

**Moderadora:**  
**C. Martínez Cócera**

C. Martínez Cócera  
Hospital Clínico San Carlos.  
Madrid.

# **1ª PONENCIA: CAUSAS DEL AUMENTO DE LAS ENFERMEDADES ALÉRGICAS**

## **Introducción**

### **IMPACTO SOCIOECONÓMICO DE LAS ENFERMEDADES ALÉRGICAS**

Estudios epidemiológicos más recientes demuestran el importante incremento experimentado por las enfermedades de etiología alérgica en los países occidentales durante los últimos años. Este incremento ha llevado a un aumento en la demanda asistencial y a su vez ha puesto de manifiesto la inadecuación de los actuales medios asistenciales disponibles para atender correctamente a la población afectada. Como todos sabemos, las enfermedades alérgicas desde el punto de vista clínico abarcan un amplio abanico de procesos que van desde simples molestias a cuadros graves, que ponen en peligro la vida del paciente. Pero además del factor de gravedad clínica debe considerarse el enorme impacto que causa la enfermedad sobre la calidad de vida del paciente, tanto en su faceta profesional como social y los costes indirectos derivados de estas situaciones que son muy significativos, sobre todo en países desarrollados donde la incidencia de enfermedades alérgicas es mayor. Es indudable que las técnicas de diagnóstico han mejorado mucho y cada vez son más certeros los mismos, sobre todo en el origen de la enfermedad, lo que puede permitir aplicar tratamientos específicos dirigidos a esta causa. Pero en esta patología la prevención juega un papel muy importante, hasta el punto que la cifra de ocurrencia de las enfermedades disminuirían significativamente y por tanto también los costes directos e indirectos que gravan la intervención asistencial y terapéutica de estos enfermos si se dispusiera e institucionalizaran programas de prevención. Las estrategias preventivas pasan por el conocimiento más profundo de las enfermedades alérgicas y por desentrañar el origen de las mismas contestando a una pregunta clave. ¿Por qué aumentan las enfermedades alérgicas? En este congreso intentaremos contestar a esta pregunta fundamental analizando los diversos factores que intervienen en la aparición y desarrollo de las enfermedades alérgicas, los factores de riesgo que influyen en su aparición y las diversas circunstancias que aumentan su gravedad. El gran impacto económico que produce el diagnóstico, tratamiento y prevención de estas enfermedades se deriva no sólo de esta gravedad sino también del gran número de pacientes afectados por esta epidemia del Siglo XXI.

### **AUMENTO DE LA INCIDENCIA DE ENFERMEDADES ALÉRGICAS**

La alergia es un problema de salud importante en muchas de las sociedades modernas y se ha observado que algunas de estas enfermedades han incre-

mentado su prevalencia en los países más industrializados durante las pasadas décadas. Este fenómeno es cierto, sobre todo para las denominadas enfermedades tipo I, como el asma bronquial, la rinoconjuntivitis alérgica y la dermatitis atópica. No se han encontrado similares incrementos para otras enfermedades alérgicas como las de tipo II (citotóxicas), tipo III (inmunocomplejos), tipo IV (reacciones retardadas)<sup>2,3</sup>.

## **INCREMENTO REAL DE LAS ENFERMEDADES ATÓPICAS**

Los estudios procedentes de diferentes autores que informan sobre un aumento de la prevalencia de las enfermedades alérgicas en sus países han sido interpretados muy cuidadosamente, ya que no existen metodologías estandarizadas para realizar estos estudios epidemiológicos. Ya en 1986 la publicación de Massicot sobre los aspectos epidemiológicos de las enfermedades alérgicas en diferentes países, apuntaban a la magnitud del problema y afirmaban que el incremento de los niveles de asma en la infancia aumentaban de una forma más rápida que en los adultos. Esta publicación realizada con informes de diferentes países ya apuntaba la importancia que, en los países en desarrollo, tenía el nivel socioeconómico de los sujetos influenciando directamente el aumento de prevalencia de las enfermedades alérgicas. Así las personas con un nivel económico alto tenían una mayor incidencia de enfermedad alérgica que personas similares en países ya desarrollados. Los niveles de prevalencia más bajos se encontraban entre aquellas gentes que mantenían sus modos de vida más primitivos y tradicionales, pero sufrían un dramático incremento si sus tradicionales estilos de vida eran modificados. Un hecho que aparece en todos los informes es que la edad de comienzo de las enfermedades alérgicas en los países en vías de desarrollo es significativamente más tardío que el encontrado en los países industrializados. El asma en la infancia, es raro entre las poblaciones rurales de las comunidades tradicionales, aún cuando la prevalencia sea alta entre los adultos en los mismos lugares. Es posible que la alimentación materna, que es tradicional en los países en desarrollo pueda retardar el principio de una enfermedad alérgica en estos niños<sup>3</sup>.

En un estudio recientemente publicado en España y denominado Proyecto ORBA, realizado en Valencia, se estudiaron los cambios en la prevalencia de asma, rinitis,

urticaria y alergia medicamentosa y se comprobó que la prevalencia de asma había aumentado en todos los centros en que se midió, del 9,1 hasta el 9,7% en aquellos de nivel socioeconómico alto y del 7,8 hasta el 13,1% en los de nivel socioeconómico bajo. La rinitis igualmente se elevó en todos los centros excepto en los de nivel socioeconómico bajo donde tendía a la estabilización. En cuanto a las diferencias entre medio rural y medio urbano, en este interesante trabajo se encontró que en el medio rural sólo se encontraba una tasa de asma en torno al 2% mientras que la tasa de asma en zonas urbanas llegaba hasta el 13,1%<sup>4</sup>. De igual modo, en una reciente encuesta realizada por el Comité de Alergia Cutánea de la S.E.A.I.C., se observó un incremento global de las enfermedades alérgicas sobre una encuesta similar realizada en el año 1999, también por la Sociedad. Dicho incremento se cifraba en tres puntos sobre el anterior (17,9% vs. 21,3%)<sup>5</sup>.

## **CONCEPTOS HIPOTÉTICOS QUE EXPLICAN EL INCREMENTO DE LA PREVALENCIA EN LAS ENFERMEDADES ATÓPICAS**

De acuerdo con la mayoría de los autores el incremento más rápido en la prevalencia de las enfermedades atópicas ha ocurrido en los países occidentales durante los años 1960 a 1990, pero la razón para este incremento no se conoce<sup>6</sup>. Existen sin embargo un gran número de hipótesis, todas ellas controvertidas y de las cuales destacaremos las más importantes en la Tabla I.

## **SUSCEPTIBILIDAD GENÉTICA**

Desde la primera descripción de la atopia se estableció como condición para ella la existencia de una predisposición genética que determinara una susceptibilidad para desarrollar este tipo de enfermedades<sup>7</sup>. Se conoce que las enfermedades atópicas muestran una tendencia familiar y una sobreposición entre ellas (asma + dermatitis atópica, rinoconjuntivitis + asma, etc.). Además de por los clásicos estudios genéticos familiares o en estudios de gemelos, por las modernas técnicas de biología molecular se han estudiado varios loci para genes asociados específicamente con la atopia en varios cromosomas. Asimismo, se han encontrado diferentes polimorfismos genéticos en productos genéticos de importancia relevante en enfermedades alér-

**Tabla I.** Hipótesis

- Aumento del conocimiento y mejora de diagnóstico
- Susceptibilidad genética
- Influencia Psico-social
- Exposición alérgica
- Menor estimulación del Sistema Inmune (Hipótesis higiénica)
- Enfermedades desconocidas
- Terapéutica antialérgica
- Polución ambiental

gicas, por ejemplo el CD14 que es un receptor para la endotoxina<sup>8</sup>.

De especial interés son los trabajos de Ring y colaboradores, en los que abordan el posible papel de la impronta genómica o del DNA mitocondrial. También se ha observado la influencia mayor o dominante de la genética materna sobre la paterna, lo que ha ocasionado una serie de especulaciones acerca del papel en el desarrollo de enfermedades alérgicas de las influencias ambientales in útero<sup>9-11</sup>.

La multiplicidad genética que aparece en el desarrollo de la atopia nos hace comprender que este factor no puede ser el único que incremente la prevalencia de las enfermedades alérgicas. Esto parece particularmente claro en los estudios realizados comparando las poblaciones de Alemania del este y del oeste, después de la caída del muro de Berlín en 1989. La población de las dos Alemanias tenía una genética y un ambiente geográfico similar viviendo bajo similares condiciones climáticas, aún cuando tenían un diferente estilo de vida<sup>12,13</sup>.

## INFLUENCIAS PSICOSOCIALES

Una de las características mayores de las "sociedades occidentales", derivada de la libertad y de la democracia que provee de iguales derechos para todos sus miembros ha sido el aumento de la movilidad individual, pero también de la movilidad social dentro de la misma sociedad. Uno de los factores que se han incrementado durante las pasadas décadas ha sido el aumento de edad en el cual las mujeres tenían a sus primeros niños que muy a menudo se encontraba en conexión directa con un mejor nivel educativo de los padres y de su vida profesional. Varios estudios, entre ellos un informe de la comisión de la Unión Europea sobre epidemiología de la salud, reportan que los niños de padres universitarios tienen un mayor riesgo de

tener sensibilización atópica y enfermedad<sup>2,14</sup>. Al mismo tiempo el tamaño de la familia ha disminuido y parece existir una relación inversa entre el número de niños o el número de personas que viven en un solo apartamento y la frecuencia de la atopia<sup>15</sup>. Se incluyen también los cambios en los hábitos de vida, como factores psicosociales tales como el incremento de mujeres jóvenes que fuman, el estrés psicológico y las costumbres de los niños en casa que se sientan durante horas frente a la televisión disminuyendo su actividad física y aumentando su exposición a los alérgenos.

## EXPOSICIÓN ALÉRGICA

La exposición a alérgenos tanto a aquellos que se encuentran en el interior como a los de exterior ha cambiado considerablemente tanto cualitativa como cuantitativamente en las pasadas décadas. Los alérgenos de interior tales como los ácaros del polvo doméstico probablemente se han incrementado debido a las medidas de aislamiento y de ahorro de energía que se utilizan en todos los países occidentales, pero también existe una tendencia a alojar animales en casa, tales como perros y gatos, lo que hace aumentar la exposición a estos antígenos<sup>16-18</sup>.

En cuanto a la exposición a los alérgenos de exterior como los pólenes también ésta ha cambiado debido a la polución atmosférica sobre las grandes ciudades llevando a un número de cuentas de granos de polen elevadas durante más tiempo incluso durante la noche, así como a la alteración de los alérgenos por interacción con los contaminantes<sup>19</sup>. Pero no sólo eso, sino que recientemente se ha demostrado la presencia de alérgenos de pólenes y no sólo de granos visibles durante todo el año en la atmósfera de las grandes ciudades donde estos abundan, incrementando por tanto la clínica que presentan los pacientes sensibles a estos aeroalérgenos<sup>20</sup>.

## FALTA DE ESTIMULACIÓN DEL SISTEMA INMUNE (HIPÓTESIS DE LA HIGIENE)

No hay duda que en las sociedades occidentales, las poblaciones presentan un menor número de infecciones virales, bacterianas, fúngicas o parasitarias. Los mecanismos de defensa parasitaria mediados por IgE todavía se encuentran presentes y pueden ahora dirigirse contra sustan-

**Tabla II.** Argumentos en pro/contra hipótesis higiénica

## EN PRO

- Infecciones precoces están inversamente asociadas con atopía.
- Las poblaciones con alta prevalencia de infestación parasitaria tienen baja prevalencia de asma y polinosis.
- La flora gastrointestinal con alto número de lactobacilos en niños que tienen baja prevalencia de atopía.
- Los niños que viven en granjas tienen menos alergia que los niños que no viven en granjas de la misma área.
- El polimorfismo del gen CD14 puede explicar la prevalencia variable de la atopía.
- Los niños de padres universitarios tienen incrementado los riesgos de atopía.

## EN CONTRA

- Las infestaciones parasitarias se asocian con riesgo mayor de urticaria y eccema atópico.
- Algunos microorganismos como el bacilo *Pertussis* y el virus respiratorio sincitial incrementan la producción de IgE.
- La tuberculosis activa no disminuye la reactividad TH2.
- La vacuna contra *Pertussis* puede proteger a los niños no sólo frente a la infección *Pertussis* sino frente a enfermedades alérgicas.
- Prevalencia alta de alergia en zonas pobres de países en desarrollo
- En modelos animales bajo condiciones libres de patógenos no se desarrolla dermatitis atópica y sí cuando se mantienen en jaulas normales.
- La polución atmosférica de tipo II se asocia con alta prevalencia de atopía respiratoria.

cias del ambiente inocuas o inocentes tales como pólenes u otras partículas. Múltiples estudios han abordado este tema desarrollándose una amplia bibliografía con argumentos en pro y en contra. Las bases de esta teoría estarían en la relación inversa entre el número de infecciones precoces y la incidencia de enfermedades alérgicas. En la Tabla II se relacionan los argumentos en pro y en contra de esta teoría higiénica, pudiendo observar como hay argumentos para todos los gustos.

Siguiendo a Ring diremos que, en definitiva, es demasiado pronto para ofrecer a la población una recomendación tal como "no vacunar" o "no lavar" a vuestros hijos tal y como se encuentra nuestro conocimiento en el momento actual<sup>2</sup>.

## POLUCIÓN AMBIENTAL

El papel de los contaminantes en el desarrollo de la alergia es todavía controvertido. Es crucial distinguir entre

las diferentes calidades de los contaminantes aéreos y sobre todo distinguir entre dos tipos denominados tipo I y tipo II.

El tipo I de contaminación ambiental se caracteriza por la presencia de contaminantes primarios tales como SO<sub>2</sub>, grandes partículas y nubes de polvo emitidas predominantemente por fuentes de exterior. Este tipo de contaminación ambiental fue característica de Alemania del Este y todavía está presente en algunos países de la Europa del Este. Se asocia con efectos adversos sobre la salud tales como: inflamación e infección de los tracto-respiratorios superiores.

El tipo II de contaminación ambiental se caracteriza por la presencia de contaminantes primarios y secundarios que han sido emitidos tanto de fuentes exteriores como interiores. Se encuentra en zonas urbanas industrializadas y altamente pobladas del mundo occidental. Este tipo de contaminación se ha encontrado asociada con sensibilizaciones y enfermedades alérgicas en varios estudios. Numerosos estudios experimentales han demostrado que los contaminantes aéreos pueden aumentar la formación de anticuerpos IgE y que son capaces de cambiar el patrón de la respuesta T hacia una respuesta de secreción TH2<sup>21</sup>. Las partículas de contaminantes atmosféricos recogidas en las grandes ciudades de Alemania Oriental fueron capaces de inducir liberación de histamina de los basófilos humanos y de potenciar una liberación de histamina por anti-IgE así como liberación de leucotrienos de los leucocitos neutrófilos<sup>22, 23</sup>.

