CONAMA 2026

Efectos tóxicos de las advecciones de polvo atmosférico en el sistema cardiovascular.

Presentación del Proyecto TOSAC.

Edita: Fundación Conama

Año: 2026

Este documento está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial 4.0 Internacional.

Personas autoras de la presente comunicación técnica

Autor Principal de la comunicación: Francisco Iñesta. Profesor Permanente Laboral, Departamento de Bioquímica y Biología molecular y Genética, Universidad de Extremadura.

Otros Autores:

Eduardo Pinilla. Catedrático de Universidad, Departamento de Química Analítica, Universidad de Extremadura.

Lorenzo Calvo. Profesor Titular. Departamento de Química Analítica, Universidad de Extremadura.

Emilio Martínez. Profesor Permanente Laboral, Departamento de Bioquímica y Biología molecular y Genética, Universidad de Extremadura.

Maria Hortigón. Profesora Titular. Departamento de Bioquímica y Biología molecular y Genética, Universidad de Extremadura.

José Ángel Maldonado. Médico de Urgencias. Servicio Extremeño de Salud.

Virginia Hernández. Honorary Clinical Senior Lecturer. School of Medicine. St. Andrews University.

Índice

1. Resumen. 1

2. Introducción. 2

2.1. Contaminación Atmosférica. 2

2.2. Advecciones de Polvo. 2

2.3. Efectos de las advecciones de polvo sobre la salud poblacional. 4

3. Objetivos. 5

3.1. Generación de un repositorio de muestras de PM_{10}-d compatible con estudios toxicológicos. 5

3.2. Establecimiento de una clasificación del potencial toxicológico de las muestras de PM_{10}-d y de sus componentes. 5

3.3. Caracterización in vivo del impacto tóxico cardiorrespiratorio de la inhalación de PM_{10}-d. 5

4. Metodología y resultados. 6

4.1. Generación de un repositorio de muestras de PM_{10}-d compatible con estudios toxicológicos 6

4.1.1. Construcción y caracterización de un muestreador ciclónico de PM_{10}. 6

4.1.2. Recogida y caracterización fisicoquímica de muestras de PM_{10}-d. 6

4.1.3. Caracterización fisicoquímica de las muestras recogidas. 7

4.2. Clasificación del potencial toxicológico de las muestras de PM mediante la evaluación *in vitro* de las respuestas bioquímicas de estrés. 8

4.2.1. Análisis acelular de la toxicidad del material particulado. 8

4.2.2. Caracterización de los perfiles de respuesta celular al estrés inducidos por PM_{10}-d y sus componentes. 8

4.2.3. Caracterización de los mecanismos cardiotóxicos tempranos inducidos por SD-PM mediante modelos in vitro. 9

4.3. Caracterización in vivo del impacto tóxico cardiorrespiratorio de la inhalación de PM_{10}-d. 9

4.3.1. Establecimiento de curvas dosis-respuesta en modelos reporteros. 9

4.3.2. Evaluación de las respuestas en ratones reporteros tras una exposición crónica. 10

4.4. Integración de datos y revisión sistemática de los mecanismos implicados en los efectos cardiotóxicos de PM-d. 10

5. Conclusiones. 11

6. Agradecimientos. 12

7. Bibliografía 12

1. Resumen.

Nuestro proyecto estudia los factores químicos responsables de los efectos cardiotóxicos de las partículas de polvo en el aire, un problema creciente debido al cambio climático y la desertificación. Además, se espera que el riesgo de desertificación en España aumente, impulsado tanto por eventos naturales (expansión de las zonas áridas del norte de África hacia el noroeste) como por actividades humanas (incendios forestales y alteraciones en el uso del suelo y recursos hídricos). Este aumento en la carga de polvo atmosférico deteriorará la calidad del aire, lo que está relacionado con un incremento en las enfermedades cardiorrespiratorias. Aunque hay enlaces epidemiológicos de estos efectos, todavía se desconoce cómo las partículas de polvo intensifican la cardiotoxicidad de las partículas en suspensión (PM, por sus siglas en inglés). Es necesario relacionar de manera más específica el riesgo de estas partículas con eventos meteorológicos específicos, su concentración y los cambios en las condiciones atmosféricas.

El principal desafío para identificar estos vínculos mecanísticos radica en las limitaciones de las redes de monitorización de calidad del aire y los métodos actuales de muestreo, que no son adecuados para estudios toxicológicos detallados. Para superar este obstáculo, nuestro proyecto está desarrollando un innovador sistema de muestreo de partículas para recolectar material durante episodios relevantes de polvo atmosférico. Posteriormente, se combinarán análisis químicos avanzados con técnicas de toxicología molecular para identificar los componentes químicos más tóxicos para el sistema cardiovascular y los mecanismos implicados. Además, se realizará una revisión sistemática de datos biomédicos sobre los mecanismos moleculares subyacentes entre las partículas PM_{10} cargadas de polvo y la cardiotoxicidad.

La naturaleza de las muestras recogidas permitirá que nuestros resultados establezcan vínculos causales entre eventos atmosféricos específicos, la composición química de las partículas y los impactos en la salud. Esto se alinea con las prioridades del Plan Estatal de Investigación Científica y Técnica (PEICTI 2024-2027) en áreas como el clima, el medio ambiente y la salud. Los hallazgos contribuirán a entender mejor la interacción entre el clima y la calidad del aire, y ayudarán a prevenir riesgos ambientales relacionados con la contaminación. Además, los resultados respaldarán estrategias de mitigación para proteger la salud humana, en consonancia con programas nacionales y europeos como el Plan de Adaptación al Cambio Climático (2021-2030) y el programa LIFE (2021-2027).

