser partículas secundarias producidas por reacciones químicas que envuelven a gases como el  $\text{SO}_2$ , el  $\text{NO}_x$ , el  $\text{NH}_3$  o compuestos orgánicos volátiles no metánicos (NHVOC).

Los casos en los que el PM tiene un origen natural son por ejemplo la sal marina, el polvo resuspendido por acción eólica, los granos de polen, las esporas o las cenizas volcánicas. En general su emisión se produce en zonas áridas cada vez mayores debido a que el cambio climático favorece la desertización. No obstante estas partículas de origen natural no suponen un riesgo por sus características químicas pero sí lo pueden ser por su tamaño.

De acuerdo a su tamaño el PM se clasifica en:

- PM<sub>10</sub> (torácicas): partículas con diámetro menor de 10 micras y que pueden pasar la barrera faríngea llegando a vías respiratorias altas y bronquios.
- PM<sub>2.5</sub> (respirables): partículas con diámetro menor de 2.5 micras. También atraviesan barrera faríngea y penetran más profundamente en el pulmón, hasta llegara bronquiolos y alveolos pulmonares. El depósito en esta zona dependerá de factores como edad, estado fisiológico del pulmón, enfermedades obstructivas o hábitos. Hay interacción en el tejido pulmonar por lo que se pueden producir irritaciones o lesiones.
- PM<sub>1</sub>: partículas con diámetro menor de 1 micra. Pueden llegar hasta la zona de intercambio de gases pulmonares, y las partículas ultrafinas (menores de 100 nanómetros) alcanzan el torrente circulatorio.
- Ozono (O<sub>3</sub>): es un contaminante secundario formado en la troposfera por reacciones químicas complejas mediadas por la radiación solar y participando en ellas gases precursores como NO<sub>x</sub> y NHVOCs (compuestos orgánicos volátiles no metánicos, en inglés). Se trata de una molécula que contribuye directa e indirectamente al calentamiento global.

Su química de formación y descomposición es compleja. El NO<sub>2</sub> absorbe luz solar y se disocia en un átomo de oxígeno (O) y NO. Este átomo O reacciona rápidamente con el O<sub>2</sub> y forma O<sub>3</sub>. A escala continental el CH<sub>4</sub> y el CO juegan también un rol importante en la formación de O<sub>3</sub>.

Esta contaminación es frecuente y más usual en primavera-verano, ya que hay una mayor insolación junto a un incremento de compuestos orgánicos volátiles (COV) emitidos de forma natural y antropogénica. Los COV aumentan las concentraciones de NO<sub>2</sub> que como ya se ha explicado anteriormente es un precursor del O<sub>3</sub> troposférico.

El ozono es un agente oxidante potente, cuyos niveles elevados causan problemas respiratorios y mortalidad prematura a largo plazo, siendo el contaminante más dañino para la salud después del PM. Esta mortalidad prematura se manifiesta entre personas con alguna enfermedad predisponente como EPOC, insuficiencia cardiaca o infarto de miocardio. Varios estudios han demostrado que la mortalidad diaria y la mortalidad por cardiopatías aumentan un 0,3 % y un 0,4 % respectivamente cuando hay aumentos de 10 microgramos/m<sup>3</sup> en la concentración de O<sub>3</sub>.



Otros estudios ponen de manifiesto que el ozono altera el intercambio de gases en los pulmones produciendo un impacto clínico negativo en personas con o sin enfermedad pulmonar previa, aunque hay evidencias de que jóvenes con hipersensibilidad de vías áreas son más propensos a los efectos nocivos del  $O_3$ . Además a largo plazo se ha detectado un aumento en la incidencia del asma así como en los ingresos hospitalarios debido al mismo.

- Óxidos de nitrógeno ( $NO_x$ ): comprenden principalmente el  $NO$  y el  $NO_2$ . Son emitidos durante la combustión de carburantes por motores de coches, industrias o calefacciones domésticas.

Entre las diferentes especies de  $NO_x$ , el  $NO_2$  es el más asociado con efectos adversos en la salud ya que a altas concentraciones causa inflamación de vías respiratorias y un descenso de la función pulmonar. Varios estudios han probado que aumentos en los niveles de  $NO_x$  se correlacionan con aumentos de la mortalidad, ingresos hospitalarios y síntomas respiratorios.