Los granos de polen se han mostrado capaces de interactuar con las partículas de contaminantes produciéndose aglomeraciones y cambios en su estructura de superficie. Según la calidad del contaminante aéreo, sea orgánico o inorgánico, puede cambiar la liberación de alérgeno desde los granos de polen, siendo más intensa la activación de estos con los contaminantes de tipo II que son en general orgánicos<sup>24</sup>.

En un ambiente interior la exposición al humo del tabaco se ha demostrado en muchos estudios como un factor de riesgo que incrementa el desarrollo de enfermedades atópicas especialmente cuando las madres fuman durante el embarazo y/o la lactancia<sup>25</sup>. En un trabajo presentado por nuestro grupo en el pasado congreso se analizaron los resultados preliminares de una encuesta epidemiológica de factores de riesgo en niños asmáticos encontrando que el único factor de riesgo estadísticamente significativo era la presencia de madres fumadoras durante el embarazo o la lactancia<sup>26</sup>. Este estudio completa-

do en la actualidad se presenta como una comunicación a esta ponencia.

## CONCLUSIONES

En conclusión, aunque no hay duda de que la prevalencia de algunas enfermedades atópicas se ha incrementado en los últimos años en la mayoría de los países, las causas de este incremento aún no están bien definidas. De momento sólo conocemos hipótesis más o menos factibles que incluso no se darían como único factor para este aumento de la prevalencia, sino que podrían estar relacionados varios factores entre sí, característico de la "sociedades occidentales". Debemos distinguir entre factores causales tales como los alérgenos y factores favorecedores o adyuvantes que pueden ser de tipo biológico o químico, así como de la pérdida de algunos factores inhibitorios protectores. También debemos diferenciar los diferentes niveles sobre los que estos factores tienen que actuar para que se desarrolle el proceso alérgico tanto sobre la susceptibilidad genética, sobre la sensibilización alérgica, la hiperrespuesta bronquial o cutánea y finalmente lo que influyen estos factores sobre las manifestaciones de la enfermedad alérgica. Cuando conozcamos suficientemente cuáles de estos factores o sustancias son responsables de cada uno de estas etapas y en que grado, se podrán extraer las suficientes razones para ofertar prevenciones primarias de la enfermedad alérgica.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Libro Blanco. El futuro de la Alergología e Inmunología Clínica en España Ed-CBF-Letr - SEAIC 1998. Madrid.
2. Ring J, Kramer V, Schäfer T, Behrendt H. Why are allergies increasing? *Curr Opin Immunol* 2001; 13: 701-708.
3. Massicot JG, Cohen SG. Epidemiologic and socioeconomic aspects of allergic diseases *J Allergy Clin Immunol* 1986; 78: 964-958.
4. Campos A, Alamar R, Castelló JV, Eguidanos M. Proyecto ORBA 1983-1993. Cambios en la prevalencia de asma, rinitis, urticaria y alergia medicamentosa en Valencia. *Alergol Inmunol Clin* 2002; 17: 151-158.
5. Libro Blanco. Patologías Alérgicas de Mayor Alcance Social Ed UCB-PHARMA-SEAIC 1999. Madrid.
6. Wichmann H. Environment, life-style and allergy: The German answer. *Allergol J* 1995; 4: 315-316.
7. Coca AF, Cooke RA. On the classification of the phenomena of hypersensitivity. *J Immunol* 1923; 8: 163-182.
8. Baldini M, Lohmann IC, Halonen M, Erickson RP, et al. A polymorphism in the 5'-Linking region of the CD-14 gene is associated with circulating soluble CD-14 levels and with total serum IgE. *Am J Resp Cell Mol Biol* 1999; 20: 976-983.
9. Schäfer T, Vieluf D, Behrendt H, Krämer V, Ring J. Atopic eczema and other manifestations of atopy: results of a study in East and West Germany. *Allergy* 1996; 51: 532-539.
10. Holgate ST. The epidemic of allergy and asthma. *Nature Suppl* 1999; 402: B2-B4.
11. Cookson WO, Sharp PA, Faux VA, Hopkin JM. Linkage between immunoglobulin e responses underlying asthma and rhinitis and chromosome 119. *Lancet* 1989; 1: 1292-1295.
12. Krämer V, Behrendt H, Dolgner R, Ranft V, Ring J, Willer M, et al. Airway diseases and allergies in East and West German children during the first 5 years after reunification. *Int J Epidemiol* 1999; 28: 865-873.
13. Heinrich J, Hoelscher B, Jacob B, Wjst M, Wichmann HE. Trends in allergies among children in a region of former East Germany between. *Eur J Med Res* 1999; 4: 107-113.
14. Heinrich J, Popesco M, Wjst M, Goldsteing J, Wicmann H. Atopy in children and parental social class. *Am J Public Health* 1998; 88: 1319-1324.
15. Von Mutius E, Martínez FD, Fritz CH C, Nicolai T, Reitmeir P, Thiemann HH. Skin-Test reactivity and number of sblings. *BMJ* 1994; 308: 692-695.
16. Sporik R, Holgatge ST, Platts-Mills TA, Cogswell W. Exposure to house-dust-mite allergen (Dep p1) and the development of asthma in childhood. *N Engl J Med* 1990; 323: 502-507.
17. Custovic A, Tagart SCO, Woodcock A. House dust mite and cat allergen in different indoor environments *Clin Exp Allergy* 1994; 24: 1164-1168.
18. Platts-Mills TAE, Vaughan JW, Blumenthal K, Pollart Squillace S, Sporik RB. Serum IgE and IgE4 antibodies to Fel d1 among children exposed to ng Fel d1 at home: relevance of a nonallergic modified TH2 response. *Int Arch Allergy Immunol* 2001; 24: 126-129.
19. Behrendt H, Becker WM, Fiedrichs KH. Interaction between aeroallergens and airborne particulate matter. *Int Arch Allergy Immunol* 1992; 99: 425-428.
20. Cabrera M, Martínez-Cócera C, Fernández-Caldas C, Carnes J, Subiza JL, Subiza J, et al. *Trisetum Panicaem* (Wild Oats) Pollen Counts And Aeroallergens in the Ambient air of Madrid, Spain. *Int Arch Allergy Immunol* 2002; 128: 123-129.
21. Muranaka M, Suzuki S, Koizumi K, Takajui S, Miyamoto T, Ike-mori R, et al. Adjuvant activity of diesel exhaust particulates for the production of IgE antibody in mice. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 77: 616-623.
22. Díaz-Sánchez D. The rol of diesel exhaust particles and their associated poly aromatic hydrocarbons in the induction of allergy airway disease. *Allergy* 1997; 52: 52-56.
23. Krämer U, Koch T, Ranft U, Ring J, Behrendt M. Traffic - related air pollution is associated with atopy in children living in urban areas. *Epidemiology* 2000; 11: 64-70.
24. Behrendt H, Krämer U, Schäfer T, Ring J, et al. Allergotoxicology-a research concept to study the role of environmental pollutants in allergy. *Allergy Clin Immunol Int* 2001; 13: 127.
25. Martínez FD, Antognoni G, Macri F, Bonci E, Midulla F, de Castro G, et al. Parental smoking enhances bronchial responsiveness in nine year old children. *Am rev Resp Dis* 1998; 138: 518-523.
26. Domínguez-Ortega J, Plaza Díaz A, Robledo Echarren T, Martínez-Cócera C, et al. Factores de riesgo de asma bronquial en población infantil. Resultados preliminares. *Alergol Inmunol Clin* 1999; 14(1): 31. Abstract.

## A. Armentia

Servicio de Alergia.  
Con la colaboración de los  
Servicios de Pediatría,  
Neumología y Bioquímica.  
Hospital Universitario Río  
Hortega. Valladolid.

# Análisis de nuevos factores de riesgo que podrían explicar el aumento del asma

## INTRODUCCIÓN

A principios del siglo pasado, el asma se consideraba una enfermedad rara. Osler postulaba "El asma nunca mata". Desde 1960 el asma ha aumentado de forma gradual y constante, tanto en frecuencia como en morbi-mortalidad hasta lograr características epidémicas en la última década del pasado siglo<sup>1-6</sup>. El reciente estudio ISAAC sobre asma y alergia en la infancia<sup>5</sup> demuestra prevalencias alarmantes y otros estudios mundiales han ratificado estos datos (figura 1). La prevalencia de asma en España es del 7% y se considera la enfermedad alérgica más prevalente después de la rinitis. No sólo el asma ha aumentado en las últimas décadas sino también otras patologías alérgicas como la alergia alimentaria, rinitis y dermatitis. Estos cambios se han hecho evidentes en los últimos 40 años.

Cuarenta años es un período de tiempo muy corto para que este aumento pueda ser explicado por un cambio genético, por lo que se considera que factores ambientales y asociados al período perinatal y primera infancia pueden ser los responsables<sup>1</sup>.

Se ha intentado estudiar diferentes factores de riesgo pero ninguno de ellos explica totalmente el aumento de esta patología. Las infecciones respiratorias se han considerado clásicamente factores desencadenantes de inflamación bronquial y asma posterior. Sin embargo, no hay evidencias concluyentes de que la severidad del asma sea función directa del grado de inflamación bronquial o que haya un aumento evidente de niños con bronquios inflamados. Lo que sí se ha constatado es que la reducción en la tasa de infecciones infantiles consecuencia del control sanitario de las infecciones y el uso frecuente de antibióticos ha contribuido a aumentar la enfermedad alérgica por derivar la respuesta inmune a un predominio celular Th2<sup>6-8</sup>. Estudios recientes indican que los recién nacidos que serán niños alérgicos tienen más colonización intestinal por *Enterococos* en el primer mes de vida, por *Clostridium* en el tercer mes y *Stafilococos* en el 6º. Por otra parte parece existir cada vez más evidencia de que un estilo de vida rural y en cercanías de animales ejerce una protección sobre las enfermedades atópicas. Los niveles de endotoxinas (componentes de las membranas de gérmenes gram negativos, potentes inductores de IL12) son inferiores en los casas de los pacientes con alergia y en viviendas con niveles detectables de alérgenos, pero bajos en endotoxinas existe más riesgo de sensibilización a alérgenos. Todos estos datos se han venido a concretar en la llamada "teoría de la higiene"<sup>3</sup>.

Con respecto a las causas genéticas, a las que hacíamos anteriormente mención, se sabe que la alergia es una enfermedad con elevada incidencia familiar, llegando el riesgo al 50% si ambos padres son alérgicos y además el niño padece una dermatitis atópica<sup>6</sup>. Sin embargo, a la dificultad de los estudios genéticos, debido a los múltiples marcadores de atopia y al hecho de que

la atopia y el asma no siempre se heredan juntos, se unen hechos como que la coincidencia entre gemelos monócigotos no es completa, y que personas de la misma etnia, como africanos y afroamericanos o escandinavos e islandeses, con los mismos rasgos genéticos, tienen muy diferentes tasas de prevalencia. Esto indica que aunque los factores genéticos son importantes se precisa la existencia de factores ambientales que desencadenen la enfermedad<sup>4</sup>.

La contaminación y el tabaquismo materno han sido considerados como importantes causas del aumento de prevalencia del asma, sin embargo se ha comprobado que a pesar de la disminución notable de la contaminación en ciudades americanas tras una política ambiental austera, la morbilidad del asma siguió aumentando. El Estudio PEACE recientemente publicado sobre los efectos de la polución sobre la prevalencia del asma infantil no ha demostrado clara relación entre este factor de riesgo y el aumento de la enfermedad<sup>7</sup>.

La exposición a alérgenos es una de las causas más importantes de morbilidad por asma. Hasta el 80% de los niños y adultos jóvenes asmáticos tienen una o más respuestas cutáneas positivas a aeroalérgenos. Se ha demostrado que la exposición a un alérgeno, si es intensa y persistente puede sensibilizar a personas atópicas y asociarse con asma crónica<sup>6-10</sup>. Entre los posibles aeroalérgenos causantes de asma, los pólenes de gramíneas se consideran potentes sensibilizantes, baste decir que estas plantas constituyen el 20% de la superficie vegetal. En nuestra zona de Castilla, son estos pólenes la primera causa de asma, por su importante presión alérgica, no sólo de pólenes de gramíneas silvestres, sino también cultivadas (trigo, centeno y sobre todo, cebada). Desde hace años venimos observando que la sensibilización a harina de cereales no sólo se observa en agricultores, panaderos, ganaderos y personas expuestas a la inhalación de polvo de cereal, sino también y con mayor prevalencia en jóvenes habitantes de área urbana y sin claro contacto con estas harinas. Esto ocurre frecuentemente en jóvenes alérgicos a pólenes de gramíneas y se ha considerado un fenómeno de reactividad cruzada (sin importancia clínica) entre proteínas de pólenes y del endosperma del grano<sup>11</sup>. Sin embargo, ¿por qué es mayor la prevalencia de sensibilización a pólenes de gramíneas y a harina de cereales en el medio urbano, estando la población rural más expuesta? Este dato se ha detectado en numerosos estudios y se ha atribuido a una potenciación de la alergenidad del polen por partículas pau-

citocrómicas y partículas diesel provenientes de la contaminación urbana. Sin embargo, como hemos referido anteriormente, no se ha llegado a una evidencia de que esto sea la causa. En un estudio reciente de Barnes<sup>12</sup> en 900 escolares de Creta pertenecientes a entorno rural y urbano, los cuadros alérgicos más frecuentes fueron los causados por pólenes y doblemente más frecuentes en el medio urbano que en el rural, pero la protección del medio rural no dependía ni de la cercanía de animales de granja ni de la pasteurización de la leche. Filipiak en un estudio similar realizado en Alemania concluye que la sensibilización a pólenes es 2,5 veces superior en pacientes urbanos y que no había diferencias significativas entre la clínica presentada por los pacientes rurales dependiendo si vivían en granjas o no<sup>12,13</sup>. Otro dato que sorprende es que en todos los estudios epidemiológicos la población comprendida entre los 20-30 años la más afectada, aunque conviva en el mismo ambiente de la de más edad, que también está expuesta a los mismos factores ambientales.

Aproximadamente, el 5% de los niños menores de 3 años experimenta alergia alimentaria. La relación entre la dieta y el asma es un área controvertida que no ha terminado de ser evaluada<sup>8-10</sup>. Los intentos de prevenir el asma con dietas hipoalérgicas en la madre o el lactante no han dado resultados concluyentes<sup>9,10</sup>. En los últimos 40 años los métodos de nutrición infantil han experimentado cambios notables, y uno de los más importantes ha sido la disminución del período de lactancia materna debido a la introducción de la mujer en el mundo laboral, unido a una administración temprana de importante cantidad de cereales en la dieta del lactante (fórmulas de cereales liofilizados o deshidratados), en momentos previos a la completa maduración de su intestino. El paso transdigéptico de macromoléculas está aumentado en este período por esta inmadurez enzimática y funcional<sup>11</sup>. Con la maduración y la producción de IgA secretora, conocida como "período de cierre" cesa el paso de macromoléculas. Un paso masivo de proteínas de cereales en un tiempo anterior al período de cierre, podría estimular la síntesis de IgE específica en niños con predisposición atópica o con un fallo en los mecanismos inmunológicos de tolerancia.