2. Introducción.

2.1. Contaminación Atmosférica.

La contaminación atmosférica se asocia con más de 7 millones de muertes prematuras en todo el mundo cada año y está considerada el principal factor de riesgo ambiental para la salud humana (Aghababaeian et al., 2021a). Europa no es una excepción, ya que las concentraciones de contaminantes atmosféricos siguen situándose muy por encima de los niveles recomendados por la Organización Mundial de la Salud (OMS). La exposición a una mala calidad del aire contribuye al desarrollo y agravamiento de diversas enfermedades humanas, entre ellas las enfermedades cardiovasculares y respiratorias, así como el cáncer de pulmón y el deterioro cognitivo (Cohen et al., 2017). Los esfuerzos sostenidos para reducir las emisiones de contaminantes han permitido lograr mejoras sustanciales en la calidad del aire en Europa (*Air Pollution in Europe — 2025 Reporting Status under the National Emission Reduction Commitments Directive | Publications | European Environment Agency (EEA)*, n.d.). La reducción de distintos contaminantes, entre ellos las partículas en suspensión (PM) con un diámetro aerodinámico inferior a 2,5 µm ($PM_{2.5}$), que han disminuido un 38 %, el amoníaco, con una reducción del 17 %, y los óxidos de azufre, cuya concentración se ha reducido un 85 %, entre otros, ha contribuido a evitar más de 200.000 muertes prematuras anuales en comparación con 2005, año previo a la implantación de estas políticas (Dominguez-Rodriguez, Rodríguez, & Hernández-Vaquero, 2020). Sin embargo, los fenómenos de origen no antropogénico se reconocen cada vez más como factores determinantes de la contaminación atmosférica por material particulado y representan un desafío creciente a la hora de diseñar medidas de reducción de emisiones y prevenir sus efectos perjudiciales sobre la salud pública.

2.2. Advecciones de Polvo.

Las tormentas de polvo constituyen fenómenos naturales de gran relevancia en el incremento de los niveles de contaminación atmosférica (Dominguez-Rodriguez, Rodríguez, & Hernández-Vaquero, 2020), tanto en ambientes exteriores como interiores, a escala mundial (Tong, 2019). Además, se prevé que el cambio climático aumente la frecuencia y la intensidad de estos episodios, cuya duración es variable y puede oscilar entre eventos transitorios (2–3 días en el caso de los episodios de polvo) y otros más persistentes (por ejemplo, varias semanas). Ambos tipos de episodios pueden incrementar sustancialmente las concentraciones de contaminantes atmosféricos por encima de los niveles asociados a fuentes locales, como el tráfico o las actividades industriales. Las partículas en suspensión con un diámetro inferior a 10 µm (PM_{10}) o 2,5 µm ($PM_{2.5}$) se utilizan como indicadores ambientales para monitorizar la calidad del aire (Tong, 2019). Sin embargo, estos parámetros no proporcionan información sobre la diversidad química de dichas partículas. De hecho, la composición química del material particulado depende de diversos factores, como la localización geográfica (por ejemplo, entornos urbanos frente a rurales) o la contribución de las distintas fuentes de emisión (Saldiva et al., 2002). A pesar de la sólida evidencia epidemiológica existente, sigue siendo necesario identificar las fracciones químicas y los mecanismos biológicos responsables de los efectos adversos sobre la salud asociados a los episodios de polvo. En este proyecto nos

centraremos específicamente en identificar los componentes químicos responsables de los efectos cardiotóxicos observados durante episodios de advección de polvo, caracterizados por elevadas concentraciones de PM_{10}, un fenómeno atmosférico recurrente en el sur de Europa y la región mediterránea (Karanasiou et al., 2012; Querol et al., 2019a).

Las advecciones de polvo afectan a la calidad del aire en numerosas regiones del mundo (Programme, 2016), entre ellas el norte de África y el Sahel, el sur de Europa, Oriente Medio, Asia central y oriental, Australia y el oeste de Estados Unidos. Las regiones desérticas del norte de África generan aproximadamente entre el 60 y el 70 % de las emisiones mundiales de polvo (alrededor de $0{,}8 \cdot 10^9$ toneladas/año), constituyendo la principal fuente de polvo del suelo en suspensión en la atmósfera. Los fenómenos atmosféricos naturales transportan polvo de forma recurrente a grandes distancias, con importantes repercusiones sobre el clima, la biogeoquímica y la calidad del aire (Millán-Martínez et al., 2021a). Por ejemplo, el polvo africano es transportado a través del Atlántico hacia el continente americano mediante una capa atmosférica cargada de polvo denominada Saharan Air Layer (SAL). Otros episodios de carácter irregular transportan polvo hasta regiones más distantes, incluida la Europa continental y la cuenca mediterránea. Los episodios de intrusión de polvo son más frecuentes durante febrero y marzo, así como en primavera y verano, y provocan que los niveles de PM superen ampliamente los considerados «seguros» por la OMS (Millán-Martínez et al., 2021a). Las advecciones de polvo africano sobre el conjunto de la cuenca mediterránea presentan una frecuencia de ocurrencia del 30–37 % de los días del año. Por tanto, el polvo africano no solo influye en los niveles diarios y en la composición del material particulado, sino que también puede modificar los valores medios anuales de PM_{10} (Querol et al., 2019b, 2019a).