Su exposición a corto plazo se relaciona con alteración de la función pulmonar en grupos susceptibles; mientras que a largo plazo se relaciona con un aumento de la incidencia de infecciones respiratorias, lo cual se corrobora con estudios que afirman haber aumentos de bronquitis en población infantil con asma tras exposiciones prolongadas a  $NO_2$ .

$NO_2$  contribuye también a la formación de PM inorgánico ( $PM_{10}$  y  $PM_{2.5}$ ) aparte de a la formación de  $O_3$  como se explicó anteriormente, asociándose con efectos negativos en la salud, en los ecosistemas y en el clima. De la misma manera que el  $NO_2$  aumenta los niveles de  $O_3$ , el  $NO$  los disminuye ya que reacciona con el mismo dando lugar a  $NO_2$  y  $O_2$  siendo este hecho clave para explicar que los niveles de ozono sean mayores a las afueras de la ciudad que en ella ya que es apartado por las concentraciones urbanas de  $NO$ .

Componentes reactivos del nitrógeno como  $NO_x$  y  $NH_3$  causan eutrofización de los ecosistemas y son la principal causa de acidificación de los componentes del aire.

- Hidrocarburos aromáticos policíclicos (HAP): entre ellos destaca el benzopireno, que se forma por la combustión de material orgánico como madera y del humo generado por vehículos Diésel. Causa cáncer en personas y por ello se utiliza como indicador en la exposición de HAP dañinos.

- Dióxido de azufre ( $\text{SO}_2$ ): es emitido cuando hay combustión de carburantes que contienen azufre o en procesos industriales con materiales ricos en el mismo. También de fuentes naturales como volcanes.

Contribuye a la acidificación y a efectos adversos en ecosistemas acuáticos, daño en bosques y reducción de la biodiversidad; todo ello debido a que en combinación con el agua forma ácido sulfúrico, el cual es el componente principal de la lluvia ácida. Esto también es importante porque la formación de este aerosol ácido está relacionado con un empeoramiento del asma entre la población enferma.

También afecta al sistema respiratorio reduciendo la función respiratoria y facilitando la aparición de enfermedades como bronquitis. La inflamación del sistema respiratorio da lugar a tos, secreción mucosa y bronquitis crónica; así como propensión a contraer enfermedades respiratorias de carácter infeccioso.

El  $\text{SO}_2$  en concentraciones altas, con o en ausencia de ejercicio, es un irritante respiratorio que da lugar a limitaciones en la ventilación pulmonar. Este gas con exposiciones de 5 minutos induce broncoconstricción (disminución de FEV1 o aumentando la resistencia en el paso del aire) tanto en asmáticos como en sanos. Es por ello que en algunos estudios se ha asociado el  $\text{SO}_2$  con un aumento de las visitas de emergencia y hospitalizaciones debidas al asma.

Al igual que con la inhalación de  $\text{O}_3$  y  $\text{NO}_2$ , respirar  $\text{SO}_2$  contribuye a un aumento de la sensibilidad a los alérgenos, los cuales provocan exacerbaciones en el asma.

- Monóxido de carbono (CO): se produce debido a la combustión incompleta de carburantes fósiles y biocarburantes, entrando al cuerpo a través de los pulmones.

La exposición a CO reduce la capacidad de transporte del  $\text{O}_2$  por la sangre, provocando una disminución de la liberación de  $\text{O}_2$  a los órganos y tejidos.

La vida media de CO en la atmósfera es de tres meses, por lo que al ser un tiempo relativamente grande se oxida lentamente a  $\text{CO}_2$ , formándose  $\text{O}_3$  durante el proceso también.

- Metales tóxicos: arsénico, cadmio, plomo, mercurio y níquel son emitidos como resultado de varios procesos de combustión y actividades industriales.

Estos metales pueden residir o unirse al PM e impactar negativamente en la salud humana al ser inhalados.

A la par que contaminan el aire pueden encontrarse depositados en superficies terrestres o acuáticas, siendo persistentes en el ambiente y acumulándose en cadenas alimentarias.