En los últimos años, utilizando técnicas de inmunanálisis, se han caracterizado y purificado las proteínas más alérgicas de trigo, cebada y centeno<sup>12-16</sup>. Estas proteínas contienen glicanos complejos que contienen residuos de xilosa y fucosa, lo que les potencia su aler-

genicidad y explica la reactividad cruzada con pólenes y otras glicoproteínas relacionadas del reino vegetal y animal. La similitud antigénica entre los antígenos de cereales con los pólenes de gramíneas podría actuar como factor de riesgo en la población más joven, ya que en la de mayor edad los cereales no eran introducidos hasta fases más tardías del desarrollo, posteriores al período de cierre. Nuestro objetivo será demostrar si una sensibilización temprana a cereales de la dieta puede ser un factor de riesgo para el desarrollo posterior de asma polínico.

## MÉTODOS

### Pacientes

Se realizó un estudio transversal de prevalencia de período, seguido de un estudio observacional analítico de casos y controles de pacientes con residencia habitual en Valladolid y provincia de ambos sexos, atendidos en la consulta de Alergia de nuestro Hospital en los últimos 10 años. Se estudiaron en total 16.381 pacientes.

Se define como asmático (caso) a todas las personas que sufren disnea por obstrucción variable del flujo aéreo, sin otra causa demostrable o episodios de tos durante 3 noches consecutivas y trastornos del sueño desde los 6 meses de edad. (Criterios ISAAC)<sup>5</sup>. Como controles se definen aquellas personas de la base de datos de la misma época y procedencia en los que se pudo descartar el diagnóstico de asma.

La sensibilización a pólenes se definió como la presencia de: a) uno o más pruebas cutáneas positivas a polen de gramíneas y antígenos de trigo, cebada o centeno y b) un RAST positivo  $>0,35$  IU/mL a estos alérgenos o c) provocación específica positiva. El asma por pólenes de gramíneas fue la variable dependiente definida por *prick*, IgE específica y criterios espirométricos. Se excluyeron pacientes no nacidos en nuestra área o residentes en otras zonas distantes. Se consideraron las posibles variables sociales, ambientales, genéticas y biológicas que pudieran actuar como agentes de confusión. Todos los pacientes fueron estudiados utilizando los mismos test diagnósticos. Todos ellos habían sido expuestos a similares concentraciones de pólenes, polución y otros factores ambientales, porque desde su nacimiento habían vivido en la misma zona.

### Diseño del estudio

El tamaño muestral se obtuvo mediante muestreo aleatorio simple para el grupo de casos y controles. Este tamaño es para una razón de controles por casos de 1, con nivel de confianza del 95%, un poder de 90% y un tanto por ciento de exposición entre los controles de 25%.

El número total de pacientes diagnosticados de asma fue de 4.710 y de este grupo 1.558 eran asmáticos polínicos. De estos 1.558 pacientes se realizó muestreo aleatorio simple y se obtuvo una muestra de 250 pacientes, y para el grupo control seleccionamos igualmente 250 personas.

Se eligió 1.959 como año de corte para evaluar la exposición del factor de riesgo (introducción temprana de cereales en la dieta del lactante) por que es en estas fechas en las que tenemos referencia de la introducción de las fórmulas de multicereales. Se realizaron encuestas a los pediatras de nuestra zona para investigar este dato. Los pacientes y su familia eran también preguntados a este respecto. En la elección de pacientes expuestos se consideró, por lo tanto a los menores de 40 años. Los mayores de 40 años se consideraron no expuestos.

Como variables independientes se consideraron el sexo, la procedencia rural o urbana, y la sensibilización a otros alérgenos que pudieran ocasionar asma.

### Extractos alérgicos

Extractos de inhibidores de trigo, cebada y centeno: Se obtuvieron inhibidores de alfa-amilasa (alérgenos principales de cereales) según se describió en trabajos previos<sup>15</sup> y se probaron a concentraciones de 1 mg/mL.

Extractos de pólenes (*Lolium perenne*, *Cynodon dactylon*) fueron suministrados por los laboratorios ALK-Abelló de Madrid.

### Test diagnósticos

El test de reactividad bronquial específica a pólenes se realizó mediante técnica de Chai con modificaciones según lo descrito previamente<sup>20</sup>.

La determinación de IgE específica se realizó por técnica de RAST (Pharmacia, Uppsala, Suecia).

### Estudio estadístico

Los datos se analizaron utilizando el paquete Epi-Info (Stata Corporation, Austin TX). Se realizaron test de Chi cuadrado para ver asociaciones entre las diferentes variables. Se realizó técnicas de regresión logística para investigar el efecto de la dieta y el desarrollo de asma posterior.



## Ética

El estudio se valoró por el Comité de Ética del Hospital Río Hortega.

## RESULTADOS

De los 16.381 pacientes incluidos en nuestra base de datos, 4.710 presentaron criterios de asma y de ellos 1.558 (33%) fueron diagnosticados de asma por pólenes de gramíneas, lo que hace de estos pólenes el mayor agente etiológico de asma en nuestra zona.

### Datos antropométricos

La edad media de los enfermos fue de 29 años, mientras que la de los controles sanos fue de 41,4, dato que refuerza nuestra hipótesis. Las mujeres asmáticas (59%) fueron más numerosas que los hombres (41%) y la mayoría de nuestros pacientes asmáticos (72%) viven en área urbana (Tabla I).

El porcentaje de pacientes con asma polínico que habían sido alimentados durante su lactancia temprana con fórmula de cereales fue del 84,8% mientras que los que tuvieron lactancia materna se redujo al 15,2%. En el grupo control estos porcentajes se asemejan (48,4% y 51,6% respectivamente).

Los alimentos que causan con más frecuencia sensibilización (medida por *prick* y RAST positivos, independiente de la existencia de clínica) en pacientes de nuestra base menores de 5 años fueron: cereales 5,17%, seguido de leche de vaca 1,24% y huevo 0,81%. Estos dos últimos alimentos eran más sensibilizantes durante los primeros 20 meses. Debemos aclarar que utilizamos proteínas purificadas de cereales con lo cual aumentó la sensibilidad de las pruebas cutáneas.

### Incidencia de asma

Se realizó un método directo para calcular la incidencia acumulada durante los últimos 10 años, usando la población mundial y Europea como standars de acuerdo a los datos publicados por la ONU. Se calcularon los intervalos de confianza. Se observa que la prevalencia del asma en nuestra zona ha experimentado un incremento del 7% y en cuanto al asma polínico de un 7,8%. También se observa que los picos máximos de incidencia son superponibles a los años de máximo rendimiento en la cosecha de cereal.

**Tabla I.** Comparación de las diferentes variables en la población estudiada (n=500).

Variable	Muestra	Porcentaje	Tamaño de la muestra	
Sexo	Hombres	41%	205	*****
	Mujeres	59%	295	
Origen	Urbano	72,4%	362	*****
	Rural	27,6%	138	
S. Ácaros	Sí	11,4%	57	*****
	No	88,6%	443	
S. Hongos	Sí	3,2%	16	*****
	No	96,8%	484	
S. Alimentos	Sí	9,2%	46	*****
	No	90,8%	454	
S. Animales	Sí	13,4%	67	*****
	No	86,6%	433	

S: Sensibilización

Variable: Variables que pueden ser factor de riesgo del asma por pólenes.

Significativas <0.0001: \*\*\*\*\*

### Análisis estadístico

*Análisis univariante:* se realizó para medir la fuerza de asociación (medida como Odds ratio: OR) entre cada una de las variables independientes (sensibilización a hongos, alimentos, antígenos animales, ácaros, introducción temprana de cereales en la dieta) con la variable dependiente (asma por pólenes de gramíneas). Como se puede apreciar en la tabla II la asociación ha sido significativa con todas las variables excepto con la variable sexo.

### Análisis estratificado

Se realizó para analizar la influencia de los posibles factores de interacción y de confusión entre el asma polínico y el consumo de cereal introducidos por otras variables. Se observa que no existe confusión ni interacción. La OR cruda y ajustada resultante de asociar ingestión precoz de cereal y asma polínico fue de 5,95 y 5,01 respectivamente.

### Regresión logística (RL)

Se realizó para estudiar la relación de la variable dependiente asma a partir de la información dada por el resto de las variables independientes realizando un ajuste para obviar factores artefactuales y de confusión (Tabla III). Los resultados del análisis de RL permiten apreciar como las OR son significativas para todas las variables excepto para la sensibilización a hongos y el sexo. Es de señalar que en la RL la dieta de cereales presenta una OR menor que la de otros factores incluidos en el modelo final, pero aún siendo así es la de mayor precisión, ya que sus intervalos de confianza son los más estrechos.

Como resultado final, la sensibilización a cereales (*prick* y RAST positivos) se asoció con el asma polínico. La sensibilización a otros alimentos no se relaciona significativamente con esta enfermedad. La introducción tem-

prana de cereales en la dieta del lactante fue un factor de riesgo para padecer asma polínico. Si el modelo final se usa como predictor, encontramos una sensibilidad del 83,6% y una especificidad del 62%.

### DISCUSIÓN

Este estudio constituye la valoración de las más extensa y uniforme base de datos de pacientes atendidos en una consulta de alergia. Todos los pacientes pertenecen a una misma área y han sido diagnosticados durante 10 años con las mismas técnicas diagnósticas. De acuerdo con estudios previos<sup>1-6</sup>, se evidencia un incremento de la prevalencia de asma en la última década. Se confirma que la población más afectada es la juvenil habitante en medio urbano.

**Tabla II.** Resultados del análisis univariante: Relación entre las variables independientes con la variable asma por pólenes de gramíneas

Variable dependiente: asma por polentes de gramíneas				
Variable independiente	OR	IC 95%	Sig $\chi^2$	Sig. LR
Alimentos				
No	1			
Sí	12,42	4,38-35,21	34,57	12,37
Cereal				
No	1			
Sí	5,95	3,89-9,10	74,45	5,92
Acaros				
No	1			
Sí	10,42	4,38-24,79	40,10	10,38
Origen				
Rural	1			
Urbano	1,69	1,14-2,52	6,77	1,69
Hongos				
No	1			
Sí	15,89	2,08-121,2	12,65	15,83
Género				
Femenino	1			
Masculino	1,42	0,99-2,03	3,65	1,42
Epitelios				
No	1			
Sí	16,16	6,37-40,99	56	16,09

Sig: significativo  
 $\chi^2$ : Chi cuadrado  
 L.R.: Regresión Logística

Tabla III. Análisis de regresión logística múltiple

Valores independientes		OR	CI 95%	SIG LR
Origen	Rural	1		
	Urbano	1,772	1,073-2,912	0,0236
S. Ácaros	No	1		
	Sí	5,972	2,346-15,202	0,000
S. Alimentos	No	1		
	Sí	13,176	4,17-41,622	0,000
S. Animal	No	1		
	Sí	10,487	3,835-28,676	0,000
S. Hongos	No	1		
	Sí	5,859	0,587-58,403	0,08
Sexo	Mujer	1		
	Hombre	1,194	0,772-1,847	0,4250
Dieta	No	1		
	Sí	4,99	3,08-8,09	0,000

Variable con  $p < 0,15$  en análisis univariante

Variable dependiente: asma por pólenes de gramíneas

Existen pocos trabajos sobre la influencia de la alimentación en el asma<sup>7-10</sup>, aunque sí que existe constancia del aumento de la sensibilización a alimentos en los últimos años. Uno de los cambios más importantes en la dieta de los lactantes fue la introducción de fórmulas de cereales hidrolizados alrededor de la década de los 60. Un estudio realizado en 1.200 niños demuestra la relación entre la introducción de alimentos sólidos en la dieta a los 4 meses y el desarrollo de dermatitis atópica<sup>21</sup> y existe evidencia de relación entre la dermatitis atópica y la sensibilización temprana a alimentos con el desarrollo posterior de asma<sup>22</sup>.

No es posible modificar los factores genéticos pero si se puede tratar de evitar factores de riesgo que existen en nuestra forma de vida y costumbres dietéticas. Los es-

tudios que han mostrado bajos rendimientos del control dietético, se han basado en eliminar de la dieta leche, huevo y frutos secos, alimentos que no muestran similitud antigénica con los agentes etiológicos más importante de asma en niños y adultos (pólenes, ácaros, animales). En nuestra zona los cereales fueron el agente sensibilizante más importante en niños menores de 5 años. Estudios recientes en Irlanda y Suecia también destacan este agente etiológico como el de mayor poder sensibilizante en población atópica infantil<sup>24</sup>. Existe una relación entre sensibilización a pólenes y alimentos vegetales<sup>25</sup>. Este gran número de pruebas cutáneas positivas a cereal en pacientes alérgicos al polen ha sido atribuido falsos positivos sin valor clínico. Según nuestro estudio

este hallazgo no debe ser considerado un epifenómeno sino un factor de riesgo. Está bien estudiada la relación entre alergia a frutas de la familia *Rosaceae* con la provocada por el polen de abedul en el norte de Europa y con el de gramíneas en el área Mediterránea<sup>26</sup>. Por ello, es posible una relación entre alimentos comunes en la dieta y el polen más alergénico en un área geográfica determinada. En nuestra zona es el polen de gramíneas el principal alérgeno y los cereales el mayor producto agrícola y de consumo diario.

