

## Editorial

## ¿Puede la contaminación ambiental causar asma?



### Can Environmental Pollution Cause Asthma?

 María Jesús Cruz<sup>a,b,\*</sup>, Christian Romero-Mesones<sup>a,b</sup> y Xavier Muñoz<sup>a,b,c</sup>
<sup>a</sup> Servicio de Neumología, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España

<sup>b</sup> CIBER Enfermedades Respiratorias (CibeRes)

<sup>c</sup> Departament de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

El asma representa un problema de salud a nivel mundial que es especialmente relevante en los países industrializados al constatare un incremento en su prevalencia, que puede oscilar entre el 8–10% de la población<sup>1</sup>. Este hecho supone un alto coste socioeconómico en términos de absentismo laboral y escolar, consumo de recursos (consultas, hospitalizaciones) y muertes. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que alrededor de 235 millones de personas sufren asma en todo el mundo<sup>2</sup>. En España se calcula que hay 3 millones de asmáticos<sup>3</sup>.

Aunque es posible que el incremento en las cifras de asma se deba a una mejora en las técnicas y criterios diagnósticos, también son relevantes, en países industrializados, factores como la contaminación ambiental<sup>4</sup>. En este sentido, los contaminantes ambientales pueden actuar agravando la enfermedad en pacientes con asma<sup>5–9</sup> o bien siendo causa de la misma. Es bien conocido que, en pacientes con asma, niveles elevados de material particulado (partículas diesel), ozono, anhídrido sulfuroso y óxido nítrico ( $O_3$ ,  $SO_2$  y  $NO_2$ ) pueden precipitar la aparición de síntomas, incrementando el número de consultas a los servicios de urgencias y hospitalizaciones por descompensación de la enfermedad<sup>5</sup>. Sin embargo, es más controvertido si la contaminación ambiental puede ser causa de asma. Chanel et al.<sup>6</sup>, demostraron que vivir cerca de carreteras con mucho tráfico podría explicar el 15–30% de todos los nuevos casos de asma en niños. En la misma línea, Gehring et al.<sup>7</sup> evidenciaron que la exposición a la contaminación ambiental en etapas tempranas de la vida podría contribuir al desarrollo del asma durante la infancia y la adolescencia. Finalmente, en adultos, el estudio SCAPE, demostró una asociación entre la aparición de nuevos casos de asma y un aumento de  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$  en la concentración ambiental de  $NO_2$ , aunque no se halló esta asociación con el incremento de partículas  $PM^{8,9}$ .

Para establecer causalidad no solo es necesario que existan asociaciones epidemiológicas significativas, sino que además se pueda demostrar una plausibilidad biológica. En este sentido, no se conocen en la actualidad los mecanismos exactos mediante los

cuales la contaminación ambiental puede agravar o causar asma. En individuos con asma, la exposición a altas concentraciones de contaminantes ambientales parece que podría inducir cambios en la función pulmonar, básicamente por mecanismos irritativos a través de receptores TRP (del inglés, *Transient Receptor Potential Cation Channel*). Sin embargo, la exposición a concentraciones menores, como podrían ser las observadas en ciudades europeas, producirían cambios más específicos a nivel inflamatorio<sup>9</sup>. A modo de ejemplo, la exposición a ozono puede producir inflamación neutrofílica a nivel pulmonar y cambios en macrófagos y células epiteliales que generarían mediadores proinflamatorios como IL6, IL8 o  $TNF\alpha$ <sup>10</sup>. Se ha demostrado que las partículas diesel pueden incrementar la inflamación neutrofílica y la producción de linfocitos TH17, mientras que su combinación con los alérgenos puede provocar incrementos en la hiperrespuesta bronquial<sup>11</sup>.

En individuos sin asma previo se ha evidenciado que la combinación de determinados factores genéticos y la exposición a contaminantes ambientales podría ser causa de la enfermedad. En este sentido, estudios recientes han demostrado que existe relación entre los contaminantes ambientales y determinadas variantes alélicas de genes, algunas de las cuales están implicadas en el estrés oxidativo y la inflamación<sup>12,13</sup>. Así, algunos polimorfismos de genes que codifican para enzimas antioxidantes, como la glutatión S-transferasa, pueden incrementar el riesgo de producir respuestas asmáticas frente a la exposición a contaminantes. Además, a partir de la interacción de estos genes con el TNF se pueden producir modificaciones de la respuesta inflamatoria que faciliten la aparición de asma<sup>9</sup>.

Otro posible mecanismo por el cual la contaminación ambiental puede ser causa de asma es a partir de cambios epigenéticos. Los contaminantes ambientales pueden producir cambios epigenéticos de una forma directa. Por ejemplo se ha demostrado que la exposición a partículas diesel afecta a la metilación de genes implicados en la inmunidad innata<sup>14</sup> y en el asma<sup>15</sup>. Esta contaminación también puede causar cambios epigenéticos de forma indirecta al modificar la composición del microbioma. Aunque los mecanismos exactos por los que un microbioma específico puede afectar al epigenoma no son conocidos, su actividad metabólica puede jugar un papel relevante<sup>16</sup>.