La composición del polvo africano es el resultado de la contribución de diversas fuentes, tanto naturales, como el suelo de regiones del Sahel durante el invierno y del Sáhara durante el verano, como antropogénicas, entre ellas la quema de biomasa y las emisiones industriales, y puede experimentar cambios en periodos de tiempo relativamente cortos (Rodríguez et al., 2020). Entre los componentes habituales de las partículas de polvo africano se encuentran elementos de origen mineral (Al_2O_3, Ti, Fe, Ca, Sr, Mn, Mg y K), así como contaminantes como nitratos, sulfatos y carbono orgánico. Todos estos componentes pueden incorporarse a la SAL y ser transportados hasta el Atlántico Norte. Además, diversos materiales biológicos y químicos son transportados junto con las partículas de polvo o se adhieren a ellas durante su transporte a larga distancia. Entre estos materiales se incluyen microorganismos de origen edáfico y/o sus componentes (por ejemplo, lipopolisacáridos o endotoxinas), así como compuestos químicos tóxicos, como los hidrocarburos aromáticos policíclicos (PAH) y/o metales (por ejemplo, iAs, V, Ni, Pb, Cu y Bi) procedentes de la contaminación industrial (Millán-Martínez et al., 2021b; Soukup & Becker, 2001).

Los episodios de polvo deterioran la calidad del aire al incrementar los niveles de PM_{10} y modificar su composición. Durante estos eventos, los componentes de origen mineral constituyen la fracción mayoritaria de la masa de PM_{10} (35–80 %) y se suman a las emisiones locales procedentes de fuentes como el transporte, la industria o la quema de biomasa, en función de la estación del año y de la localización geográfica (Millán-Martínez et al., 2021a). En este sentido, tanto nuestro grupo como otros investigadores hemos estudiado la composición de PM_{10} antes y durante episodios de intrusión de polvo sahariano, en el marco de programas más amplios de monitorización desarrollados en España (Bernalte et al., 2012; Carretero-Peña et al., 2018, 2019). Estos estudios han

puesto de manifiesto incrementos significativos en los niveles de PM_{10} y modificaciones de su composición química durante los episodios de intrusión de polvo, incluyendo concentraciones más elevadas de componentes de origen mineral, compuestos inorgánicos secundarios, carbono total, metales, metaloides y materiales biogénicos, habitualmente ausentes de las fuentes locales. Los episodios de intrusión de polvo también afectan a la calidad del aire al reducir la altura de la capa de mezcla atmosférica, favoreciendo la acumulación de contaminantes locales y la formación de nuevas partículas finas (Pandolfi et al., 2014).

2.3. Efectos de las advecciones de polvo sobre la salud poblacional.

La evidencia epidemiológica demuestra de forma consistente una asociación entre la exposición a PM_{10} cargado de polvo (PM_{10}-d) y un incremento de los ingresos hospitalarios por enfermedades cardiovasculares (Domínguez-Rodríguez et al., 2021). La inhalación de PM_{10}-d se relaciona con un aumento del 2 % en el riesgo de mortalidad cardiovascular por cada incremento de 10 µg/m³ en los niveles de partículas en suspensión, con consecuencias tanto a corto como a largo plazo (Crooks et al., 2016). Entre los efectos clínicos adversos asociados a la exposición a PM_{10}-d se encuentran el aumento de la presión arterial sistólica, la elevación de los niveles de fibrinógeno (Stafoggia et al., 2016) y la reducción de la contractilidad cardíaca (Aghababaeian et al., 2021b; Badeenezhad et al., 2023). Asimismo, PM_{10}-d exacerba los procesos inflamatorios, caracterizados por la producción de citocinas, quimiocinas e inmunoglobulinas específicas de antígeno. Por ejemplo, la inhalación de polvo sahariano se ha asociado con un aumento de los niveles de TGF-β1 e hidroxiprolina en el esputo de pacientes con cardiopatía isquémica (IHD) (Dominguez-Rodriguez et al., 2017; Dominguez-Rodriguez, Rodríguez, Baez-Ferrer, et al., 2020).

A pesar de los numerosos estudios epidemiológicos existentes, todavía no se han esclarecido los componentes químicos específicos ni los mecanismos de toxicidad responsables de los efectos cardiovasculares de los aerosoles de polvo. Nuestro proyecto desarrolla un enfoque innovador destinado a caracterizar las fracciones químicas y los mecanismos de toxicidad implicados en los efectos cardiovasculares observados tras la exposición a episodios de intrusión de polvo.

3. Objetivos.

El objetivo de este proyecto es identificar los componentes químicos responsables de los efectos cardiotóxicos de PM_{10}-d, así como las vías bioquímicas implicadas. Los objetivos específicos son los siguientes:

3.1. Generación de un repositorio de muestras de PM_{10}-d compatible con estudios toxicológicos.

Se diseñará y construirá un colector específico de partículas PM_{10} que permita generar un repositorio público de muestras de PM_{10}-d, vinculadas a episodios atmosféricos concretos y a su correspondiente caracterización química. Para ello, se utilizarán redes regionales de monitorización de la calidad del aire ya establecidas (Canarias y Extremadura), con el fin de relacionar episodios de intrusión de polvo definidos con su composición química y posterior caracterización toxicológica.

3.2. Establecimiento de una clasificación del potencial toxicológico de las muestras de PM_{10}-d y de sus componentes.

Se establecerá una clasificación del potencial tóxico de las muestras en función de su capacidad para inducir respuestas celulares de estrés in vitro. Se analizará la correlación entre las fracciones químicas específicas presentes en muestras de PM_{10}-d procedentes de distintos escenarios ambientales y el daño celular observado, así como los mecanismos de toxicidad implicados.

