



## Editorial

## Interacción entre contaminación ambiental e infecciones respiratorias

## Interaction between Environmental Pollution and Respiratory Infections

 Pablo Rodríguez-Fernández<sup>a,b,c</sup>, Cristina Prat-Aymerich<sup>a,b,c</sup> y José Domínguez<sup>a,b,c,\*</sup>
<sup>a</sup> Servei de Microbiologia, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, España

<sup>b</sup> Institut en Ciències de la Salut Germans Trias i Pujol (IGTP), CIBER Enfermedades Respiratorias (CIBERES), Badalona, España

<sup>c</sup> Departament de Genètica i Microbiologia, Universitat Autònoma de Barcelona, Bellaterra, Cerdanyola del Vallès, España

El exposoma se define como el conjunto de todas las exposiciones de un individuo durante toda su vida y cómo estas exposiciones afectan a la salud<sup>1</sup>. Los humanos estamos expuestos a una alta cantidad de compuestos vía inhalación; y el cambio en el estilo de vida de lo rural hacia las ciudades industrializadas, superpobladas y con un uso masivo de vehículos a motor contribuye a que estemos expuestos a una gran cantidad de contaminantes a través de la vía aérea. Se estima que solo un centímetro cúbico de aire de las ciudades contiene aproximadamente 100 bacterias y unas 10<sup>7</sup> partículas de pequeño diámetro (inferiores a 300 nm)<sup>2</sup>. De hecho, hoy sabemos que el resultado de una infección no solo depende de los factores del hospedador y del patógeno, sino que los factores externos también juegan un papel clave. Por ejemplo, los cambios ambientales influyen en las rutas de las aves migratorias, que son vectores del virus influenza A, modificando la diseminación de nuevas variantes del virus de la gripe<sup>3</sup>.

Los principales contaminantes ambientales son fundamentalmente partículas en suspensión (*particulate matter* [PM]) como metales o sílice, compuestos orgánicos volátiles o contaminantes gaseosos como el ozono, dióxido de azufre, monóxido y dióxido de nitrógeno o monóxido de carbono. En general, son producidos de forma natural por tormentas de arena o erupciones volcánicas, o por el hombre debido a la quema de biomasa, emisiones relacionadas con el tráfico, minería o agricultura. Sin embargo, en las grandes ciudades, la mayoría de la polución se debe a la combustión de los motores diésel<sup>4</sup>.

Se estima que cada año mueren siete millones de personas debido a la contaminación ambiental<sup>5</sup>. Una mala calidad del aire es un factor de riesgo para el desarrollo de numerosas enfermedades respiratorias como asma, cáncer de pulmón e infecciones respiratorias, especialmente en los niños<sup>6</sup>. Las infecciones respiratorias causan la muerte de más de cuatro millones de personas anualmente. En Europa, casi medio millón de personas mueren cada año por las altas concentraciones de PM, 78.000 muertes por exposición

a dióxido de nitrógeno y más de 14.000 por exposición a ozono<sup>7</sup>. La exposición a altos niveles de dióxido de azufre se ha relacionado con un aumento en la producción de esputo, tos crónica, broncoconstricción o la frecuencia de exacerbaciones de bronquiectasias<sup>8</sup>.

Las partículas de contaminación ambiental comportan inflamación, cambios en el flujo del aire y alteración de los mecanismos de defensa, tanto en el tracto respiratorio superior como en el inferior<sup>9</sup>. Las PM más grandes pueden ser eliminadas por transporte mucociliar, pero las PM más pequeñas pueden llegar hasta los bronquiolos. Además, las PM<sub>2,5</sub> (diámetro inferior a 2,5 μm), si no son fagocitadas por macrófagos, pueden diseminarse a nivel sistémico.

La exposición a PM aumenta la susceptibilidad a neumonías bacterianas e infecciones respiratorias víricas<sup>10</sup>. La exposición a la contaminación ambiental en los niños afecta al correcto funcionamiento del sistema respiratorio, especialmente en los primeros años de vida, cuando el sistema respiratorio y el inmune aún no están totalmente desarrollados. Existe asociación entre bronquitis y contaminación ambiental en niños de menos de cinco años<sup>11</sup>. De hecho, la exposición prenatal a exposiciones PM<sub>2,5</sub> incrementa la susceptibilidad a las infecciones respiratorias (bronquitis y neumonía), ya que muchos tóxicos ambientales pueden cruzar fácilmente la placenta (especialmente PM<sub>0,25</sub> y de menor tamaño) y acumularse en el feto en concentraciones mayores que en la madre<sup>12</sup>. En el anciano, la inmunosenescencia podría contribuir a agravar la propensión a las infecciones respiratorias, debido, entre otros factores, a una desregulación de citoquinas<sup>12</sup>.

Las PM pueden causar estrés oxidativo, por eliminación de antioxidantes y producción de especies reactivas del oxígeno (ROS), lo que conduce a una respuesta inflamatoria por la producción de citoquinas IL-6, IL-8 y TNF-α<sup>2</sup>. Además, la exposición a PM puede alterar la capacidad de los macrófagos para inactivar virus, lisar bacterias o dificultar la presentación de antígenos<sup>10</sup>.

Exposiciones a los diferentes óxidos de nitrógeno pueden incrementar el riesgo de infecciones respiratorias, afectando a las células T y NK, que desempeñan papeles importantes en la defensa contra virus<sup>4</sup>. Una acumulación de metales también puede ser un factor de riesgo para las infecciones, ya que suele ser un factor limitante para el crecimiento de los microorganismos.

\* Autor para correspondencia.

 Correo electrónico: [jadominguez@igtg.cat](mailto:jadominguez@igtg.cat) (J. Domínguez).