- Benceno: se libera durante la combustión incompleta de combustibles usados por vehículos. Otras fuentes de liberación de benceno son calefacciones domésticas, refinación de aceites así como manejo, distribución y almacenamiento de petróleo.

La inhalación es la vía dominante para la exposición en humanos.

Es un contaminante carcinogénico y por tanto su exposición prolongada daña el material genético celular pudiendo causar cáncer.

En general el aire contaminado por estos compuestos ha supuesto un daño para la salud humana que se ha traducido en un aumento de la mortalidad prematura y de la morbilidad.

Todos estos contaminantes son perceptibles visualmente en la atmósfera a través del denominado ‘Smog’ fotoquímico, que es la contaminación que se presenta en las grandes ciudades de los países industrializados como consecuencia de la aparición en la atmósfera de oxidantes fotoquímicos originados al reaccionar entre sí los  $\text{NO}_x$ , los hidrocarburos, el  $\text{O}_3$  y la radiación UV. Todo ello se manifiesta con la aparición de una atmósfera de color plomo o negro.

Son muchos los estudios que avalan el impacto previsible del cambio climático en la contaminación atmosférica, la cual es directamente responsable de diversas patologías respiratorias a través de los contaminantes previamente descritos. Se podría afirmar que los contaminantes atmosféricos contribuyen al cambio climático y éste a su vez, a la perpetuación de los contaminantes en la atmósfera.

Aunque se presente al  $\text{CO}_2$  como el causante principal del calentamiento global y del cambio climático, están otros contaminantes denominados ‘forzadores del clima’, los cuales son compuestos gaseosos o particulares que contribuyen al cambio climático como son el  $\text{O}_3$ , el  $\text{CH}_4$ , los  $\text{NO}_x$  y el PM.

Estos contaminantes se diferencian en dos grupos: el primero formado por el  $\text{CO}_2$  y el  $\text{CH}_4$  cuyo efecto principal es el aumento de la temperatura con los consiguientes cambios

meteorológicos; el segundo incluye otros gases como el O<sub>3</sub>, compuestos orgánicos semivolátiles y PM.

Se espera un aumento del O<sub>3</sub> debido a aumentos progresivos de la temperatura, la estabilidad atmosférica, la ausencia de vientos y la intensa insolación.

También parece que el cambio climático puede afectar al ciclo de emisión, transporte y depósito de los Compuestos Orgánicos Persistentes (COP) y cuyas emisiones podrían verse incrementadas.

La estacionalidad y las condiciones meteorológicas serán por tanto clave afectando a la emisión, formación y transporte de los contaminantes atmosféricos. El cambio climático afectará modificando estos procesos principalmente de dos maneras:

Por una parte y relacionado con la meteorología, debido al aumento de fenómenos anticiclónicos y a una disminución de la dispersión de los contaminantes, o bien mediante el incremento de los episodios de tormenta seca con transporte de polvo del Sahara. Los granos de polen son bioindicadores de la intrusión de polvo sahariano en la Península Ibérica.

Por otra parte, el incremento de la temperatura se correlaciona con un aumento de emisiones de contaminantes por un mayor consumo de energía por parte de los sistemas de acondicionamiento del aire, refrigeración y conservación de alimentos.

Existe un patrón homogéneo en el caso de las ciudades españolas, donde los contaminantes primarios que proceden de combustibles fósiles presentan concentraciones más altas en invierno y más bajas en verano. Para el O<sub>3</sub> sin embargo es justo a la inversa, ya que la radiación solar favorece la formación de ozono y es mayor en verano.

Las moléculas y partículas descritas anteriormente actúan sobre nuestro organismo desarrollando diferentes enfermedades respiratorias mediante una serie de mecanismos fisiopatológicos que varían en función del agente contaminante. A continuación se procederán a explicar algunos de estos procesos:

#### Mecanismo de patogénesis de PM

Las partículas inhaladas se encuentran con el fluido del revestimiento epitelial, el cual contiene antioxidantes que pueden disminuir los efectos nocivos de estas partículas. Sin embargo parece que estas partículas acaban agotando las reservas antioxidantes.