Podemos concluir que del análisis de una gran base de datos se encuentra no sólo un aumento real de la prevalencia del asma, sino que además de las medidas de control ambiental una más tardía introducción de cereales en la dieta podría ser útil en el control de esta enfermedad tan seria.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Howarth PH. Is allergy increasing?-early life influences. *Clin Exp Allergy* 1998; Supp 6: 2-7.
- Kay AB. Allergy and Allergic diseases. *N Engl J Med* 2001; 344: 30-37.
- Gereda JE, Klinnert MD, Price MR, Leung YM, Liu AH. Metropolitan home living conditions associated with indoor endotoxin levels. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 790-796.
- Strachan DP, Wong J, Spector TD. Concordance and interrelationship of atopic diseases and markers of Allergic sensitization among adult female twins. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 901-907.
- The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) steering Committee. World-wide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis and atopic eczema. *ISAAC. Lancet* 1998; 351: 1225-1232.
- Bergmann RL, Edenharter G, Bergmann KE, Forster J, Bauer CP, Wahn V, et al. Atopic dermatitis in early infancy predicts allergic airway disease at 5 years. *Clin Exp Allergy* 1998; 28: 965-970.
- Roemer W, Hohck G, Brunekreef B. pollution levels on asthmatic children in Europe. The PEACE study. *Clinical and Experimental Allergy* 2000; 30: 1067-1075.
- Kulig M, Bergmann R, Niggemann B, Burow G, Wahn U. The Mas Study Group. Prediction of sensitization to inhalant allergens in childhood: evaluating family history, atopic dermatitis and sensitization to food allergens. *Clin Exp Allergy* 1998; 28: 1397-1403.
- Zeiger RS, Heller MSN. The development and prediction of atopy in high-risk children: Follow-up at age seven years in a prospective randomized study of combined maternal and infant food allergen avoidance. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 65: 1179-1190.
- Hide OW, Mathews S, Mathews L, Stevens M, Riclout S, Twiselton P, et al. Effect of allergen avoidance in infancy on allergic manifestation at age two years. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 84: 842-846.
- Jones SM, Magnolfy Ch F, Cooke SK, Sampson HA. Immunologic cross-reactivity among cereal grains and grasses in children with food hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 96: 341-351.
- Barnes M, Cullinan P, Athanasaki P, Macneill AM, Hole M, Harris J, et al. Crete: does farming explain urban and rural differences in atopy? *Clin Exp Allergy* 2001; 31: 1822-1828.
- Filipiak B, Heinrich J, Schäfer T, Ring J, Wichmann E. Farming, rural lifestyle and atopy in adults from southern Germany-results from the MONICA/KORA study Augsburg. *Clin Exp Allergy* 2001; 31: 1829-1838.
- Sánchez Monge R, Gómez L, Barber D, López C, Armentia A, Salcedo G. Wheat and barley allergens associated with baker's asthma. Glycosylated subunits of the  $\alpha$ -amylase inhibitor family have enhanced IgE-binding capacity. *Bioche J* 1992; 281: 410-415.
- Armentia A, Sánchez Monge R, Gómez L, Barber D, Salcedo G. In vivo allergenic activities of eleven purified members of a major allergen family from wheat and barley flour. *Clin Exp Allergy* 1993; 23: 410-415.
- García G, Sánchez R, Chrispeels M, Armentia A, Salcedo G, Gómez L. Rol of complex asparagine linked glycans in the allergenicity of plant glycoproteins. *Glycobiology* 1996; 6: 471-477.
- Poulsen LK. In vitro tests in the diagnosis of food allergy. *Clin Exp Allergy* 1998; 28: 1457-1459.
- Armentia A, Martín J, Quintero A, Fernández A, Barber D, Alonso E, et al. Baker's asthma: prevalence and evaluation of immunotherapy with a wheat flour extract. *Annals of Allergy* 1991; 65: 265-272.
- Saarinén OM, Kajosuuri M. Breast feeding as prophylaxis against atopic disease prospective follow-up study until 17 year old. *Lancet* 1995; 346: 1065-1069.
- Taylor B, Norman AP, Orgel HA, Stokes CR, Turner MW, Soothiel JF. Predisposing factors and pathogenesis of infantile atopy. *Lancet* 1973; 2: 11-13.
- Fergusson DM, Horwood LJ, Shannon FT. Early solid feeding and recurrent eczema: a 10-year longitudinal study. *Pediatrics* 1990; 86: 541-546.
- Laan MP, Baert MRM, Bijl AMH, Vredendaal AECM, De Waard-Van Der Spek FB, Oranje AP, et al. Markers for early sensitization and inflammation in relation clinical manifestations of atopic disease up to 2 years of age 133 high-risk children. *Clin Exp Allergy* 2000; 30: 944-953.
- Woods RK, Abramson M, Raven JM, Ailey M, Weiner JM, Walters EH. Reported food intolerance and respiratory symptoms in young adults. *Eur Respir J* 1998; 11: 151-155.
- Gislason D, Bkörnsson E, Gislason T, Janson C, Sjöberg O, Elfman L, et al. Sensitization to airborne and food allergens in Reykjavik (Iceland) and Uppsala (Sweden)- a comparative study. *Allergy* 1999; 54: 1160-1167.
- Kelso JM. Pollen-food allergy syndrome. *Clin Exp Allergy* 2000; 30: 905-907.
- Salcedo G, Díaz Perales A, Sánchez Monge R. Fruit allergy plant defense proteins as novel potential panallergens. *Clin Exp Allergy* 1999; 29: 1158-1160.

J. Subiza

Centro de Asma y Alergia  
Subiza. Madrid.

# Cambios medio ambientales y alergia. Papel de la polución en el incremento de la polinosis

## INTRODUCCIÓN

Partiendo de la base que la mayoría de las fuentes de pólenes alergénicos siempre han estado ahí, la pregunta surge automáticamente, ¿por qué en apenas 150 años esta enfermedad ha pasado de ser prácticamente desconocida (una rara enfermedad que afecta sólo a la clase aristocrática según Blackley), a representar en la actualidad el trastorno inmunológico que con más frecuencia afecta al ser humano? Efectivamente la prevalencia de asma y rinitis alérgica se ha ido incrementando dramáticamente en los últimos 80 años en Norteamérica, Japón y Europa. Además junto con este incremento en la prevalencia, se ha ido observando un incremento en la tendencia de polisensibilizaciones entre los pacientes con rinitis y asma alérgico. En los últimos 20 años en Inglaterra la prevalencia de rinitis alérgica se ha incrementado en un 300-400%, afectando en la actualidad a un 30% de los niños entre los 12-13 años de edad.

Diversos factores han sido apuntados de poder contribuir a este fenómeno, enfatizándose en los últimos años la importancia de un desequilibrio funcional TH1/TH2 debido a una menor estimulación de la respuesta TH1 durante la temprana infancia (menor incidencia de infecciones como sarampión, tuberculosis, hepatitis, etc), lo que condicionaría por tanto una mayor predisposición para respuestas tipo TH2. También cada vez hay más evidencia que la polución ambiental parece ejercer un papel importante en el incremento de estas enfermedades alérgicas.

### **Influencia de la polución en la biodisponibilidad de alergenios polínicos.**

#### **Papel protector del SO<sub>2</sub>**

La interacción de la polución atmosférica, tanto gaseosa como particulada, en la alergenidad de los pólenes ha sido ampliamente estudiada. En estudios experimentales realizados en laboratorio, se ha observado que la exposición de *P. pratense* a concentraciones altas de SO<sub>2</sub> se asocia con reducción significativa de la liberación del alergeno mayor, *Phl p 5* por el contrario esto no sucede cuando en las mismas condiciones se expone el polen a NO<sub>2</sub>.

En este mismo sentido Behrendt encontró que el polen de *Phleum pratense* colectado de plantas presentes en los márgenes de una carretera altamente polucionada por el tráfico, presentaba una liberación de alergenios significativamente menor que el colectado de plantas de áreas rurales no contaminadas.

Tomando en conjunto estos datos, se puede suponer que la biodisponibilidad de alergenios del grano de polen se ve enormemente reducida en regiones con elevada polución ambiental por SO<sub>2</sub>. Este hecho podría contribuir a explicar la menor prevalencia de asma y fiebre del heno en niños de 5 y 6 años de

áreas con alta polución de SO<sub>2</sub> de Alemania del este en 1991 (fuente principal de energía el carbón), en comparación con zonas menos polucionadas por SO<sub>2</sub> de Alemania occidental (fuente principal de energía el petróleo).

### **Influencia de la contaminación particulada en la estructura del grano de polen**

Knox y colaboradores han observado la capacidad de adherencia de contaminantes particulados (mayoritariamente procedentes de la combustión del diesel) en los granos de polen. En zonas muy contaminadas, puede observarse mediante ME como estas partículas se aglomeran en la superficie del polen. Las partículas contienen más de 700 sustancias orgánicas, la mayoría pertenecientes al grupo de los hidrocarburos aromáticos policíclicos, que suelen disponerse alrededor de un cuerpo central formado por sílice, hierro, aluminio, magnesio, azufre, manganeso y plomo, entre otras. Estas sustancias interactúan con los granos de polen e inducen las mismas modificaciones morfológicas que se observan durante la polinización. Los hallazgos motivaron la hipótesis de que la interacción "granos de polen-partículas diesel" pueden por sí mismo "activar la liberación de aerosoles alérgicos" de la misma forma que se produce cuando el grano de polen se expone a condiciones adecuadas de humedad.

### **Influencia de la polución en la capacidad proinflamatoria del grano de polen**

Behrendt H y Becker W. recientemente han observado que los granos de pólenes son también capaces de secretar cantidades significativas de sustancias parecidas a los eicosanoides, prostaglandina E2 y leucotrieno B4, en un proceso que depende del pH, tiempo y temperatura. El fenómeno parece más importante en pólenes de abedul, artemisia y gramíneas. La liberación de estas sustancias proinflamatorias es significativamente mayor en pólenes que han sido recolectados en los márgenes de las carreteras con mucho tráfico, lo cual sugiere que provocarían mayor actividad inflamatoria. Estas observaciones tienen múltiples consecuencias, teniendo en cuenta que abren un nuevo terreno en la comprensión de los eventos tempranos de la sensibilización y de la exacerbación de la enfermedad. El "grano de polen" no sería sólo un receptáculo que transporta los alérgenos polínicos, sino que además podría contribuir *per se* a la activación de la mucosa epitelial del tracto respiratorio por la secreción inicial de mediadores proinflamatorios. También, señalan los autores, es sumamente interesante que sean precisamente los granos de pó-

lenes de plantas muy alérgicas (gramíneas y abedul) los que precisamente posean esta mayor capacidad proinflamatoria.

### **Influencia de la polución en partículas en la capacidad alérgica del grano de polen**

La polución también puede aumentar la alergenidad del contenido del polen. Ha podido evidenciarse como las partículas procedentes de la combustión del diesel recubren los pólenes recogidos cerca de la autopista. Estas partículas pueden tener un efecto adyuvante, tal como lo demostró el grupo de Miyamoto de la Universidad de Tokio hace más de 15 años, que mediante estudios experimentales en ratones, observó cómo la respuesta IgE frente a los alérgenos del polen del cedro del Japón se incrementaba de una forma significativa cuando éstos estaban mezclado con partículas procedentes de la combustión del diesel. Diversos estudios epidemiológicos han demostrado que la prevalencia de fiebre del heno en el medio urbano, es el doble con respecto al medio rural, a pesar de que en este último las concentraciones de pólenes son mayores. Pero incluso dentro del campo también existen diferencias, tal como describe Ishizaki, que pudo observar cómo la prevalencia de fiebre del heno por *Cryptomeria* entre los campesinos japoneses que residían cerca de la autopista, era prácticamente el triple con respecto a los que vivían más lejos de la misma (un 13% *versus* 5%).

También existen diferencias dentro del medio urbano como publicó Luczynska, observando que la prevalencia de sensibilización a pólenes de gramíneas entre los escolares de 10 a 11 años del muy contaminado centro urbano de Londres era del 34% contra un 20% entre los escolares de la misma edad de una zona residencial mucho menos contaminada del sur de Londres.

Más recientemente Díaz Sánchez y colaboradores pudieron comprobar en trece pacientes alérgicos a la *Ambrosia*, como el incremento de IgE específica, presente en la secreción nasal a los cuatro días de realizarles una provocación nasal con *Amb α1* (alérgeno mayoritario de la *Ambrosia*) mezclado con partículas procedentes de la combustión del diesel, era 16 veces mayor con respecto al incremento producido tras la provocación nasal con el *Amb α1* sin partículas de diesel.

En la actualidad en ciudades como Londres el 70% de la polución particulada y el 90% de las de <5 µm (partículas respirables) son precisamente procedentes de la combustión del diesel. La masa de esas partículas es pequeña, pero el área de su superficie es alta y absorbi-

dos en ellas se encuentran hidrocarburos poliaromáticos importantes, particularmente fenantrenos, flurotrenos y pirenos que tienen efectos biológicos muy importantes, apuntando en diverso estudios un efecto en la carcinogénesis e incremento de la respuesta tipo Th-2 frente a alérgenos.

No obstante además de por su "efecto adyuvante" y "activación en la liberación de aerosoles alérgicos", existen otros mecanismos por los cuales las partículas diesel puede incrementar la sensibilización y respuesta alérgica a los pólenes.

#### 1) *Transportando los alérgenos*

El grupo de Knox ha evidenciado que en condiciones de laboratorio las partículas del diesel son capaces de absorber aeroalérgenos (*Lol p1*). Este hecho es importante ya los alérgenos polínicos atmosféricos se detectan no sólo dentro de los granos de polen sino también de forma significativa en partículas de  $< 1 \mu\text{m}$ . En condiciones naturales los alérgenos se aerosolizan cuando el polen se encuentra en condiciones adecuadas de temperatura y humedad. Su incorporación a partículas como el diesel permitiría una mayor concentración y permanencia en el aire de los alérgenos. Este hecho podría explicar la mayor prevalencia de polinosis cerca de las autopistas (Ishizaki), a pesar de que los pólenes estén sometidos a unas mayores concentraciones de  $\text{SO}_2$  y por tanto como se ha comentado previamente su capacidad de liberar alérgenos sea menor (Behrendt).

2) *Disminuyendo el aclaramiento mucociliar*, lo cual incrementaría la permanencia del grano en las mucosa respiratoria y por tanto su exposición al sistema inmunológico.

3) *Aumentando la permeabilidad* de las células de la mucosa de las vías aéreas a los alérgenos, facilitando la respuesta inmune.

Además las partículas del diesel pueden también producir un efecto proinflamatorio en pacientes no alérgicos, agudizando también el asma intrínseco.

### **Influencia de la contaminación gaseosa en las enfermedades alérgicas**

Al contrario de la contaminación de tipo I (polución clásica a base de  $\text{SO}_2$ ) que no parece inducir un incremento en la sensibilización a alérgenos, la contaminación gaseosa de tipo II caracterizada por una elevación en los niveles de  $\text{NO}_2$  y ozono ( $\text{O}_3$ ) sí se ha relacionado en algunos estudios con una capacidad para incrementar la respuesta alérgica. En este sentido el grupo de Naclerio comprobó

como pacientes con rinitis alérgica expuestos a 0,5 ppm de ozono/4 horas presentaban un significativo incremento de la presencia de eosinófilos en el lavado nasal con respecto al grupo control.

Desde hace mucho tiempo se conoce el efecto del tabaco en el incremento de las enfermedades alérgicas. Los niños tienen un riesgo incrementado (de 2-4 veces más) de desarrollar asma, rinitis alérgica o dermatitis atópica si sufren un exposición temprana al humo del tabaco, incluso el tabaquismo durante el embarazo y/o lactancia también parece actuar como una factor de riesgo.

## **CONCLUSIÓN**

La polución atmosférica especialmente la formada por partículas procedentes de la combustión del diesel utilizado para el tráfico rodado parece incrementar la capacidad de los pólenes para producir polinosis. Los estudios futuros seguramente nos podrán delimitar mejor el real alcance de su importancia.