En *Mycobacterium tuberculosis* o *Neisseria meningitidis* se ha demostrado que un aumento de la disponibilidad de hierro en el hospedador está relacionada con infecciones más graves<sup>10</sup>.

El humo de tabaco también supone una exposición a una alta concentración de PM, 15.000-40.000 µg de PM por cigarrillo. En general, las exposiciones al humo del tabaco elevan el riesgo de prolongar infecciones respiratorias agudas víricas o sufrir infecciones bacterianas por *Streptococcus*, *Legionella*, *Mycoplasma* o *Haemophilus*<sup>10</sup>. También se relaciona con una mayor susceptibilidad a infectarse por *M. tuberculosis*, y de progresión a enfermedad tuberculosa<sup>10</sup>. En cultivo celular, hemos observado que el humo afecta negativamente a la capacidad fagocítica de los macrófagos<sup>13</sup>. También hemos relacionado la exposición al humo del tabaco con un retraso en la negativización de los cultivos micobacteriológicos de pacientes en tratamiento<sup>14</sup>. De hecho, la exposición al humo no solo altera la respuesta inmune del hospedador, sino que también tiene impacto sobre el microorganismo, modificando su fenotipo hacia otros variantes más virulentas<sup>15</sup>.

La contaminación ambiental supone un incremento de infecciones respiratorias, con sus costes asociados y muertes prematuras en pacientes crónicos y niños. Algunas de las causas son susceptibles de intervención, como la exposición al tabaco y algunos aspectos de la contaminación ambiental. Entender cómo la contaminación afecta a la respuesta inmune frente a las infecciones respiratorias permitiría establecer estrategias epidemiológicas eficaces, mejorando los tratamientos clínicos y la calidad de vida de los pacientes.

#### Agradecimientos

Proyectos financiados relacionados con el contenido de este editorial: Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) (Convocatoria Extraordinaria de Investigación PII Tabaquismo, y proyecto de investigación n.º:16/024); European Respiratory Society Long-Term Research Fellowship (LTRF-2015-5934); Instituto de Salud Carlos III (PI16/1912 y PI17/01139) integrado en el Plan Nacional de I+D+I y cofinanciados por el ISCIII-Subdirección General de Evaluación y el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER); y por el Programa CERCA de la Generalitat de Catalunya. José Domínguez es investigador del programa Miguel Servet del

Instituto de Salud Carlos III, y Pablo Rodríguez-Fernández es beneficiario de una ayuda del programa FPU del Ministerio de Educación, Cultura y Deporte de España.

#### Bibliografía

1. Wild CP. Complementing the genome with an “exposome”: the outstanding challenge of environmental exposure measurement in molecular epidemiology. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005;14:1847–50.
2. Watts AB, Williams III RO. Nanoparticles for pulmonary drug delivery. En: Smyth HDC, Hickey AJ, editors. *Controlled pulmonary drug delivery*. Advances in delivery science and technology, New York: Springer; 2011, p. 335–366.
3. MCMichael AJ. Environmental and social influences on infectious diseases. En: Baquero F, Nombela C, Cassell GH, Gutiérrez JA, editors. *Evolutionary biology of bacterial and fungal pathogens*. Washington, DC: ASM Press; 2008, p. 31–38.
4. Jiang XQ, Mei XD, Feng D. Air pollution and chronic airway diseases: what should people know and do? *J Thorac Dis*. 2016;8:E31–40.
5. World Health Organization. Burden of disease from the joint effects of household and ambient air pollution for 2016. Public Health, Social and Environmental Determinants of Health Department, World Health Organization. Geneva; 2018, p. 1–5.
6. The Global Burden of Disease, Injuries, and Risk Factors study 2013 (GBD 2013) Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015; 386(10010):2287–323.
7. European Environmental Agency (EEA). Air quality in Europe - 2017 report. EEA Report. 2017; p. 1–80.
8. Garcia-Olivé I, Stojanovic Z, Radua J, Rodriguez-Pons L, Martinez-Rivera C, Ruiz Manzano J. Effect of air pollution on exacerbations of bronchiectasis in Badalona Spain, 2008–2016. *Respiration*. 2018;96:111–6.
9. Thurston GD, Kipen H, Annesi-Maesano I, Balmes J, Brook RD, Cromar K, et al. A joint ERS/ATS policy statement: what constitutes an adverse health effect of air pollution? An analytical framework. *Eur Respir J*. 2017;49(1.).
10. Ghio AJ. Particle exposures and infections. *Infection*. 2014;42:459–67.
11. Mehta S, Shin H, Burnett R, North T, Cohen AJ. Ambient particulate air pollution and acute lower respiratory infections: a systematic review and implications for estimating the global burden of disease. *Air Qual Atmos Health*. 2013;6:69–83.
12. Jedrychowski WA, Perera FP, Spengler JD, Mroz E, Stigter L, Flak E, et al. Intrauterine exposure to fine particulate matter as a risk factor for increased susceptibility to acute broncho-pulmonary infections in early childhood. *Int J Hyg Environ Health*. 2013;216:395–401.
13. Gómez AC, Rodríguez-Fernández P, Gibert I, Lacoma A, Prat C, Domínguez J. Impacto del humo del tabaco en la persistencia de *Mycobacterium tuberculosis*. 49 Congreso Nacional SEPAR. 2016.
14. Altet N, Latorre I, Jiménez-Fuentes MÁ, Maldonado J, Molina I, González-Díaz Y, et al., PII Smoking SEPAR Working Group. Assessment of the influence of direct tobacco smoke on infection and active TB management. *PLoS One*. 2017;12:e0182998.
15. Laabei M, Edwards A, Lacoma A, Domínguez J, Prat C. Cigarette smoke redirects *Staphylococcus aureus* to a virulence phenotype associated with persistent infection. *Eur Respir J*. 2017;50:PA3323.