Las CAPs (Partículas de Aires Concentrados) originan lesiones por radicales de O<sub>2</sub> en el DNA y distintas células mediante daño oxidativo; mientras que componentes orgánicos como

radicales semiquinónicos derivados de  $PM_{2.5}$  parecen contribuir a reacciones redox cíclicas. Estos componentes están en partículas producidas tras la combustión del Diésel.

A mayor dosis de PM secuencialmente se induce una respuesta celular protectora y lesiva. El estrés oxidativo conlleva una depleción intracelular de glutatión, dando lugar a una acumulación de glutatión oxidado y un descenso de la relación glutatión/glutatión oxidado.

Este estrés oxidativo inicia una vía de señalización sensible a cambios redox como es la vía proteín-kinasa activada por mitógeno que activa citoquinas proinflamatorias y promueve la expresión de receptores de adhesión a través de elementos genéticos de respuesta apropiados.

En un nivel bajo de estrés oxidativo, PM induce respuestas de citoprotección a través de la activación de un elemento de respuesta antioxidante que requiere la expresión y liberación del factor de transcripción Nrf-2 que va al núcleo. Este factor interacciona con el elemento de respuesta antioxidante que promueve e induce la expresión de enzimas antioxidantes de fase II. Estas enzimas (como homooxigenasa I o glutatión S transferasa) ejercen efectos citoprotectores, antioxidantes y de detoxificación.

Si este nivel de protección falla un siguiente nivel de estrés oxidativo aparecería dando lugar a la activación de la vía proteín-kinasa activada por mitógeno con activación del factor nuclear  $\kappa B$  y efectos proinflamatorios.

En el máximo nivel de estrés oxidativo la perturbación de la función mitocondrial deriva en apoptosis o necrosis. Las partículas inducen esta apoptosis en distintos tipos celulares. En macrófagos el efecto apoptótico parece estar mediado por receptores Scavenger.

Las células epiteliales y macrófagos expuestos a CAPs sufren una regulación positiva del RNA, aumentando el número de proteínas liberadoras de mediadores proinflamatorios incluyendo IL-8, TNF-alfa, IL-1B, IL-6, MCP-1, GM-CSF e ICAM-1. Todos ellos aumentan la inflamación, la cual siempre está presente en enfermedades como asma, bronquitis o EPOC.

Las DEPs (Partículas derivadas del Escape Diésel) tienen como efecto la inducción de la muerte celular en epitelios bronquiales, que son más sensibles que otros tipos celulares. La citotoxicidad de DEPs aumenta con el descenso de glutatión contenido en estas células. Su exposición frente a linfocitos B parece promover la liberación de Ig E. Por otro lado, antioxidantes, quelatos e inhibidores de la NO sintasa reducen la toxicidad de DEP. En macrófagos la respuesta es revertida parcialmente en presencia del antioxidante N-acetilcisteína.

Los PAHs (Hidrocarburos Aromático Policíclicos), que son abundantes en las DEPs, incrementan el estrés oxidativo en diferentes tipos de células. También inducen apoptosis en linfocitos ejerciendo un efecto inmunosupresivo a la vez que se produce una inhibición de la diferenciación de monocitos a macrófagos. Esta regulación negativa de linfocitos, concretamente los T, favorecen infecciones pulmonares.

Este modelo de oxidación sugiere que una defensa antioxidante debilitada puede incrementar la propensión hacia la inflamación de las vías respiratorias por parte del PM, aumentar la susceptibilidad a la infección así como del asma y sus efectos. Todo ello explicaría la existencia de personas susceptibles, que son propensas a experimentar efectos adversos en la salud durante exposiciones a la polución en comparación con personas con una defensa antioxidante normal.

Se ha demostrado además que que las DEPs pueden promover respuestas Th2 directamente estimulando la producción de citoquinas proinflamatorias; o indirectamente interfiriendo con una vía de producción de IFN-gamma, el cual regula negativamente respuestas Th2. Todo ello mostraría una relación del aumento de las alergias con exposiciones prolongadas a contaminantes atmosféricos.

#### Mecanismo de patogénesis del O<sub>3</sub>

La inhalación de ozono puede dar lugar a un estado de hipersensibilidad de las vías respiratorias, el cual es un estado patológico caracterizado por producir un ritmo diurno del asma, en el que los síntomas empeoran por la noche así como en las primeras horas del día, con disnea y opresión torácica.