3.3. Caracterización in vivo del impacto tóxico cardiorrespiratorio de la inhalación de PM_{10}-d.

Se estudiarán, en un contexto fisiológico y mediante el empleo de ratones reporteros de toxicidad, los efectos cardiotóxicos tempranos derivados de la inhalación de PM_{10}-d. Las muestras se priorizarán en función de su composición química y de su potencial tóxico global, previamente determinado mediante los estudios celulares. Asimismo, se revisará la evidencia médica disponible sobre la relación entre la composición química de PM_{10}-d y los mecanismos de toxicidad asociados.

4. Metodología y resultados.

4.1. Generación de un repositorio de muestras de PM_{10}-d compatible con estudios toxicológicos

4.1.1. Construcción y caracterización de un muestreador ciclónico de PM_{10}.

El muestreo de material particulado basado en filtros y la subsiguiente extracción química no son compatibles con una caracterización toxicológica integral. Además, los estudios toxicológicos requieren cantidades relativamente elevadas de material particulado (en el rango de los mg) para evaluar sus efectos sobre la función celular. Para abordar esta limitación, hemos diseñado y ensamblado un captador ciclónico de PM_{10} de dos etapas que permite recoger material particulado a granel en un formato compatible con los posteriores análisis toxicológicos (Rule et al., 2010) (Figura 1). Previamente, hemos estudiado la toxicidad pulmonar de muestras de PM_{10} procedentes de zonas próximas al tráfico rodado utilizando un dispositivo similar (Inesta-Vaquera et al., 2023).

La primera etapa consiste en una entrada de PM_{10} de alto volumen que elimina las partículas con un diámetro superior a 10 µm. Esta entrada está conectada a una bomba de aire como las usadas en muestreos ambientales de alto volumen. La segunda etapa consta de un controlador volumétrico y un ciclón de alta eficiencia Stardman (aluminio), cuya salida desemboca en un recipiente diseñado para recoger la fracción gruesa de partículas (es decir, PM con un diámetro inferior a 10 µm). Actualmente estamos validando el rendimiento del ciclón y optimizando el proceso de recogida de partículas.

Las primeras pruebas de funcionamiento se llevarán a cabo en Badajoz, utilizando la Red Extremeña de Protección e Investigación de la Calidad del Aire (REPICA), gestionada por el Gobierno de Extremadura. Tras la recogida de las partículas, los recipientes se retirarán de forma rápida y cuidadosa para evitar contaminaciones biológicas, y las muestras se conservarán adecuadamente para los análisis posteriores.

Las propiedades aerodinámicas de las muestras de PM_{10} se determinarán mediante una combinación de microscopía confocal y microscopía electrónica de barrido. Se caracterizarán el tamaño medio, la morfología y la composición analítica preliminar de las partículas recogidas mediante espectroscopía de dispersión de energía de rayos X (EDS). En conjunto, este componente resulta fundamental para el desarrollo del proyecto, ya que permitirá recoger muestras representativas de episodios de advección de polvo atmosférico en un formato compatible con su evaluación toxicológica. Tanto nuestro equipamiento como las muestras obtenidas estarán disponibles para la comunidad científica en el marco de proyectos de colaboración.

4.1.2. Recogida y caracterización fisicoquímica de muestras de PM_{10}-d.

Nuestras muestras representarán distintas composiciones de polvo asociadas a episodios atmosféricos específicos. En colaboración con el Dr. Sergio Rodríguez (IPNA-CSIC), instalaremos nuestro colector de material particulado a granel en estaciones de investigación representativas, entre ellas el observatorio Izaña de la red Global Atmospheric Watch, situado en Tenerife (Islas

Canarias), a 2.367 m sobre el nivel del mar. En esta estación se recogerán muestras bajo diferentes condiciones atmosférica, incluyendo condiciones prístinas y otras que contienen una mezcla de polvo desértico y emisiones industriales. Además, recogeremos muestras de PM_{10} durante episodios anómalos de intrusión de polvo en localizaciones geográficamente distantes, utilizando la Red Extremeña de Protección e Investigación de la Calidad del Aire (REPICA), gestionada por el Gobierno de Extremadura. Ambas redes de monitorización disponen de estaciones equipadas con sistemas de medición y muestreo de PM en tiempo real, así como estaciones meteorológicas completas que registran parámetros como la velocidad y dirección del viento, la radiación solar y la presión atmosférica, entre otros



Figura 1. Captador ciclónico de PM_{10} . Consisten en dos etapas: i) cabezal selector; ii) Bomba de aire y ciclón Stardman.

4.1.3. Caracterización fisicoquímica de las muestras recogidas.

Los instrumentos disponibles en las estaciones de la red de las Islas Canarias y de REPICA permitirán evaluar las concentraciones de aerosoles PM_{10} y $PM_{2.5}$, siguiendo los requisitos de la Directiva 2008/50/CE y las normas UNE-EN 12341. Analizaremos tanto las muestras recogidas en filtros como las muestras de PM_{10}-d obtenidas a granel mediante cromatografía iónica, HPLC o espectrometría de masas con plasma acoplado inductivamente (ICP-MS). Estos análisis permitirán determinar el perfil de los elementos presentes en las muestras de PM, incluyendo los principales aniones y cationes (por ejemplo, SO_4^{2-}), PAH (por ejemplo, benzo[z]pireno), elementos químicos

(C, H, N, P y S) y otros grupos de compuestos, como metales, As y elementos traza. Se utilizarán estándares internos para realizar la cuantificación.

4.2. Clasificación del potencial toxicológico de las muestras de PM mediante la evaluación *in vitro* de las respuestas bioquímicas de estrés.