\* Autor para correspondencia.

 Correo electrónico: [mj.cruz@vhir.org](mailto:mj.cruz@vhir.org) (M.J. Cruz).

Además de estos factores genéticos y epigenéticos, también podrían tener un papel importante en el desarrollo de asma cambios en determinados mecanismos inmunológicos. Estudios en animales e *in vitro* sugieren que la exposición a contaminantes como las partículas diesel puede producir una diferenciación del sistema inmune hacia un mecanismo de tipo TH2 y TH17. Además, pueden producirse interacciones entre los alérgenos y las partículas diesel que podría incrementar la capacidad antigénica de estos y por lo tanto facilitar el desarrollo de asma<sup>11</sup>. En cualquier caso, para comprender mejor el efecto de los contaminantes atmosféricos en la incidencia de asma se necesitan más estudios con mejoras en la evaluación de la exposición individual y de la caracterización fenotípica del asma.

En definitiva es probable que, ante un paciente con asma, debemos incluir la contaminación ambiental como un factor a tener en cuenta, no solo ante una exacerbación, sino como posible causa de su enfermedad. A nivel global, aunque reducir los efectos para la salud de la contaminación escapa en gran medida a la voluntad de las personas que trabajan en sanidad, desde la comunidad médica se debe seguir concienciando a las autoridades de los graves efectos para la salud que la contaminación ambiental comporta. No cabe duda de que en los próximos años asistiremos a numerosos avances en la investigación en este campo, ya que es de gran interés tanto para la comunidad médica como para la sociedad en general.

### Financiación

MJC está financiada por el programa de investigación Miguel Servet del Instituto de Salud Carlos III (CP12/03101).

### Bibliografía

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2016 [consultado 19 Sep 2017]. Disponible en: <http://www.ginasthma.org>
2. World Health Organization. Asthma 2017 [consultado 18 Sep 2017]. Disponible en: <http://www.who.int>
3. Guía española para el manejo del asma, 2015 [consultado 19 Sep 2017]. Disponible en: <http://www.gemasma.com>
4. 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, pii: 1600419.
5. Zheng XY, Ding H, Jiang LN, Chen SW, Zheng JP, Qiu M, et al. Association between Air Pollutants and Asthma Emergency Room Visits and Hospital Admissions in Time Series Studies: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015;10:e0138146.
6. Chanel O, Perez L, Künzli N, Medina S, Aphekom group. The hidden economic burden of air pollution-related morbidity: Evidence from the Aphekom project. *Eur J Health Econ*. 2016;17:1101–15.
7. Gehring U, Wijga AH, Hoek G, Bellander T, Berdel D, Brüske I, et al. Exposure to air pollution and development of asthma and rhinoconjunctivitis throughout childhood and adolescence: A population-based birth cohort study. *Lancet Respir Med*. 2015;3:933–42.
8. Jacquemin B, Siroux V, Sanchez M, Carsin AE, Schikowski T, Adam M, et al. Ambient Air Pollution and Adult Asthma Incidence in Six European Cohorts (ESCAPE). *Environ Health Perspect*. 2015;123:613–21.
9. Guarnieri M, Barles JR. Outdoor air pollution and asthma. *Lancet*. 2014;383:1581–92.
10. Bromberg PA. Mechanism of the acute effects on inhaled ozone in humans. *Biochim Biophys Acta*. 2016;1860:2771–81.
11. Alvarez-Simón D, Muñoz X, Gómez-Ollés S, de Homdedeu M, Untoria MD, Cruz MJ. Effects of diesel exhaust particle exposure on a murine model of asthma due to soybean. *PLoS One*. 2017;12:e0179569.
12. Gref A, Kebede Merid S, Gruzjeva O, Ballereau S, Becker A, Bellander T, et al. Genome-wide Interaction Analysis of Air Pollution Exposure and Childhood Asthma with Functional Follow-up. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195:1373–83.
13. MacIntyre EA, Brauer M, Melen E, Bauer CP, Bauer M, Berdel D, et al., TAG Study Group. GSTP1 and TNF Gene variants and associations between air pollution and incident childhood asthma: The traffic, asthma and genetics (TAG) study. *Environmental health perspectives*. 2014;122:418–24.
14. Bellavia A, Urch B, Speck M, Brook RD, Scott JA, Albeti B, et al. DNA hypomethylation, ambient particulate matter, and increased blood pressure: Findings from controlled human exposure experiments. *J Am Heart Assoc*. 2013; 2:e000212.
15. Sofer T, Baccarelli A, Cantone L, Coull B, Maity A, Lin X, et al. Exposure to air-borne particulate matter is associated with methylation pattern in the asthma pathway. *Epigenomics*. 2013;5:147–54.
16. Yang IV, Lozupone CA, Schwartz DA. The environment, epigenome, and asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140:14–23.