Se han realizado estudios en los que tras una exposición a concentraciones bajas de O<sub>3</sub>, se producía un aumento moderado en la sensibilidad a la histamina.

Otros estudios han demostrado que la inhalación de O<sub>3</sub> conduce paralelamente a una infiltración del epitelio bronquial con leucocitos polimorfonucleares y neutrófilos granulocíticos, habiendo hay una correlación entre el aumento de la sensibilidad cuando hay exposición a O<sub>3</sub> con la intensidad de la infiltración neutrofílica en epitelio bronquial y lumen broncoalveolar.

Por tanto se puede afirmar que el ozono daña el epitelio causando una liberación de mediadores químicos que selectivamente atraen linfocitos activados a las vías respiratorias, y por otra parte la liberación de mediadores secundarios de estas células que promueven la aparición de la hipersensibilidad bronquial.

### Mecanismo de patogénesis del NO<sub>2</sub>

Hay evidencias de que la exposición a gases contaminantes del aire como NO<sub>2</sub> juegan un papel importante en la manifestación clínica de enfermedades respiratorias alérgicas y no alérgicas.

Estudios in vitro sugieren la posibilidad de que fibroblastos, linfocitos B, macrófagos alveolares y células epiteliales están involucrados.

La exposición nasal y bronquial a NO<sub>2</sub> (también a O<sub>3</sub> y DEPs) da lugar a la síntesis y liberación de mediadores proinflamatorios como eicosanoides, citoquinas y moléculas de adhesión. Además, se sugiere que las células epiteliales liberan grandes cantidades de citoquinas como GM-CSF, IL-6, IL-8 y activan células T tras exposición a NO<sub>2</sub> y O<sub>3</sub>. Por ello, se ha demostrado la exacerbación de enfermedades respiratorias y síntomas como tos crónica y rinitis por un aumento de la exposición al NO<sub>2</sub> en adultos y niños asmáticos. También el NO<sub>2</sub> aumenta la sensibilidad a alérgenos y produce una disfunción epitelial con respuesta inflamatoria aguda en vías respiratorias altas y bajas.

Las células epiteliales como ya se ha venido mencionando anteriormente son las más afectadas por tres causas principalmente:

- Disminución de la actividad ciliar, con daño epitelial y aumento de la permeabilidad epitelial. Esto conduce a una reducción del aclaramiento y una mayor accesibilidad de alérgenos y otros irritantes sobre el tejido subepitelial, donde reaccionan y activan células inflamatorias como los mastocitos.
- Depleción de antioxidantes como el glutatión, importante en el mantenimiento de la integridad de la membrana celular epitelial.
- Aumento de citoquinas proinflamatorias y moléculas de adhesión, que promueven el papel perjudicial de células inflamatorias como eosinófilos, mastocitos y linfocitos.

### Mecanismo de patogénesis del SO<sub>2</sub>

Un estudio realizado en ratones mostró que aquellos expuestos al SO<sub>2</sub> desarrollaban mayor neumonía que los ratones control frente a Influenza virus. El SO<sub>2</sub> no hacía que se desarrollara más pero sí promovía una mayor inflamación pulmonar.

El SO<sub>2</sub> al igual que los gases anteriores produce inflamación que afecta a la aclaración, habiendo una reducción del transporte de mucus y acumulación de secreciones.

Siempre hay que tener en cuenta que el efecto del SO<sub>2</sub> viene dado por un conjunto de factores y no por él solo, de la misma forma que pasa con todos los gases mencionados anteriormente.

Aparte de la influencia del cambio climático en las concentraciones de contaminantes atmosféricos con su consecuente aumento de enfermedades respiratorias, también éstas se ven incrementadas por la relación del cambio climático con el aumento de alergias respiratorias como se detallará a continuación.