## **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

- Behrendt H, Becker WM. Localization, release and bioavailability of pollen allergens: the influence of environmental factors. *Curr Opin Immunol* 2001; 13: 709-715.
- Mutius E, von Weiland SK, Fritsch C, Duhme H, Keil U. Increasing prevalence of hay fever and atopy among children in Leipzig, East Germany. *Lancet* 1998; 351: 862-866.
- Díaz-Sánchez D, Tsien A, Fleming J, Saxon A. Combined diesel exhaust particulates and ragweed allergen challenge markedly enhances human in vivo nasal ragweed-specific IgE and skews cytokine production to a helper cell 2-type pattern. *J Immunol* 1997; 158: 2406-2413.
- Ring J, Eberlein-Koenig B, Behrendt H. Environmental pollution and allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001; 87(6 Suppl 3): 2-6.
- Spiekma FTM, Kramps JA, van der Linden AC. Evidence of grass-pollen allergenic activity in the smaller micronic atmospheric aerosol fraction. *Clin Exp Allergy* 1990; 20: 273-280.
- Knox RB, Suphioglu C, Taylor P, Desai R, Watson HC, Peng JL, Bursill LA. Major grass pollen allergen Lol p 1 binds to diesel exhaust particles: implications for asthma and air pollution. *Clin Exp Allergy* 1997; 27: 246-251.
- Behrendt H, Kasche A, Ebner von Eschenbach C, Risse U, Huss-Marp J, Ring J. Secretion of proinflammatory eicosanoid like substances precedes allergen release from pollen grains in the initiation of allergic sensitization. *Int Arch Allergy Immunol* 2001; 124: 121-125.
- D'Amato G. Urban air pollution and plant-derived respiratory allergy. *Clin Exp Allergy* 2000; 30: 628-636.

J.M. Garde Garde  
Sección de Alergia. Hospital  
General Universitario de Elche.

# ¿Se podría controlar el aumento de las patologías alérgicas con medidas de control prenatal y perinatal?

## INTRODUCCIÓN

El progresivo aumento de la prevalencia de las enfermedades alérgicas y su costo sanitario hace necesario y urgente la elaboración de estrategias que permitan una adecuada prevención primaria.

Durante los últimos meses del embarazo y los primeros días de vida del recién nacido se lleva a cabo la maduración inmunológica y se producen las primeras respuestas del sistema inmune frente a los alérgenos que se le presentan al feto a través de la placenta.

Dependiendo de una serie de acontecimientos el recién nacido puede quedar ya marcado, de por vida, con un adecuado equilibrio Th2/Th1, o con un predominio Th2, típico de los pacientes atópicos, que favorecerá la posterior aparición de problemas alérgicos.

Es por tanto muy probable que sea el período prenatal y perinatal el más importante a la hora de establecer estrategias de prevención primaria.

Hay claras evidencias de que el riesgo para padecer enfermedades atópicas y/o asma se asocia con una capacidad disminuida de producir interferón gamma (IFN- $\gamma$ ) durante la vida fetal<sup>1,2</sup>.

El papel de la exposición prenatal a determinados alérgenos en la aparición de enfermedades atópicas, ha sido motivo de múltiples estudios, habiendo cada vez más evidencias bibliográficas que sugieren la existencia, en el recién nacido, de una respuesta T-celular frente antígenos medioambientales, antes de que el niño haya podido ser expuesto a estos antígenos, es decir, antes del nacimiento<sup>3,4</sup>.

Puesto que, actualmente, es imposible la modificación de los factores genéticos que condicionan la atopia, para desarrollar una prevención primaria racional de las enfermedades alérgicas se está llevando a cabo un esfuerzo encaminado en identificar las interacciones entre el sistema inmune y los factores medioambientales que provocan el desarrollo de la atopia.

El camino que con enormes dificultades está siguiendo la comunidad científica es, en primer lugar, intentar identificar, mediante estudios epidemiológicos, aquellos factores de riesgo para el desarrollo de la atopia y/o del asma. En segundo lugar, una vez que se cree haber identificado algunos de esos factores, elaborar determinadas hipótesis que tratan de explicar el motivo por el que parece que se está produciendo el aumento de la prevalencia de las enfermedades alérgica. Comprobar, a continuación, si existen argumentos teóricos que apoyen tal tesis y realizar, seguidamente, trabajos prospectivos encaminados a comprobar la veracidad o no de tales hipótesis. Por último, elaborar estrategias de prevención y comprobar, mediante estudios prospectivos, su posible eficacia, bien en la población general, bien en la llamada población de riesgo.



En este trabajo se analizará cada uno de estos pasos.

## HIPÓTESIS QUE INTENTAN EXPLICAR EL AUMENTO DE PREVALENCIA DEL ASMA Y OTRAS ENFERMEDADES ALÉRGICAS

### Aumento de exposición a alérgenos y a contaminantes, propios del estilo de vida occidental

El estilo de vida occidental ha traído consigo un incremento en la concentración de alérgenos en el interior de los domicilios (ácaros del polvo de la casa y mascotas)<sup>5</sup> y contaminantes<sup>6</sup> (partículas diesel, tabaco, etc.), así como cambios en la alimentación de la mujer embarazada y del recién nacido, tales como una disminución en la lactancia materna, introducción precoz de alimentos sólidos, alimentación carencial en antioxidantes y/o lípidos, etc.

La hipótesis de que estos cambios podrían explicar, de algún modo, el aumento de prevalencia de enfermedades alérgicas, y el hecho de que la evitación de alérgenos inhalantes y alimentarios se han comprobado como medidas útiles de prevención secundaria, ha hecho que se hayan realizado múltiples estudios intentando comprobar si tal estrategia es, también, útil como medida de prevención primaria de la atopia.

### Lactancia materna

Una posible estrategia preventiva sería la de volver a la lactancia materna lo más extensa posible y durante el mayor número posible de meses.

Sin embargo, la relación entre lactancia materna y su posible efecto protector para el futuro desarrollo de enfermedades alérgicas es muy controvertida. Existen publicaciones que parecen demostrar un efecto protector, mientras otras parecen demostrar lo contrario.

Razones éticas hacen muy difícil el diseño de estudios randomizados, doble ciego, controlados con placebo que clarifiquen este importante punto.

Existen razones teóricas a favor y en contra de que la lactancia materna pueda ejercer un efecto protector sobre la aparición futura de enfermedades alérgicas. Por una parte la presencia en leche materna de niveles altos de IgA secretor alérgeno-específica podría, teóricamente, prevenir la absorción de dichos alérgenos y la consiguiente producción de Ac-IgE<sup>7</sup>. Pero, por otra parte, se ha demostrado la presencia de pequeñas cantidades de alérgenos en la leche materna<sup>8,9</sup> que podrían ser los responsables

de una sensibilización a alimentos en los primeros años de la vida.

Un metaanálisis de estudios prospectivos que relaciona la lactancia materna y el riesgo de padecer asma infantil, sugiere que la lactancia materna exclusiva, durante al menos los primeros 4 meses de vida, se asocia con una menor tasa de asma en la infancia y que tal efecto es más pronunciado en niños con historia familiar de atopia<sup>10</sup>. Sin embargo, este dato podría reflejar, tan sólo, un efecto protector de la lactancia materna frente a las infecciones respiratorias, principales desencadenantes de sibilantes en los niños pequeños, por lo que es muy importante, en este tipo de trabajos, definir bien qué se entiende por asma en la infancia y, a los efectos de este trabajo, sólo debería tenerse en cuenta el asma alérgico, presente en el niño, por lo general, en edades posteriores a los 5-7 años.

Existen trabajos que sugieren un efecto protector de la lactancia materna exclusiva (al menos durante 4 meses) y una menor incidencia de asma y pruebas cutáneas positivas en niños de seis años de edad<sup>11,12</sup>, aunque en estos trabajos se incluyen niños diagnosticados de asma desencadenada por infecciones víricas. Por el contrario, otros trabajos, demuestran que la lactancia materna se asocia con protección contra los sibilantes recurrentes de la infancia, pero con un incremento del riesgo de padecer asma a edades superiores a los seis años, aunque este incremento del riesgo para padecer asma se asocia, solamente, en los hijos de madres asmáticas<sup>13</sup>.

Existen pocos estudios bien controlados que relacionen la lactancia materna y la aparición de dermatitis atópica: Kramer y colaboradores encuentran un efecto protector de la lactancia materna en la incidencia de dermatitis atópica en niños de la República de Belarius<sup>14</sup> informando que el riesgo de que un niño padezca dermatitis atópica en los primeros 12 meses de vida se redujo casi un 50% en aquellos niños sometidos a lactancia materna exclusiva que los que no la llevaban. Sin embargo, Bergmann y colaboradores, un año más tarde, informan que la lactancia materna se asocia a un riesgo aumentado de padecer dermatitis atópica, incluso después de haber ajustado los posibles factores confundidores<sup>15</sup>. Cada mes adicional de lactancia materna incrementaba un 3% el riesgo de padecer dermatitis atópica en los primeros siete años de vida. Este fenómeno podría ser debido al hecho, ya comentado, de que en la lactancia materna se detectan pequeñas cantidades de alérgenos<sup>8,9</sup>.

Una importante limitación del trabajo de Kramer es que no confirma sus hallazgos con ninguna medida objetiva (pruebas cutáneas, IgE específica, etc.).

Una explicación para tanto trabajo contradictorio podría ser que la lactancia materna ofrezca protección contra las enfermedades atópicas en unos países (tercer mundo) y no en otros (países occidentales) debido a otros factores (contaminación intestinal, etc.) que interfieran.

En conclusión la lactancia materna no parece ofrecer una protección absoluta contra el desarrollo de las enfermedades alérgicas y, en determinadas circunstancias puede, incluso, aumentarlas; sin que esto, por supuesto, signifique que no existan otros factores benéficos para la salud que aconsejen la mayor promoción posible de la lactancia materna en niños.

#### *Dieta de evitación alérgica en la madre durante el embarazo y la lactancia*

Tres estudios randomizados han examinado el papel de la eliminación de determinados alimentos (leche, huevo, pescado y frutos secos) en la dieta de mujeres durante el tercer trimestre del embarazo y durante la lactancia (Chandra 1986, Chandra 1989 y Lovegrove 1994) en estos trabajos se demuestra que, en niños de alto riesgo de padecer enfermedades alérgicas, se produce un efecto protector para padecer dermatitis atópica durante los primeros 12-18 meses de vida<sup>16-18</sup>.

En un estudio prospectivo, multicéntrico, llevado a cabo por el Comité de Alergia de Alimentos de la SEI-CAP se ha observado que el riesgo de que un niño padezca una sensibilización alérgica a proteínas de leche de vaca en los 12 primeros meses de vida se relaciona inversamente con la cantidad de leche ingerida, por la madre, durante el embarazo. Los hijos de madres que ingieren menos de 0,5 l./día de leche de vaca tienen un menor riesgo de sensibilizarse a leche de vaca.

Sin embargo, se han publicado otros trabajos que, confirmando los datos anteriores, no encuentra diferencias, entre madres sometidas o no a dietas de evitación alérgica, en la persistencia de dermatitis atópica, ni en la aparición de otras enfermedades alérgicas (asma y/o rinitis) a la edad de 4 y 7 años<sup>19,20</sup>, ni en el porcentaje de sensibilizaciones a los alergenitos inhalados y alimentarios más comunes, medidos mediante pruebas cutáneas y mediante Phadebas IgE CAP.

#### *Medidas medioambientales. Menor exposición a alergenitos inhalados*

Se conoce la existencia de una relación dosis dependiente entre exposición a alergenitos (ácaros y mascotas) y sensibilización en el primer año de vida<sup>21</sup>, así como una

asociación entre sensibilización y desarrollo de asma<sup>22-25</sup> y la eficacia de las medidas de control medioambiental como prevención secundaria de las enfermedades alérgicas, por lo que parecería lógico establecer una estrategia de prevención primaria reduciendo el grado de exposición precoz de los niños atópicos a dichos alergenitos.

Estudios iniciales parecieron confirmar tal hipótesis<sup>26</sup>, pero trabajos más recientes los ponen en duda. Así el estudio de cohorte MAS realizado en Alemania<sup>27</sup> sugiere que aunque la exposición a alergenitos domésticos es un determinante muy importante para la sensibilización precoz de los niños, tal sensibilización no puede ser considerada como la causa de hiperreactividad bronquial o asma.

Por otra parte, cada vez es más frecuente la exposición doméstica (mascotas) en edades muy tempranas, lo que, paradójicamente, recientemente ha sido asociado con un menor riesgo de atopía<sup>28,29</sup>.

De cualquier forma tales trabajos, basados en estudios epidemiológicos, muchos de ellos retrospectivos, deben de interpretarse con sumo cuidado debido al hecho de que, las familias con antecedentes de atopía aplican, de modo espontáneo, una serie de medidas, preventivas, como evitación de mascotas, tabaquismo pasivo, etc. que no realizan las familias sin antecedentes de atopía. Esto hace que haya un mayor porcentaje de mascotas en los domicilios de las familias sin antecedentes alérgicos. Familias en las que, los recién nacidos presentan un menor riesgo de llegar a padecer problemas alérgicos. Así el dato epidemiológico aislado del contacto con las mascotas podría interpretarse erróneamente como un factor protector. De igual modo puede suceder con otros teóricos factores de riesgo como el humo de tabaco, lactancia materna, etc.

Para dilucidar esta cuestión es necesario, por tanto, estudios de cohorte, prospectivos, desde el nacimiento, que tengan presentes dichos factores confundidores. Se espera con interés los resultados de alguno de estos estudios ya iniciados<sup>30</sup>.

#### *Medidas medioambientales. No exposición al humo del tabaco y otros contaminantes*

La exposición a diversos contaminantes y al humo del tabaco se ha relacionado con el incremento de las enfermedades alérgicas. Los conejillos de indias sufren un aumento de la sensibilización a ovoalbúmina después de la exposición a SO<sub>2</sub><sup>31</sup>. Se ha descrito una asociación entre mayor prevalencia de rinitis polínica y la exposición a contaminantes de partículas diesel<sup>32</sup>. De todos modos, en

este apartado es difícil pensar, hoy en día, en la adopción de medidas de prevención primaria y no hay trabajos que analicen la veracidad de la hipótesis.

Por el contrario, se ha realizado un considerable esfuerzo en valorar la exposición al humo del tabaco como un factor que puede influir en el desarrollo de la actual "epidemia de alergia". Conviirtiéndose en un tema de gran controversia bibliográfica.

Por una parte, se ha informado que la exposición al humo del tabaco durante el embarazo y primera infancia se ha acompañado de un aumento del riesgo de desarrollar sensibilización alérgica a alimentos y a inhalantes durante los 3 primeros años de la vida<sup>33,34</sup>.

Por otra parte, se ha informado de una asociación entre la exposición al humo del tabaco y un bajo riesgo de padecer enfermedades alérgicas<sup>35</sup>.