4.2.1. Análisis acelular de la toxicidad del material particulado.

Los sistemas acelulares o abióticos se han propuesto como herramientas indirectas para estimar el potencial tóxico de las mezclas de partículas. Estos ensayos permiten detectar compuestos químicos estables con capacidad redox directa (metales de transición y contenido en quinonas) y/o de origen biogénico (por ejemplo, contenido en endotoxinas). En nuestro laboratorio hemos establecido la determinación del potencial oxidativo (OP) de extractos de muestras recogidas en filtros mediante dos ensayos complementarios: los ensayos de ditiotreitol (DTT) y ácido ascórbico (AA). Igualmente, se ha demostrado que las endotoxinas adheridas a las partículas contribuyen de manera significativa a los efectos inflamatorios del material particulado ambiental. Actualmente estamos determinando el contenido de origen bacteriano de las muestras ambientales mediante el ensayo de lisado de amebocitos de Limulus (LAL).

4.2.2. Caracterización de los perfiles de respuesta celular al estrés inducidos por PM_{10}-d y sus componentes.

Inicialmente, caracterizaremos el potencial tóxico de las distintas muestras de PM utilizando líneas celulares humanas inmortalizadas. Estas líneas celulares incluirán un panel de células epiteliales (por ejemplo, HeLa y BEAS-2B) y células de tipo inmunitario (por ejemplo, U937 y THP-1). Estos modelos permitirán estudiar los principales mecanismos de toxicidad inducidos por factores ambientales, entre ellos el estrés oxidativo, la inflamación, el daño en el ADN y la activación metabólica de xenobióticos.

Caracterizaremos las propiedades tóxicas de las muestras de PM recogidas mediante una batería de ensayos celulares que incluirá distintos parámetros de citotoxicidad y función celular. Estos comprenderán ensayos de viabilidad, como CellTiter-Glo, y de alteraciones metabólicas (concentración de ATP; ambos disponibles comercialmente), así como ensayos de integridad de membrana mediante la liberación de lactato deshidrogenasa (LDH). Las mediciones se realizarán utilizando un lector de placas espectrofotométrico.

Los estudios de dosis-respuesta y tiempo-respuesta permitirán clasificar las muestras de PM en función de sus propiedades citotóxicas. Cuando sea necesario, los mecanismos de muerte celular se caracterizarán mediante ensayos complementarios, como la actividad de caspasas 3/7 y la tinción con yoduro de propidio-anexina V, tal como hemos publicado previamente (Iñesta-Vaquera et al., 2009).

Para establecer los mecanismos responsables del daño tóxico inducido por PM_{10}-d, cuantificaremos mediante qRT-PCR la activación de factores de transcripción celulares asociados a respuestas adaptativas específicas frente al estrés, en estudios de dosis-respuesta y tiempo-respuesta. Estos

incluirán las vías NRF2 (estrés oxidativo), p53 (daño en el ADN), AhR (metabolismo de xenobióticos) y NF-κB (inflamación y activación del inflamasoma).

4.2.3. Caracterización de los mecanismos cardiotóxicos tempranos inducidos por SD-PM mediante modelos in vitro.

Utilizaremos células endoteliales de vena umbilical humana (HUVEC) para estudiar la exposición a SD-PM y caracterizar sus efectos tóxicos. Estas células se expondrán a compuestos de referencia (por ejemplo, PM_{10} NIST 1648a), muestras de PM o componentes seleccionados en función de la clasificación del potencial toxicológico establecida en los experimentos anteriores y evaluaremos la citotoxicidad y la activación de las vías de respuesta al estrés experimentos dependientes de dosis y tiempo de exposición. Nos aseguraremos de que los eventos moleculares iniciadores de la toxicidad no pasen inadvertidos y puedan diferenciarse de la activación de vías secundarias derivadas de un episodio agudo de citotoxicidad.

4.3. Caracterización in vivo del impacto tóxico cardiorrespiratorio de la inhalación de PM_{10}-d

En nuestro proyecto estudiaremos las respuestas moleculares al estrés inducidas en tejidos por la exposición a PM_{10}-d utilizando modelos animales reporteros *in vivo*. Este objetivo permitirá relacionar los datos de composición química con los mecanismos de daño cardiovascular a nivel fisiológico. Este enfoque ha sido ampliamente recomendado para establecer los mecanismos implicados en las enfermedades cardiovasculares mediante modelos *in vivo* (Münzel et al., 2025).

Los ratones serán expuestos al vehículo (solución salina) o a PM_{10}-d mediante instilación orofaríngea, una estrategia de toxicología por inhalación que permite controlar adecuadamente la cantidad de sustancia administrada.

A las 24 horas de la exposición, durante la necropsia, se recogerá un amplio conjunto de tejidos y muestras biológicas (por ejemplo, corazón, pulmón, cerebro, hígado, riñón, bazo, tracto genitourinario y tracto gastrointestinal), prestando especial atención a los tejidos cardiovasculares y a las vías respiratorias superiores (por ejemplo, aorta y tráquea).

La mitad de los tejidos de mayor tamaño (por ejemplo, corazón y pulmones), o la totalidad de los tejidos de menor tamaño, se fijarán, seccionarán y teñirán para determinar la actividad β-galactosidasa (actividad del reportero LacZ). También se evaluarán otros parámetros de toxicidad mediante análisis histológicos, incluyendo la tinción con hematoxilina-eosina (H&E) y la deposición de colágeno. El resto de los tejidos se congelará rápidamente para el análisis de la expresión de citoquinas (IL-1α, IL-33, IL-1β, IL-6 e IL-8) o para estudios moleculares de ARN, ADN y proteínas. Asimismo, se recogerán muestras de sangre en tubos heparinizados para determinar las poblaciones celulares sanguíneas, los biomarcadores séricos y los niveles hormonales.