El cambio climático afecta de dos maneras principalmente al aumento del número de alergias:

- Por un lado se ha demostrado que se produce un cambio en la ecología de los aeroalérgenos por cambios en el clima global. Un estudio evaluó el papel del cambio climático en la producción de polen por parte de plantas descubriendo que éstas crecían más rápido, florecían antes y producían significativamente mayores cantidades de polen en zonas urbanas donde las concentraciones de CO<sub>2</sub> y temperaturas eran mayores que en zonas rurales. También se mostró que aumentando el doble la concentración de este gas se estimulaba el crecimiento de algunas plantas hasta un 61%. Este estudio sugirió por tanto que habría aumentos significativos de polen en el futuro si el calentamiento global continuase ya que a mayores concentraciones de dióxido de carbono se aumenta la actividad biológica de las plantas y la fotosíntesis por lo que hay un aumento de la intensidad de la floración y un aumento del contenido en polen en la atmósfera por plantas anemófilas.

Otro estudio que refrenda este hecho y que fue llevado a cabo en cinco localidades de Andalucía entre 1982 y 2001 demostró que progresivamente empieza antes el periodo de polinización del Olivo, siendo la fenología de esta especie un indicador del cambio climático. El estudio llegó a la conclusión de que hay una relación directa entre aumento de temperaturas y adelantamiento en el inicio de la polinización de *Olea*.

Dicho esto, una de las consecuencias de este cambio climático es el aumento de las temperaturas mínimas, especialmente en invierno y en primavera, siendo durante esta última cuando las estructuras reproductivas de las especies que florecen tempranamente en primavera se están desarrollando mientras que las de las especies que florecen tardíamente en primavera están aún en fase de brote indiferenciado.

Por tanto el aumento de temperaturas causa un adelanto de la floración en plantas de floración primaveral, alargando su estación polínica y provocando que personas alérgicas a estas plantas se expongan durante un tiempo prolongado al polen.



- Por otra parte, el cambio climático tiene una relación directa con los contaminantes atmosféricos, los cuales también tienen su importancia en el desarrollo de alergias.

Son muchos los estudios que demuestran que los altos niveles de polución están correlacionados con un aumento de la frecuencia de alergias respiratorias relacionadas con el polen, estando más afectadas las personas que viven en ciudades que en zonas rurales.

Como ya se ha explicado en la introducción, la hipersensibilidad tipo I de la que derivan la rinitis y el asma alérgicos, es mediada por la producción de Ig E.

El aire contaminado con O<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub> y PM interacciona con los granos de polen aumentando la hipersensibilidad. Además, la interacción entre polen y las partículas derivadas de la combustión del Diésel pueden causar un efecto adyuvante inmunológico en la síntesis de Ig E.

Cabe destacar que la bioavilidad de estos alérgenos polínicos varía según intensidad de luz, temperatura y humedad; siendo características que se ven alteradas por el cambio climático.

Recientemente se ha visto que el O<sub>3</sub> y el NO<sub>2</sub> promueven la nitración de moléculas proteicas en el aire contaminado de ciudades. Esta nitración consiste en la adición de grupos nitro en los anillos aromáticos de residuos de tirosina de la cadena polipeptídica, dando lugar a una modificación postraduccional que puede potenciar la capacidad alérgica de proteínas como los alérgenos polínicos de algunas especies vegetales como el abedul.

Por tanto la inhalación y depositamiento de estas partículas nitrosadas dan lugar a efectos adversos en la salud, ya que son componentes peligrosos que aumentan toxicidad y alergenidad de estas proteínas alérgicas.

Habrà una población vulnerable de sufrir los efectos patológicos del cambio climático, especialmente a nivel respiratorio. Hay un mayor número de personas afectadas en ciudades. Influirá además si el trabajo o la vivienda están cerca de zonas de tráfico o industrias.

Cuanto menos graves son los efectos son sin embargo mayores los números de personas afectadas.

Presentarán mayor susceptibilidad ancianos, enfermos de bronquitis crónica, asmáticos, niños y embarazadas.

Las concentraciones elevadas de  $PM_{2.5}$  tienen un gran impacto en ancianos que pasan los 75 años de edad, en cuanto a la mortalidad diaria e ingreso hospitalario se refiere.

Para la contaminación por  $O_3$  el grupo de riesgo son los niños, población joven y adultos ya que son los que pasan más tiempo fuera de los edificios. Mayor riesgo aún si se encuentran haciendo ejercicio intenso ya que aumenta la frecuencia e intensidad respiratoria. Los niños son principalmente vulnerables al carecer de un sistema respiratorio plenamente formado y de que respiran más aire por unidad de peso que los adultos.