Mientras algún estudio describe un aumento de IgE en sangre de cordón de madres fumadoras<sup>36</sup>, otros estudios<sup>37, 38</sup>, no encuentran tal asociación.

En resumen parece comprobado que el tabaquismo prenatal reduce la función pulmonar al nacimiento y aumenta el riesgo de padecer sibilantes de repetición e infecciones respiratorias durante los 3 primeros años de vida<sup>39</sup>, que se normaliza en edades posteriores. Parece, asimismo, que provoca un mayor riesgo de sensibilización alérgica, en especial a alimentos (leche y huevo) en los hijos de madres fumadoras, durante el embarazo, que continúan fumando después del parto. Pero esta diferencia no se mantiene en edades posteriores de la vida<sup>27</sup>.

### Hipótesis de la higiene

Es la hipótesis más en boga en el momento actual, pero tampoco está exenta de controversia.

Inicialmente la hipótesis de la higiene se enunció como la existencia de una relación inversa entre el padecimiento de enfermedades infecciosas durante los primeros años de vida y la aparición, posterior de enfermedades alérgicas, y sugería que el estilo de vida Occidental, con el amplio uso de vacunas y antibióticos en la infancia, traía consigo una disminución de enfermedades infecciosas en los primeros años de la vida y que, tales infecciones tenían un efecto protector para el desarrollo posterior de enfermedades alérgicas<sup>40</sup>.

La hipótesis se basó, sobre todo, en evidencias epidemiológicas<sup>41,42</sup>. Se informó de la existencia de una menor incidencia de patología alérgica en pacientes que habían padecido enfermedades infecciosas, como el sarampión<sup>43</sup>. Se señaló una relación inversa entre reacción positiva a la

prueba de tuberculina y la incidencia de asma en Japón<sup>44</sup>. Se sugirió que el amplio calendario de vacunas, durante la infancia, al hacer disminuir las infecciones posteriores, había podido contribuir al aumento de la prevalencia de patología alérgica y asma<sup>45-47</sup>.

Determinados estudios sobre el desarrollo del sistema inmune, parecen proporcionar una adecuada base teórica para tal hipótesis. Se ha informado que células mononucleares, obtenidas en sangre de cordón y durante el primer año de la vida, presentan una marcada menor respuesta Th1 (producción de IFN- $\gamma$ ) en respuesta a estímulos inespecíficos en los niños con historia familiar de alergia y entre los que desarrollaron, con posterioridad, sensibilización a aeroalergenos<sup>2,48,49</sup>, y se conoce que el IFN- $\gamma$  inhibe la respuesta Th2 (producción de interleucina 4 -IL-4) y que esta respuesta es esencial para la síntesis de IgE por las células B.

Sin embargo, las observaciones iniciales en que se basó la hipótesis de la higiene, no se han confirmado por otros autores: Paunio y colaboradores no encontraron relación entre el padecimiento del sarampión y su teórico efecto protector de enfermedades alérgicas<sup>50</sup>. Recientes trabajos no encuentran una asociación inversa entre reacción positiva a la tuberculina y atopia<sup>51-53</sup>. Asimismo, en un reciente estudio, en el que se analizaron los datos de vacunación de 167.240 niños no se encontró una asociación entre un mayor padecimiento de sibilantes en los primeros 18 meses de vida, o asma en los primeros 5 años y vacunación frente a la difteria, tétanos y tosferina ni frente a sarampión, rubéola o poliomielitis<sup>54</sup> comparados con niños no vacunados. La principal limitación de este estudio, reconocido por los autores, es la edad temprana de los niños para el diagnóstico de asma.

Pero, quizás, el mayor apoyo a la hipótesis de la higiene provino de la observación de que los niños que crecían en granjas, en contacto con ganado y aves, tenían una menor prevalencia de enfermedades alérgicas en comparación con los niños que crecían en ambientes urbanos y en ambientes rurales, sin contacto con ganado<sup>55-58</sup>. Estos resultados sugirieron que las endotoxinas producidas por los animales de granja, que estaban presentes, a altos niveles, en el polvo del interior de los domicilios de estos niños, podrían jugar un papel importante en la prevención de las enfermedades alérgicas<sup>59,60</sup>.

La endotoxina es un potente inmunomodulador, muy ubicuo en nuestro medio. La endotoxina es un lipopolisacárido (LPS) que compone la mayoría de la capa externa de la membrana exterior bacteriana. Su ubicuidad se atri-

buye a la presencia en nuestro tracto gastrointestinal, y en la de una gran parte de las especies animales, con comensales bacterianos Gram-negativos.

La endotoxina es un potente estimulador inmunológico. El sistema inmune de los animales vertebrados tiene un mecanismo muy sensible capaz de detectar la presencia de LPS. Este receptor se expresa, sobre todo, en las células de presentación de antígeno y constituye el primer paso de la respuesta inespecífica frente a estímulos microbianos externos. Mediante este receptor, cantidades de LPS del orden del picogramos son capaces de inducir las citocinas de tipo Th1 (IL-12 e IFN- $\gamma$ )<sup>61,62</sup>.

Estos hallazgos modificaron la hipótesis de la higiene en el sentido de que no era preciso el padecimiento de determinadas enfermedades infecciosas para prevenir la aparición de las enfermedades alérgicas, bastando para ello la exposición medioambiental a determinados productos bacterianos, capaces de influir en la maduración postnatal de la respuesta inmune, como se demuestra en un estudio en el que la pre-exposición a endotoxinas previene la sensibilización a alérgenos en ratas<sup>63</sup>.

Paradójicamente es importante tener en cuenta que, aunque la exposición a endotoxinas puede prevenir el desarrollo de enfermedades alérgicas y asma; puede, al mismo tiempo, ser un factor importante de riesgo de padecimiento de síntomas más graves en aquellos pacientes que ya han desarrollado la enfermedad. Esto es posible por que una vez que ya se ha establecido la respuesta frente a alérgenos IgE-mediada, la endotoxina puede incrementar esta respuesta<sup>63,64</sup>.

Siguiendo la hipótesis de la higiene varios estudios epidemiológicos han sugerido que el aumento de las enfermedades alérgicas podría ser debido a cambios en la flora intestinal de los recién nacidos<sup>65-67</sup>. La flora intestinal es la mayor fuente de estímulo bacteriano durante la infancia. Los niños que desarrollarán enfermedades alérgicas estarían, en un mayor porcentaje, colonizados por bacterias aeróbicas, tales como el *Stafilococo aureus* que los que no desarrollarán síntomas alérgicos, los cuales tendrían un patrón de colonización, predominantemente, por bacteroides: bifidobacterias y clostridium. Se piensa además que la enterotoxina del *Stafilococo aureus* se comporta como una especie de superantígeno que juega un papel en la modulación de la inflamación crónica de las vías aéreas, pudiendo provocar un aumento en la cantidad y en la activación de Linfocitos-B. Habiéndose señalado, también, una asociación entre pacientes afectados de dermatitis atópica y colonización por *S. aureus*<sup>68</sup>.

## ESTRATEGIAS DE PREVENCIÓN PRIMARIA DERIVADAS DE LA HIPÓTESIS DE LA HIGIENE

### Administración de probióticos en las madres gestantes y en los niños lactantes

Entendemos por "probiótico" un alimento suplementado con microbios vivos con el fin de mejorar el equilibrio microbiano de la flora intestinal normal del paciente al que se le administra. Ejemplos clásicos son: *Lactobacilli* y *Bifidobacteria*.

Un primer estudio, doble-ciego controlado con placebo, que exploró esta posibilidad apareció en 1997<sup>69</sup>. En este trabajo se administró *Lactobacillus* GG a madres que amamantaban a niños afectados de dermatitis atópica alérgica a leche de vaca. Quince niños recibieron una fórmula hidrolizada conteniendo *Lactobacillus* y dieciséis recibieron placebo. Un mes después los valores del SCORAD en los pacientes del grupo activo fueron menores que en los del grupo control (15 vs 19). En este trabajo no se comprobó si se había producido diferencias en el contenido intestinal de *Lactobacillus* en ambos grupos. Este trabajo, con importantes limitaciones metodológicas, sirvió para comprobar la seguridad de la aplicación en niños del *Lactobacillus* GG y animó a los autores a emprender otro trabajo doble ciego, randomizado controlado con placebo en el que se administraba dos cápsulas de *Lactobacillus* GG ( $1 \times 10^{10}$  colonias) o placebo (dos cápsulas con microcristales de celulosa) a 132 mujeres embarazadas, con una historia familiar de atopia en uno o más de sus miembros, (2-4 semanas antes de la fecha teórica del parto) y durante 6 meses, en caso de madres lactantes, o a sus hijos (2 cápsulas disueltas en agua, administradas mediante cucharilla) en caso de madres no lactantes<sup>70</sup>. Se siguió a los niños durante dos años comprobando la aparición de dermatitis atópica, en cuyo caso se valoró su gravedad mediante la escala de SCORAD, rinitis alérgico y/o asma. Se valoró, asimismo, las cifras totales de IgE e IgE específica frente a leche, huevo, gato y ácaros del polvo doméstico y se determinó la cantidad de *Lactobacillus* GG en heces. La frecuencia de dermatitis atópica, a los 12 meses, en los niños en que se administró *Lactobacillus* GG fue la mitad que en el grupo placebo –15 de 64 (23%) frente a 31 de 68 (46%)–. No obstante, las tasas de IgE sérica total y la frecuencia de pruebas cutáneas positivas fueron muy similares en ambos grupos. En una ampliación de este mismo trabajo<sup>71</sup> los autores especulan con la posibilidad de que el efecto protector del probiótico se deba un estímulo de las

**Tabla I.** Visión de las estrategias de prevención primaria de las enfermedades alérgicas (actualmente, sin evidencia definitiva, pero respetando el principio primario de "no hacer daño")

Estrategia Propuesta	Resultados
Lactancia materna (superior a 4 meses)	Controvertidos: – Aumenta el riesgo de sensibilización precoz a alimentos (leche de vaca y huevo). – No protege de padecer sensibilización alérgica y/o asma después de los 7 años de edad.
Dieta de evitación alérgica en el tercer trimestre de embarazo y primera infancia.	Poca utilidad. – Disminuye el riesgo de sensibilización alérgica a alimentos y de dermatitis atópica en los primeros 18 meses de vida. – No protege de padecer sensibilización alérgica y/o asma después de los 7 años de edad.
Evitación de alérgenos inhalantes.	Poco claros. Se necesitan más estudios.
Evitar exposición al humo de tabaco.	Protege de los sibilantes recurrentes de la primera infancia, pero no previene la sensibilización a alérgenos y/o asma después de los 7 años de vida.
Administración de probióticos (madres gestantes y niños lactantes).	Se ha informado de un moderado efecto protector. Son necesarios nuevos estudios que lo confirmen.
Otros: - Modificación de la flora vaginal. - Inmunoprofilaxis mujer embarazada con VSR. - Prevención del estrés materno.	Se necesitan estudios.

propiedades antiinflamatorias e inmunoprotectoras de la leche materna en los niños con riesgo atópico.

No nos consta que ningún otro grupo, por el momento, haya explorado esta posibilidad de prevención primaria. Algunos autores han tratado de comprobar, en pacientes adolescentes y/o adultos, la eficacia de diversos probióticos en la disminución de síntomas asmáticos y en la prevención de la aparición de polinosis en sujetos, ya sensibilizados, con resultados negativos<sup>72,73</sup>.

### Modificación de la flora vaginal de madres de niños de riesgo

Durante el parto, el feto adquiere microorganismos de la flora vaginal de la madre. Se ha informado de la existencia de una asociación entre aumento de frecuencia de sibilantes recurrentes, así como de número de ingresos por asma, en niños de edad inferior a tres años, y colonización faríngea por *Ureaplasma urealyticum*<sup>74,75</sup>. La erradicación de la bacteria, con eritromicina, se ha seguido de disminución de los sibilantes<sup>74</sup>.

Asimismo se ha comunicado una asociación entre necesidad de medicación antiasmática en niños de 4 y 5 años y colonización vaginal de las madres por *Stafilococo aureus* pero no con *Ureaplasma urealyticum*<sup>75</sup>.

Así pues, se podría pensar en una estrategia preventiva basada en el análisis de la flora vaginal de madres de niños de riesgo y la eliminación del *Stafilococo aureus* y *Ureaplasma urealyticum*. Estrategia que, por el momento, no ha sido analizada.

### Inmunoprofilaxis con vacunas

Se sabe que el VSR es la causa más frecuente de Bronquiolitis e ingresos hospitalarios, durante los primeros meses de vida<sup>76</sup>. Se cree que ello es debido a la combinación de la inmunodeficiencia fisiológica, propia del niño de menos de seis meses de vida y del pequeño tamaño de las vías aéreas. Sin embargo, esta explicación no es completamente satisfactoria, puesto que todos los niños presentan un déficit de anticuerpos IgA e IgM, transmitidos por sus madres, y tienen un diámetro pequeño de sus vías

respiratorias, pero no todos los niños desarrollan Bronquiolitis.

Se ha publicado un trabajo en el que se demuestra, mediante análisis de la sangre de cordón, que hasta un tercio de los niños han padecido una infección por VSR en su época fetal y que en la sangre de cordón de estos niños presenta un aumento de IFN- $\gamma$ , que sugiere un estímulo Th-1<sup>77</sup>.

Los autores especulan con la posibilidad de que los niños que han padecido una infección por VSR durante su época fetal y han desarrollado una respuesta Th-1 y estarían mejor protegidos (no padecerían una bronquiolitis o sería más leve) que los niños que no han padecido una infección por VSR en su época fetal.

Una posible estrategia, hasta ahora no realizada, sería la de vacunar a las madres con VSR durante el tercer trimestre de embarazo.

Otros autores han especulado, también, con la posibilidad de aplicar algún tipo de vacuna antialérgica, durante los primeros meses de vida con el fin de favorecer una respuesta Th-1<sup>78</sup>. Esta posibilidad no ha sido llevada a cabo, por el momento, presentando graves problemas teóricos, como su formulación y vía de administración.

## ESTRÉS CRÓNICO MATERNO

Recientemente se ha aventurado la hipótesis de que el estrés crónico que, cada vez en mayor grado, sufren las mujeres debido a su incorporación al competitivo mundo laboral típico del estilo de vida Occidental, puede ser un factor que explique el aumento de prevalencia de las enfermedades alérgicas<sup>79</sup>.

Los autores hipotetizan que los niveles elevados de estrés de modo crónico de hormonas inducidas por el estrés, en especial el cortisol, pueden influir en la diferenciación del fenotipo Th1/Th2, induciendo un predominio Th-2 que provoque un aumento del riesgo de padecer enfermedades alérgicas.