4.3.1. Establecimiento de curvas dosis-respuesta en modelos reporteros.

Con frecuencia existe una discrepancia entre los niveles de exposición a contaminantes utilizados en estudios con roedores y los niveles de exposición humana. Esta diferencia puede atribuirse, en parte, a la falta de sensibilidad de los parámetros toxicológicos tradicionales utilizados en estudios

in vivo, como la detección de daño orgánico manifiesto. Estableceremos curvas dosis-respuesta con muestras seleccionadas de PM_{10}-d. Los parámetros de evaluación incluirán la actividad β-galactosidasa, así como los parámetros toxicológicos convencionales.

4.3.2. Evaluación de las respuestas en ratones reporteros tras una exposición crónica.

Además de los episodios agudos, la exposición humana a partículas PM_{10} está convirtiéndose cada vez más en una condición crónica, debido a factores como las condiciones locales de aridez o la resuspensión de polvo urbano. No está claro hasta qué punto las respuestas observadas tras exposiciones agudas reflejan también los efectos de una exposición crónica.

Por ello, también examinaremos los efectos de la administración repetida de dosis bajas de partículas PM_{10}-d. La dosis acumulada se establecerá en función de los resultados obtenidos en la Tarea 3.2. Se administrará una sexta parte de dicha dosis una vez al día durante seis días consecutivos, manteniendo así la misma dosis acumulada. Posteriormente, se determinará la actividad del sistema reportero siguiendo el procedimiento descrito en la Tarea 3.1.

4.4. Integración de datos y revisión sistemática de los mecanismos implicados en los efectos cardiotóxicos de PM-d.

Estamos trabajando en una revisión sistemática que nos ayudará a entender la siguiente pregunta de investigación: «¿Qué riesgos para la salud se asocian con componentes específicos de PM_{10}-d?».

La integración de esta revisión con nuestros resultados experimentales permitirá obtener una visión más completa de los mecanismos de toxicidad asociados a PM_{10}-d, con el objetivo de contribuir al desarrollo de futuras políticas de mitigación. Para identificar la literatura científica más relevante, se realizarán búsquedas en las bases de datos Scopus, Web of Science, EMBASE y PubMed, utilizando las siguientes palabras clave y sus correspondientes términos MeSH: «Air Pollutants», «PM10», «particulate matter», «Saharian dust», «Health Effects», «Cardiovascular» y «chemical composition».

Los tipos de estudios incluidos comprenderán estudios observacionales (cohortes, casos y controles y estudios transversales), estudios de intervención, revisiones sistemáticas y metaanálisis. Se examinarán las posibles asociaciones específicas entre los efectos de la contaminación sobre la salud (mortalidad cardiovascular y mortalidad por cualquier causa) y la composición química del material particulado. Asimismo, se documentarán tanto los niveles como la duración de la exposición.

5. Conclusiones.

A pesar de la existencia de numerosos estudios epidemiológicos, persisten importantes lagunas de conocimiento sobre los componentes químicos específicos y los mecanismos biológicos que relacionan el depósito pulmonar de PM_{10}-d con el daño cardiovascular. Esta dificultad se ve agravada por dos factores principales.

En primer lugar, existe un solapamiento entre los biomarcadores asociados a la exposición a PM_{10}-d y aquellos relacionados con otras fuentes de exposición a material particulado, lo que dificulta considerablemente atribuir los efectos observados a componentes específicos de PM_{10}-d. Por ejemplo, se ha sugerido que las partículas PM_{10} emitidas por fuentes locales ejercen efectos tóxicos más intensos sobre los parámetros cardiovasculares durante los episodios de intrusión de polvo que en los días sin advecciones de polvo (Pérez et al., 2012). Asimismo, las alteraciones en los biomarcadores séricos de daño celular observadas durante los días con elevada carga de polvo podrían deberse a la exposición concomitante a otros factores ambientales no relacionados directamente con dichos episodios.

En segundo lugar, las metodologías actuales de muestreo y análisis químico de PM_{10} no permiten preservar ni evaluar todo su potencial tóxico. Por ejemplo, el contenido biológico de las partículas (como las endotoxinas, un importante determinante de la respuesta inmunitaria) no se cuantifica de forma sistemática en las estaciones de monitorización. Además, los procedimientos de extracción de compuestos a partir de los filtros de muestreo pueden alterar su reactividad química.

Como consecuencia, todavía no se han establecido plenamente las relaciones causales entre los episodios de intrusión de polvo, la composición de PM_{10} y sus efectos sobre la salud. La adquisición de este conocimiento resulta esencial para desarrollar intervenciones específicas dirigidas a controlar las emisiones de las fuentes más perjudiciales en aquellas regiones frecuentemente afectadas por episodios de advección de polvo.

Nuestra hipótesis es que este proyecto permitirá establecer las relaciones causales entre los episodios atmosféricos, la exposición a material particulado cargado de polvo y sus efectos cardiotóxicos.

6. Agradecimientos.

Este proyecto está financiado por el proyecto del Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades, dentro del programa Proyectos de “Generación del Conocimiento” con código PID2024-157761OB-I00.

7. Bibliografía

[1] Aghababaeian, H., Ostadtaghizadeh, A., Ardalan, A., Asgary, A., Akbary, M., Yekaninejad, M. S., & Stephens, C. (2021a). Global Health Impacts of Dust Storms: A Systematic Review. Environmental Health Insights, 15. https://doi.org/10.1177/11786302211018390.