La exposición temprana al aire contaminado promueve un mayor riesgo de contraer enfermedades del tracto respiratorio superior e inferior. La contaminación atmosférica puede ser causante del asma y del retraso de la función pulmonar en la población infantil.

## CONCLUSIONES

La información aportada a lo largo del trabajo nos lleva a concluir que:

- El cambio climático y su efecto nocivo en la salud humana es una realidad, que queda patente a través de su relación con los contaminantes atmosféricos causados mayoritariamente por acción antropogénica.
- Las variaciones climáticas están siendo idóneas para una menor dispersión de los contaminantes, que quedan acumulados en nuestra atmósfera causando problemas en la salud.
- Los contaminantes atmosféricos inhalados dan lugar a un aumento de las enfermedades respiratorias, las cuales tienen cada vez una mayor incidencia en la población por la contaminación actual en las grandes ciudades.
- Las enfermedades respiratorias como el asma o la bronquitis parecen desarrollarse a través de unos mecanismos fisiopatológicos por estrés oxidativo, originados por la inhalación de contaminantes que dañan el tejido epitelial provocando inflamación.
- El tejido epitelial bronquial sufre especialmente por tres motivos causados por los contaminantes: reducción del aclaramiento, disminución de las defensas antioxidantes y activación de mediadores proinflamatorios.

- El cambio climático también tiene una relación directa con la modificación de los ciclos biológicos de las plantas, lo cual se ha traducido en una polinización anualmente creciente que da lugar a un aumento de los casos de alergias y la consecuente aparición de más casos de asma.
- La presencia de contaminantes atmosféricos unido al aumento de polen en el medio ambiente da lugar a una mayor susceptibilidad por parte de la población a desarrollar alergias. Esto es debido también a la modificación proteica de las partículas polínicas por parte de los contaminantes del aire y que conduce a un aumento de la alergenicidad del polen.

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Ministerio De Sanidad SSEI. Impactos del Cambio Climático en la Salud. Minist Sanidad, Serv Soc E Igual [Internet]. 2013;INFORMES. Available from: <http://publicacionesoficiales.boe.es>
2. Guerreiro CBB, Foltescu V, de Leeuw F. Air quality status and trends in Europe. Atmos Environ [Internet]. Elsevier Ltd; 2014;98:376–84. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.atmosenv.2014.09.017>
3. Cohen AJ, Anderson HR, Ostro B, Pandey KD, Krzyzanowski M, Künzli N, et al. The global burden of disease due to outdoor air pollution. J Toxicol Environ Heal - Part A. 2005;68(13–14):1301–7.
4. Holgate ST, Beasley R, Twentyman OP. The pathogenesis and significance of bronchial hyperresponsiveness in airways disease. Vol. 73, Clinical Science. 1987. p. 561–72.
5. Devalia JL, Bayram H, Rusznak C, Calderbn M, Sapsford RJ, Abdelaziz MA, et al. Mechanisms of pollution-induced airway disease: in vitro itudies in the upper and lower sways. Allergy [Internet]. 1997;52(5):45–51. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4391679&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
6. Fairchild GA, Roan J, McCarroll J. Atmospheric pollutants and the pathogenesis. Arch Environ Health. 1972;25(3):174–82.

7. Bernstein JA, Alexis N, Barnes C, Bernstein IL, Bernstein JA, Nel A, et al. Health effects of air pollution. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;114(5):1116–23.
8. Shiraiwa M, Selzle K, Pöschl U. Hazardous components and health effects of atmospheric aerosol particles: Reactive oxygen species, soot, polycyclic aromatic compounds and allergenic proteins. *Free Radic Res.* 2012;46(8):927–39.
9. Galán C, García-Mozo H, Vázquez L, Ruiz L, De La Guardia CD, Trigo MM. Heat requirement for the onset of the *Olea europaea* L. pollen season in several sites in Andalusia and the effect of the expected future climate change. *Int J Biometeorol.* 2005;49(3):184–8.
10. Quezada A. Reacciones de hipersensibilidad. *Rev Chil Pediatr.* 1981;52(6):524–9.