Sus argumentos teóricos parecen convincentes: en efecto, se sabe que en situaciones de estrés se produce cambios en el eje hipotálamo hipofisario que conducen a niveles elevados de cortisol. Se sabe, asimismo, que el cortisol basal producido por la madre es capaz de atravesar la placenta y se sabe que los corticoides hacen que el equilibrio Th-1/Th-2 derive hacia un predominio Th-2. La conclusión parece obvia, pero, naturalmente, esta hipótesis necesita ser comprobada.

## CONCLUSIONES

Pocas conclusiones, desafortunadamente, pueden extraerse de la revisión bibliográfica llevada a cabo (Tabla I) excepto la de que no se ha identificado, por el momento, la o las medidas de prevención primaria eficaces para hacer disminuir la prevalencia de las enfermedades alérgicas.

Sin embargo, ello no debería desmoralizarnos. Hemos avanzado considerablemente, aunque de modo parcelario, en el conocimiento de algunos de los factores que están influyendo en el aumento de la prevalencia de la atopía. Conocemos cada vez mejor el funcionamiento y el desarrollo del sistema inmune.

Debemos seguir profundizando en nuestros conocimientos e insistir en la realización de estudios de alta calidad, que confirmen o descarten las hipótesis teóricas planteadas, teniendo siempre presente los múltiples factores confundidores que este tipo de estudios plantea.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Holt PG. Development on T-cell memory against inhallant allergens: risks for the future. *Clin Exp Allergy* 1999; 29 (Suppl 2): 8-13.
2. Prescott SL, Macaubas C, Smallacombe T, Holt BJ, Sly PD, Holt PG. Development on allergen-specific T-cell memory in atopic and normal children. *Lancet* 1999; 353: 196-200.
3. Szépfalusi ZS, Nentwich I, Gerstmary M, Jost E, Tocloran L, Gratzl R. Prenatal allergen contact with milk proteins. *Clin Exp Allergy* 1997; 27: 28-35.
4. Piccini MP, Mecacci F, Sampognaro S, Manetti R, Parrondi P, Maggi E, et al. Aeroallergen sensitization can occur during fetal life. *Int Arch Allergy Immunol* 1993; 102: 301-3.
5. Harving H, Korsgaard J, Dahl R. House-dust mites and associated environmental conditions in Danish. *Allergy* 1993; 48: 106-109.
6. Jones AP. Asthma and domestic air quality. *Soc Sci Med* 1998; 47: 755-764.
7. Machtinger S, Moss R. Cow's milk allergy in breast fed infants: the role of allergen and maternal secretory IgA antibody. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 77: 341-348.
8. Kilshaw PJ, Cant AJ. The passage of maternal dietary proteins into human breast milk. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1985; 74: 8-15.
9. Jakobson I, Lindberg T, Benediktson B. Dietary bovine-lactoglobulin is transferred to huma milk. *Acta Paediatr Scan* 1985; 7: 342-345.
10. Gdalevich M, Mimouni D, Mimouni M. Breast-feeding and the risk of bronchial asthma in childhood: a systematic review with meta-analysis of prospectives studies. *J Pediatr* 2001; 139: 261-266.
11. Saarinen UM, Kajoraari M. Breastfeeding as profylaxis against atopic disease: prospective follow-up study until 17 years old. *Lancet* 1995; 346: 1065-1069.

12. Oddy WH, Holt PG, Sly PD, Read AW, Landau LI, Stanley FJ, et al. Association between breast feeding and asthma in 6 year old children: findings of a prospective birth cohort study. *Br Med J* 1999; 319: 815-819.
13. Wright AL, Holberg CJ, Taussig LM, Martinez FD. Factors influencing the relation of infant feeding to asthma and recurrent wheeze in childhood. *Thorax* 2001; 56: 192-197.
14. Kramer MS, Chalmers B, Hodnett ED, Sevkovskaya Z, Dzikovich I, Shapiro S, et al. Promotion of breast feeding intervention trial (PROBIT) A randomized trial in the Republic of Belarus. *JAMA* 2001; 285: 13-420.
15. Bergmann RL, Diepgen TL, Kuss O, Bergmann KE, Kujat Y, Duderhausen JW, et al. Breastfeeding duration is a risk factor of atopic eczema. *Clin Exp Allergy* 2002; 32: 205-209.
16. Chandra RK, Puri S, Suraiya C, Cheema PS. Influence of maternal food antigen avoidance during pregnancy and lactation on incidence of atopic eczema in infants. *Clin Allergy* 1986; 16: 563-569.
17. Chandra RK, Puri S, Hamed A. Influence of maternal diet during lactation and use of formula feeds on development of atopic eczema in high risk infants. *Br Med J* 1989; 299: 228-230.
18. Lovegrove JA, Hampton SM, Morgan JB. The immunological and long-term atopic outcome of infants born to women following a milk-free diet during late pregnancy and lactation: a pilot study. *Br J Nutr* 1994; 71: 223-238.
19. Hattevig G, Sigurs N, Kjellman B. Effects of maternal dietary avoidance during lactation on allergy in children at 10 years of age. *Acta Paediatr* 1999; 88: 7-12.
20. Zeiger RS, Heller S. The development and prediction of atopy in high-risk children: Follow-up at seven years in a prospective randomized study of combined maternal and infant food allergen avoidance. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 95: 1179-1190.
21. Wahn U, Lau S, Bergmann R, Kulig M, Forster Y, Bergmann K, et al. Indoor allergen exposure is a risk factor for sensitization during the first three years of life. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 763-769.
22. Apelberg JB, Yutaka A, Jaakkola JJK. Systematic review. Exposure to pets and risk of asthma-like symptoms. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 455-460.
23. Roost HP, Künzly N, Schidler C, et al. Role of current and childhood exposure to cat and atopic sensitization. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 941-947.
24. Sporik R, Holgate ST, Platts-Mills TAE, Cogswell JJ. Exposure to house dust mite allergy (Der, p 1) and the development of asthma in childhood. *N Engl J Med* 1990; 323: 502-507.
25. Custovic A, Taggart SC, Francis HC, Champman MD, Woodcock A. Exposure to house dust mite allergens and the clinical activity of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98: 64-72.
26. Arshad SH, Mathews S, Gant C, Hide DW. Effect of allergen avoidance on development of allergic disorder in infancy. *Lancet* 1992; 339: 1493-1497.
27. Lau S, Illi S, Sommerfeld C, Niggemann B, Bergmann R, Von Mutius G, et al. Early exposure to house-dust mite and cat allergens and development of childhood asthma: a cohort study. *Lancet* 2000 356: 1392-1397.
28. Hesselmar B, Aberg N, Aberg B, Eriksson B, Björkstén B. Does early exposure to cat or dog protect against later allergy development? *Clin Exp Allergy* 1999; 29: 611-617.
29. Svanes C, Jarvis D, Chinn S, Burney P. Childhood environment and adult atopy: results from the European Community Respiratory Health Survey. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 415-420.
30. Custovic A, Simpson BM, Simpson A, Hallam C, Craven M, Brutsche M, et al. Manchester Asthma and allergy study: low allergen environment can be achieved and maintained during pregnancy and in the early life. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 252-258.
31. Riedel F, Kräumer M, Scheibenbogen C, Rieger CHL. Effect of SO<sub>2</sub> exposure on allergic sensitization in the guinea pig. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 252-258.
32. Ishizaki T, Koizumi K, Ikemori R, Ishiyama Y, Kunhibiki E. Studies of prevalence of Japanese cedar pollinosis among the residents in a densely cultivated area. *Ann Allergy* 1987; 58: 265-270.
33. Kulig M, Luck W, Lau S, Niggemann B, Bergmann B, Klettke U et al. Effect of pre- and postnatal tobacco smoke exposure on specific sensitization to food and inhalant allergens during the first three years of life. *Allergy* 1999; 54: 220-228.
34. Lindfors A, van Hage-Hamsten M, Rietz H, Wickman M, Nordvall L. Influence of interaction of environmental risk factors and sensitization in young asthmatic children. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 755-762.
35. Hjertqvist A, Hedberg A, Haglund B, Rosén M. Does tobacco smoke prevent atopic disorders? A study of two generations of Swedish residents. *Clin Exp Allergy* 2001; 31: 908-914.
36. Magnuson CG. Maternal smoking influences cord serum IgE and IgD levels and increases the risk for subsequent infant allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 78: 898-904.
37. Michel FB, Bousquet J, Greiller P, Robinet-Levy M, Coulomb Y. Comparison of cord blood immunoglobulin E concentrations and maternal allergy for the prediction of atopic diseases in infancy. *J Allergy Clin Immunol* 1980; 65: 422-430.
38. Halonen M, Stern D, Lyle S, Wright A, Taussig L, Martinez FD. Relationship of total serum IgE levels in cord and 9-month sera of infants. *Clin Exp Allergy* 1991; 21: 235-241.
39. Lödrup Carlsen KC, Jaakkola JJ, Nafstad P, Carlsen KH. In utero exposure to cigarette smoking influences lung function at birth. *Eur Respir J* 1997; 10: 1774-1779.
40. Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *Br Med J* 1989; 399: 1259-1260.
41. Martinez FD, Holt PG. Role of microbial burden in aetiology of allergy and asthma. *Lancet* 1999; 354 (Suppl 2): S12-S15.
42. Strachan DP. Family size, infection and atopy: the first decade of the "hygiene hypothesis". *Thorax* 2000; 55 (Suppl 1): S2-S10.
43. Shaheen SO, Aaby P, Hall AJ, Barker DJ, Heyes CB, Shiell AW, Goudiaby A. Measles and atopy in Guinea-Bissau. *Lancet* 1996; 347: 1792-1796.
44. Shirakawa T, Enomoto T, Shimazu S, Hopking JM. The inverse association between tuberculin responses and atopic disorder. *Science* 1997; 275: 77-79.

45. Kemp T, Pearce N, Fitzharris P, Crane J, Fergusson D, St George I, et al. Is infant immunization a risk factor for childhood asthma or allergy? *Epidemiology* 1997; 8: 678-680.
46. Odent MR, Culpin EE, Kimmel T. Pertussis vaccination and asthma: is there a link? (Leeter). *JAMA* 1994; 592-593.
47. Blonfield R. Childhood vaccination should have been included in asthma study (Letter). *BMJ* 1998; 317: 205.
48. Holt PG, Jones CA. The development of the immune system during pregnancy and early life. *Allergy* 2000; 55: 688-697.
49. Martínez FD, Stem DA, Wright AL, Holberg CJ, Taussig LM, Halonen M. Association of interleukin-2 and interferon gamma production by blood mononuclear cells in infancy with parental allergy skin tests and subsequent development of atopy. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 96: 652-660.
50. Paunio M, Heinonen OP, Virtanen M, Leinikki P, Patja A, Peltola H. Measles history and atopic diseases: a population-based-cross-sectional study. *J Am Med Assoc* 2000; 283: 343-346.
51. Grüber CP. Tuberculin reactivity and allergy. *Allergy* 2002; 57: 277-280.
52. Jang AS, Son MH. The association of airway hyperresponsiveness and tuberculin responses. *Allergy* 2002; 57: 341-345.
53. Jentoft HF, Omenass E, Eide GE, Gulsvik A. Absence of relationship between tuberculin reactivity and asthmatic symptoms, level of FEV1, and bronchial hyperresponsiveness in BCG vaccinated young adults. *Allergy* 2002; 57: 336-340.
54. Destefano F, David GU, Kramarz P, Truman BI, Iademaro MF, Mullooly JP, et al and the vaccine safety datalink research group. Childhood vaccinations and risk of asthma. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21: 498-504.
55. Von Ehrenstein OS, Von Motius E, Illi S, Bauman L, Bohm O, von Kries R. Reduced risk of hay fever and asthma among children of farmers. *Clin Exp Allergy* 2000; 30: 187-193.
56. Braun-Fahrlander C, Gassner M, Grize L, Neu U, Sennhauser FH, Varonier HS, et al. Prevalence of hay fever and allergic sensitization in farmer's children and their peers living in the same rural community. SCARPOL team. Swiss Study on Childhood Allergy and Respiratory Symptoms with Respect to Air Pollution. *Clin Exp Allergy* 1999; 29: 28-34.
57. Riedler J, Eder W, Oberfeld G, Schreuer M. Austrian children living on a farm have less hay fever, asthma and allergic sensitization. *Clin Exp Allergy* 2000; 30: 194-200.
58. Ernst P, Cormier Y. Relative scarcity of asthma and atopy among rural adolescents raised on a farm. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1563-1566.
59. Von Mutius E, Braun-Fahrlander C, Schierl R, Riedler J, Ehlermann S, et al. Exposure to endotoxin or other bacterial components might protect against the development of atopy. *Clin Exp Allergy* 2000; 30: 1230-1234.
60. Gereda JE, Leung DYM, Thatayatikon A, Streib JE, Price MR, Klinnert MD, et al. Relation between house-dust endotoxin exposure, type-1 T-cell development, and allergen sensitization in infants at high risk of asthma. *Lancet* 2000; 355: 1680-1683.
61. D'Andrea A, Rengaraju M, Valiente NM, Chechimi J, Kubin M, Aste M, et al. Production of natural killer cell stimulatory factor (interleukin-12) by peripheral blood mononuclear cells. *J Exp Med* 1992; 176: 1387-392.
62. Le J, Lin JX, Henriksen-Destefano D, et al. Bacterial lipopolysaccharide-induced interferon-gamma production: roles of interleukin 1 and interleukin 2. *J Immunol* 1986; 136: 4525-4530.
63. Tulik MK, Wale JL, Holt PG, SI PD. Modification of the inflammatory response to allergen challenge after exposure to bacterial lipopolysaccharide. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2000; 22: 604-612.
64. Michael O, Kips J, Duchateau J, Vertongen F, Robert L, Collet H, et al. Severity of asthma is related to endotoxin in house dust. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 1641-1646.
65. Wold AE. The hygiene hypothesis revised: is the rising frequency of allergy due to changes in the intestinal flora? *Allergy* 1998; 53: 20-25.
66. Bjorksten B. The gastrointestinal flora and the skin - is there a link? *Pediatric Allergy Immunol* 2001; 12: 51-55.
67. Matricardi PM, Rosmini F, Riondino S et al. Exposure to foodborne and orofecal microbes versus airborne viruses in relation and allergic asthma: epidemiological study. *Br Med J* 2000; 320: 412-417.
68. Bachert C, Gevaert P, van Cauwenberge. *Staphylococcus aureus* enterotoxins: a key in airway disease? *Allergy* 2002; 57: 480-487.
69. Majamaa H, Isolari E. Probiotics: a novel approach in the management of food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 179-185.
70. Kalliomäki M, Salminen S, Arvilommi H, Kero P, Koskinen P, Isolauri E. Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2001; 357: 1076-1079.
71. Rautava S, Kalliomäki M, Isolauri E. Probiotics during pregnancy and breast-feeding might confer immunomodulatory protection against atopic disease in the infant. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 119-121.
72. Wheeler JG, Shema SJ, Bogle ML, Shirrell MA, Burks AW, Pittler A, et al. Immune and clinical impact of *Lactobacillus acidophilus* on asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997; 79: 229-233.
73. Helin T, Haahtela S, Haahtela T. No effect of oral treatment with an intestinal bacterial strain, *Lactobacillus rhamnosus* on birch pollen allergy - A placebo controlled double blind study. *Allergy* 2002; 56: 243-246.
74. Kundin RB, DeLollis RD, Poulin SA. *Ureaplasma urealyticum* in young children with acute respiratory symptoms. *Infect Dis Clin Pract* 1996; 5: 551-554.
75. Benn CS, Thorsen P, Jensen JS, Kjaer BB, Bisgaard H, Andersen M, et al. Maternal vaginal microflora during pregnancy and the risk of asthma hospitalization and use of antiasthma medication in early childhood. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110: 72-77.
76. Hall CB. Respiratory Syncytial virus: a continuing culprit and conundrum. *J Pediatr* 1999; 135: 28-32.
77. Legg JP, Jones CA, Warner JA, Johnston SL, Warner JO. A hypothesis: antenatal sensitisation to respiratory syncytial virus in viral bronchiolitis. *Arch Dis Child* 2002; 86: 431-433.
78. Holt PG. A potential vaccine strategy for asthma and allied atopic diseases in early childhood. *Lancet* 1994; 15: 456-458.
79. Leena C, von Hetzen PhD. Maternal stress and T-cell differentiation of the developing immune system: Possible implications for the development of asthma and atopy. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 923-928.