[2] Aghababaeian, H., Ostadtaghizadeh, A., Ardalan, A., Asgary, A., Akbary, M., Yekaninejad, M. S., & Stephens, C. (2021b). Global Health Impacts of Dust Storms: A Systematic Review. Environmental Health Insights, 15. https://doi.org/10.1177/11786302211018390.

[3] Air pollution in Europe — 2025 reporting status under the National Emission reduction Commitments Directive | Publications | European Environment Agency (EEA). (n.d.). Retrieved October 28, 2026, from https://www.eea.europa.eu/en/analysis/publications/air-pollution-in-europe-2025-reporting-status-under-the-national-emission-reduction-commitments-directive

[4] Badeenezhad, A., Parseh, I., Veisi, A., Rostami, S., Ghelichi-Ghojogh, M., Badfar, G., & Abbasi, F. (2023). Short-term exposure to some heavy metals carried with PM10 and cardiovascular system biomarkers during dust storm. Scientific Reports, 13(1). https://doi.org/10.1038/s41598-023-31978-x

[5] Bernalte, E., Sánchez, C. M., Gil, E. P., Balic, F. C., & Cortez, V. V. (2012). An exploratory study of particulate PAHs in low-polluted urban and rural areas of Southwest Spain: Concentrations, source assignment, seasonal variation and correlations with other air pollutants. Water, Air, and Soil Pollution, 223(8), 5143–5154. https://doi.org/10.1007/S11270-012-1266-6/TABLES/4

[6] Carretero-Peña, S., Blázquez, L. C., & Pinilla-Gil, E. (2019). Estimation of PM10 Levels and Sources in Air Quality Networks by Digital Analysis of Smartphone Camera Images Taken from Samples Deposited on Filters. Sensors 2019, Vol. 19, Page 4791, 19(21), 4791. https://doi.org/10.3390/S19214791

[7] Carretero-Peña, S., Palomo-Marín, M. R., Rueda-Holgado, F., Calvo, L., & Pinilla-Gil, E. (2018). Determination of Trace Elements in Atmospheric Samples by Ultrasonic Probe Microextraction and ICP-MS. Proceedings 2018, Vol. 2, Page 1295, 2(20), 1295. https://doi.org/10.3390/PROCEEDINGS2201295

[8] Cohen, A. J., Brauer, M., Burnett, R., Anderson, H. R., Frostad, J., Estep, K., Balakrishnan, K., Brunekreef, B., Dandona, L., Dandona, R., Feigin, V., Freedman, G., Hubbell, B., Jobling, A., Kan, H., Knibbs, L., Liu, Y., Martin, R., Morawska, L., … Forouzanfar, M. H. (2017). Estimates and 25-year trends of the global burden of disease attributable to ambient air pollution: an analysis of data from the Global Burden of Diseases Study 2015. The Lancet, 389(10082). https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30505-6

[9] Crooks, J. L., Cascio, W. E., Percy, M. S., Reyes, J., Neas, L. M., & Hilborn, E. D. (2016). The association between dust storms and daily non-accidental mortality in the United States, 1993-2005. Environmental Health Perspectives, 124(11), 1735–1743. https://doi.org/10.1289/EHP216/SUPPL_FILE/EHP216.S001.ACCO.PDF

[10] Dominguez-Rodriguez, A., Abreu-Gonzalez, P., Rodríguez, S., Avanzas, P., & Juarez-Prera, R. A. (2017). Short-term effects of air pollution, markers of endothelial activation, and coagulation to predict major adverse cardiovascular events in patients with acute coronary syndrome: insights from AIRACOS study. Biomarkers, 22(5), 389–393. https://doi.org/10.3109/1354750X.2016.1160430

[11] Domínguez-Rodríguez, A., Báez-Ferrer, N., Abreu-González, P., Rodríguez, S., Díaz, R., Avanzas, P., & Hernández-Vaquero, D. (2021). Impact of desert dust events on the cardiovascular disease: A systematic review and meta-analysis. Journal of Clinical Medicine, 10(4), 1–13. https://doi.org/10.3390/jcm10040727

[12] Dominguez-Rodriguez, A., Rodríguez, S., Baez-Ferrer, N., Abreu-Gonzalez, P., Abreu-Gonzalez, J., Avanzas, P., Carnero, M., Moris, C., López-Darias, J., & Hernández-Vaquero, D. (2020). Impact of Saharan dust exposure on airway inflammation in patients with ischemic heart disease. Translational Research, 224(8), 16–25. https://doi.org/10.1016/j.trsl.2020.05.011

[13] Dominguez-Rodriguez, A., Rodríguez, S., & Hernández-Vaquero, D. (2020). Air pollution is intimately linked to global climate change: change in Cardiovascular Disease Statistics 2019. European Heart Journal, 41(27), 2601–2601. https://doi.org/10.1093/EURHEARTJ/EHAA295

[14] Iñesta-Vaquera, F. A., Centeno, F., Del Reino, P., Sabio, G., Peggie, M., & Cuenda, A. (2009). Proteolysis of the tumour suppressor hDlg in response to osmotic stress is mediated by caspases and independent of phosphorylation. FEBS Journal, 276(2), 387–400. https://doi.org/10.1111/j.1742-4658.2008.06783.x

[15] Inesta-Vaquera, F., Miyashita, L., Grigg, J., Henderson, C. J., & Wolf, C. R. (2023). Defining the in vivo mechanism of air pollutant toxicity using murine stress response biomarkers. Science of the Total Environment, 888. https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2023.164211

[16] Karanasiou, A., Moreno, N., Moreno, T., Viana, M., de Leeuw, F., & Querol, X. (2012). Health effects from Sahara dust episodes in Europe: Literature review and research gaps. Environment International, 47, 107–114. https://doi.org/10.1016/J.ENVINT.2012.06.012

[17] Millán-Martínez, M., Sánchez-Rodas, D., Sánchez de la Campa, A. M., & de la Rosa, J. (2021a). Contribution of anthropogenic and natural sources in PM10 during North African dust events in Southern Europe. Environmental Pollution, 290, 118065. https://doi.org/10.1016/J.ENVPOL.2021.118065

[18] Millán-Martínez, M., Sánchez-Rodas, D., Sánchez de la Campa, A. M., & de la Rosa, J. (2021b). Contribution of anthropogenic and natural sources in PM10 during North African dust events in Southern Europe. Environmental Pollution, 290, 118065. https://doi.org/10.1016/j.envpol.2021.118065

[19] Münzel, T., Sørensen, M., Lelieveld, J., Landrigan, P. J., Kuntic, M., Nieuwenhuijsen, M., Miller, M. R., Schneider, A., & Daiber, A. (2025). A comprehensive review/expert statement on environmental risk factors of cardiovascular disease. Cardiovascular Research, 121(11), 1653. https://doi.org/10.1093/CVR/CVAF119

[20] Pandolfi, M., Tobias, A., Alastuey, A., Sunyer, J., Schwartz, J., Lorente, J., Pey, J., & Querol, X. (2014). Effect of atmospheric mixing layer depth variations on urban air quality and daily mortality during Saharan dust outbreaks. Science of The Total Environment, 494–495, 283–289. https://doi.org/10.1016/J.SCITOTENV.2014.07.004

[21] Pérez, L., Tobías, A., Pey, J., Pérez, N., Alastuey, A., Sunyer, J., & Querol, X. (2012). Effects of local and Saharan particles on cardiovascular disease mortality. Epidemiology (Cambridge, Mass.), 23(5), 768–769. https://doi.org/10.1097/EDE.0B013E3182625D0D

[22] Programme, U. N. E. (2016). Global Assessment of Sand and Dust Storms. https://wedocs.unep.org/xmlui/handle/20.500.11822/7681

[23] Querol, X., Tobías, A., Pérez, N., Karanasiou, A., Amato, F., Stafoggia, M., Pérez García-Pando, C., Ginoux, P., Forastiere, F., Gumy, S., Mudu, P., & Alastuey, A. (2019a). Monitoring the impact of desert dust outbreaks for air quality for health studies. Environment International, 130. https://doi.org/10.1016/j.envint.2019.05.061

[24] Querol, X., Tobías, A., Pérez, N., Karanasiou, A., Amato, F., Stafoggia, M., Pérez García-Pando, C., Ginoux, P., Forastiere, F., Gumy, S., Mudu, P., & Alastuey, A. (2019b). Monitoring the impact of desert dust outbreaks for air quality for health studies. Environment International, 130. https://doi.org/10.1016/j.envint.2019.05.061

[25] Rodríguez, S., Calzolai, G., Chiari, M., Nava, S., García, M. I., López-Solano, J., Marrero, C., López-Darias, J., Cuevas, E., Alonso-Pérez, S., Prats, N., Amato, F., Lucarelli, F., & Querol, X. (2020). Rapid changes of dust geochemistry in the Saharan Air Layer linked to sources and meteorology. Atmospheric Environment, 223, 117186. https://doi.org/10.1016/J.ATMOSENV.2019.117186

[26] Rule, A. M., Geyh, A. S., Ramos-Bonilla, J. P., Mihalic, J. N., Margulies, J. D., Polyak, L. M., Kesavan, J., & Breysse, P. N. (2010). Design and characterization of a sequential cyclone system for the collection of bulk particulate matter. Journal of Environmental Monitoring, 12(10), 1807–1814. https://doi.org/10.1039/C0EM00034E

[27] Saldiva, P. H., Clarke, R. W., Coull, B. A., Stearns, R. C., Lawrence, J., Murthy, G. G., Diaz, E., Koutrakis, P., Suh, H., Tsuda, A., & Godleski, J. J. (2002). Lung inflammation induced by concentrated ambient air particles is related to particle composition. Am J Respir Crit Care Med, 165(12), 1610–1617. https://doi.org/10.1164/rccm.2106102

[28] Soukup, J. M., & Becker, S. (2001). Human alveolar macrophage responses to air pollution particulates are associated with insoluble components of coarse material, including particulate endotoxin. Toxicology and Applied Pharmacology, 171(1), 20–26. https://doi.org/10.1006/taap.2000.9096

[29] Stafoggia, M., Zauli-Sajani, S., Pey, J., Samoli, E., Alessandrini, E., Basagaña, X., Cernigliaro, A., Chiusolo, M., Demaria, M., Díaz, J., Faustini, A., Katsouyanni, K., Kelessis, A., Linares, C., Marchesi, S., Medina, S., Pandolfi, P., Pérez, N., Querol, X., … Pascal, M. (2016). Desert dust outbreaks in Southern Europe: Contribution to daily PM10 concentrations and short-term associations with mortality and hospital admissions. Environmental Health Perspectives, 124(4), 413–419. https://doi.org/10.1289/EHP.1409164

[30] Tong, S. (2019). Air pollution and disease burden. In The Lancet Planetary Health (Vol. 3, Number 2). https://doi.org/10.1016/S2542-5196(18)30288-2.

CONAMA 2026