R. Lleonart Bellfill\*,  
C. Picado Vallés\*\*

\*Unidad de Alergia. Hospital  
General de Manresa.

\*\*Servicio de Neumología.  
Hospital Clínic de Barcelona.

## ¿Influyen los antioxidantes en la aparición del asma?

El asma bronquial es una enfermedad cuya prevalencia va en aumento, además existen diferencias muy notables entre diversos países<sup>1</sup>. El hecho de que los inmigrantes de países con baja prevalencia de asma bronquial, alcancen rápidamente las cifras de los países industrializados que los acogen, hace suponer que algunos aspectos del estilo de vida occidental son los responsables del incremento en la frecuencia y en la gravedad del asma bronquial. Aunque son numerosos los factores que en teoría pueden influir en este fenómeno, diversos estudios apuntan la posibilidad de que los cambios en los hábitos dietéticos podrían ser los responsables del aumento del asma<sup>2</sup>. Concretamente se ha postulado una asociación entre asma y una dieta pobre en antioxidantes<sup>3</sup>. Los antioxidantes previenen de la formación de radicales libres, y por tanto, la disminución de la capacidad antioxidante puede participar en la patogénesis del asma<sup>4</sup>. Las dietas en los países desarrollados contienen cantidades crecientes de grasas poliinsaturadas, susceptibles de presentar una peroxidación lipídica. Así pues, es posible que actualmente en estos países, las necesidades de antioxidantes sean mayores que en otras épocas.

Los antioxidantes más eficaces de que dispone el organismo son las vitaminas C, A y E, oligoelementos como el zinc y el selenio y enzimas como la glutatión peroxidasa. Un consumo pobre de vitamina C se ha asociado a sibilantes<sup>5</sup>, hiperreactividad bronquial<sup>6</sup> y niveles de FEV<sub>1</sub> disminuidos<sup>7</sup>. Sin embargo, en una revisión Cochrane no se ha obtenido suficiente evidencia para recomendar el aporte de vitamina C en el tratamiento del asma bronquial<sup>8</sup>. Dietas con déficit en vitamina A se han asociado a limitación al flujo aéreo<sup>9</sup>. Por último el aporte de vitamina E también puede mejorar la función pulmonar y los sibilantes<sup>10</sup>.

El selenio interviene en la síntesis de la glutatión peroxidasa, la cual es un potente antioxidante. Además, la glutatión peroxidasa interviene en el metabolismo del ácido araquidónico. Una actividad baja de esta enzima se asocia a un aumento de síntesis de leucotrienos. Se han encontrado niveles bajos de glutatión peroxidasa, debido a un consumo pobre de selenio, en el suero de pacientes asmáticos<sup>11,12</sup>. A su vez, el suplemento de selenio puede mejorar la sintomatología asmática<sup>13</sup>.

Numerosos estudios apoyan la influencia de los antioxidantes en la dieta, en la expresión de las enfermedades alérgicas y el asma. Sin embargo, los estudios publicados no son concluyentes<sup>14</sup>; áreas geográficas como China, Tíbet, Siberia y Corea del Norte tienen déficit grave de selenio<sup>15</sup> y, sin embargo, la prevalencia de asma no parece haber aumentado<sup>1</sup>.

El objetivo del presente trabajo es investigar si existe una relación entre la ingesta de micronutrientes/antioxidantes y el asma. También la relación entre los distintos niveles de gravedad del asma y los valores de selenio, vitaminas, magnesio, zinc y actividad de la glutatión peroxidasa en las plaquetas.

## MATERIAL Y MÉTODO

Se estudiaron un total de 150 pacientes asmáticos que acudían consecutivamente a una consulta externa de asma bronquial. Se clasificaron todos los pacientes en los cuatro grupos propuestos por la GINA. 150 voluntarios sanos sirvieron de grupo control. Este grupo nunca había manifestado ningún episodio de disnea o de sibilantes y nunca habían usado medicación antiasmática. Se excluyeron los individuos fumadores y aquellos que seguían algún tipo de dieta o se trataban con suplementos vitamínicos. De esta forma el grupo se redujo a 118 asmáticos y 121 controles sanos.

Para conocer la ingesta dietética de micronutrientes se pasó una encuesta alimentaria de frecuencia de consumo, donde se registraban los alimentos consumidos por cada individuo, así como su cantidad.

Las mediciones de vitamina E, A y C se realizaron mediante HPLC (*high performance liquid chromatography*)<sup>16-18</sup>. La concentración sérica de selenio se obtuvo mediante espectrofotometría de absorción atómica, en cámara de grafito con plataforma de Likov y corrección de fondo tipo Zeeman<sup>19</sup>. La determinación de zinc se realizó por espectrometría de absorción. La actividad de la glutatión peroxidasa presente en las plaquetas se determinó por un ensayo espectrofotométrico basado en la oxidación de NADPH<sup>20</sup>.

## RESULTADOS

Los datos demográficos fueron similares en ambos grupos (Tabla I). En la Tabla II se detalla la distribución según la gravedad del asma. Los pacientes con asma más leve eran significativamente más jóvenes que los otros

**Tabla I.** Características demográficas de los grupos de estudio

	Asma	Control	P
n	118	121	
Sexo (M/F)	48/70	45/76	NS
Edad (años)	41,6±1,4 (16-72)	38,8±1,3 (17-74)	NS
Peso (Kg)	65,8±1,2 (40-101)	66,2±1,3 (45-98)	NS
Altura (cm)	164,0±0,8 (146-186)	164,8±1,0 (150-188)	NS

grupos. La prevalencia de atopía de acuerdo con los resultados de las pruebas cutáneas era significativamente más alta en los grupos 1 y 2, asma leve, con respecto al grupo de asmáticos graves.

Dieciocho pacientes eran intolerantes al ácido acetilsalicílico, todos estos pacientes pertenecían a los grupos 3 y 4.

La estimación de la ingesta diaria de antioxidantes mediante el cuestionario de frecuencia de consumo no puso de manifiesto diferencias para ninguno de los micronutrientes estudiados entre el grupo control y el de asmáticos (Tabla III) ni entre los distintos niveles de asma (Tabla IV).

Las determinaciones bioquímicas tampoco detectaron diferencias significativas entre el grupo de asmáticos y el grupo control (Tabla V y VI). La única excepción la constituye la actividad de la glutatión peroxidasa que era significativamente más baja en el grupo de asma moderado y en el asma grave.

## DISCUSIÓN

En el presente estudio se investigan las posibles diferencias en la ingesta de micronutrientes con actividad an-

**Tabla II.** Distribución de los pacientes asmáticos según gravedad

GRAVEDAD	1	2	3	4	P
n	30	40	24	24	
Edad (años)	29,5±2,2 (16-63)	40,8±2,2 (19-72)	47,2±2,9 (19-67)	50,4±2,3 (44-99)	<0,05*
Peso (Kg)	63,0±2,6 (44-99)	64,8±2 (47-101)	65,9±1,7 (48-79)	70,2±3 (40-96)	NS
Altura (cm)	165,8±1,6 (150-182)	163,7±1,6 (148-186)	65,9±1,7 (146-180)	165,0±1,9 (148-186)	NS
FEV <sub>1</sub> (%)	86,0±1,1 (80-93)	83,0±1,01 (77-91)	74,0±1,2 (62-86)	62,0±2,1 (46-75)	<0,05*
FVC (%)	91,0±1,3 (82-101)	87,0±0,9 (81-95)	84,0±1,2 (75-94)	78,0±1,9 (68-88)	<0,05*
Atopia (%)	67	61	59	39	<0,05*

\* Grupos 1,2 vs 4

**Tabla III.** Consumo de antioxidantes estimado por encuesta dietética

	PACIENTES	CONTROLES	P
Magnesio (mg/día)	330,0± 120	363,0± 168	NS
Zinc (mg/día)	10,3± 3	11,0± 3,3	NS
Selenio (µg/día)	73,0± 20	78,0± 35	NS
Vitamina A (mg/día)	882,0± 685	827,0± 704	NS
Vitamina C (mg/día)	159,0± 75	165,0± 98	NS
Vitamina E (mg/día)	6,7± 2	6,7± 2,4	NS

tioxidante entre pacientes asmáticos y población sana. No se halló ninguna asociación entre la ingesta dietética o los niveles en plasma/sangre de los micronutrientes y la presencia de asma. Tampoco se hallaron diferencias entre los diversos grupos de gravedad del asma.

La mayoría de estudios que demuestran una relación entre asma e ingesta de micronutrientes se han realizado en población con hiperreactividad bronquial<sup>6</sup> o con sibilantes<sup>5</sup>, por lo que muchos de estos pacientes puede que no sufrieran en realidad asma. Si lo que queremos investigar es si cambios dietéticos pueden asociarse a la aparición de asma, parece más lógico analizar la relación entre dieta y asma que entre dieta e indicadores de asma como la hiperreactividad y los sibilantes.

Algunos estudios que demuestran relación entre los antioxidantes de la dieta y los síntomas de asma en adultos, tienen defectos metodológicos que pueden confundir la relación. Así, en un estudio practicado en el Reino Unido entre consumo de fruta fresca y asma, la asociación se restringía al subgrupo de asmáticos fumadores<sup>21</sup>. Se conoce que los fumadores, en general, tienen niveles más bajos de micronutrientes como el selenio. En otros estudios, la determinación del consumo se realiza por encuesta dietética sin realizar ninguna determinación bioquímica<sup>22</sup>. Sin embargo, es conocida la

poca correlación entre la estimación dietética y las medidas bioquímicas de micronutrientes<sup>23</sup>. En nuestro estudio esta correlación sólo se estableció en el caso de la vitamina C. Estas diferencias pueden ser debidas a que los niveles de micronutrientes en plasma o sangre no siempre reflejan los niveles presentes en los lugares de almacenamiento como hígado, esqueleto y riñón.

Una limitación del diseño de este estudio tipo caso-control, es que el asma ya estaba presente al proceder a analizar los diversos parámetros. Con este tipo de estudios no se puede determinar si los distintos niveles de exposición pueden contribuir a manifestar la clínica asmática. Son necesarios estudios epidemiológicos prospectivos en niños para determinar si los cambios dietéticos pueden ser responsables de la susceptibilidad de padecer asma bronquial. La mayoría de estudios practicados con la administración de antioxidantes son tratamientos a corto plazo, en un número reducido de pacientes e investigan el control del asma y no la prevención de su aparición<sup>13</sup>.

Uno de los principales problemas para valorar la participación de los antioxidantes en la clínica, es la falta de métodos estandarizados para medir el estrés oxidativo *in vivo*.

Las concentraciones plasmáticas de antioxidantes y

**Tabla IV.** Consumo de antioxidantes en los distintos grupos de asmáticos estimado por encuesta dietética

	GRAVEDAD				P
	1	2	3	4	
Pacientes (n)	30	40	24	24	
Magnesio (mg/dl)	358,0± 155	321,0± 78	336,0± 153	328,0± 69	NS
Selenio (mg/día)	79,0± 17	68,0± 16	67,0± 16	75,5± 27	NS
Zinc (mg/día)	11,3± 3,6	9,9± 2,4	9,6± 2,2	10,3± 3,4	NS
Vitamina A (µg/día)	1005,0± 981	673,2± 419	990,0± 581	968,0± 658	NS
Vitamina C (mg/día)	177,0± 76	147,0± 69,9	162,0± 82	152,0± 74	NS
Vitamina E (mg/día)	7,6± 1,8	6,4± 1,8	6,5± 2,0	6,4± 2,1	NS

**Tabla V.** Valores de antioxidantes en plasma/suero

	PACIENTES	CONTROLES	P
Magnesio (mg/dl)	2,0± 1,2	2,0± 1,1	NS
Zinc (mg/dl)	78± 16	80± 13	NS
Selenio (µg/dl)	79,0± 1,1	77,5± 2,7	NS
Vitamina A (mg/dl)	73± 25	72± 24	NS
Vitamina C (mmol/l)	54± 17	58± 19	NS
Vitamina E (mmol/l)	28± 7	29± 7	NS
Vitamina E/Col (mmol/mg)	0,13± 0,01	0,14± 0,01	NS
GSH-Px (mU/10 <sup>9</sup> plaquetas)	156,9± 5,2	145,4± 6,2	NS

**Tabla VI.** Valores de antioxidantes en plasma/suero en los distintos grupos de asma

	GRAVEDAD				P
	1	2	3	4	
(n)	30	40	24	24	
Magnesio (mg/dl)	2,0± 0,2	2,0± 0,2	2,0± 0,1	2,0± 0,2	NS
Selenio (mg/dl)	84,0± 14	77,0± 18	77,0± 16	75,0± 11	NS
Zinc (µg/dl)	77,5± 2,7	76,5± 2,2	77,1± 3,1	79,9± 3,1	NS
Retinol (Vitamina A) (µg/dl)	82,0± 23	76,0± 19	77,0± 27	75,0± 33	NS
Vitamina C (mmol/l)	53,0± 16	53,0± 6	55,0± 17	50,0± 25	NS
Vitamina E (mmol/l)	26± 7	28,0± 6	29,0± 9	30,0± 8	NS
GSH-Px (mU/10 <sup>9</sup> plaquetas)	162,5± 9,3	152,7± 11,1	125,0± 13,4	122,5± 16	0,03*

\* Grupos 1 y 2 vs 3 and 4. ANOVA

las plaquetarias de glutatión peroxidasa en individuos asmáticos no han demostrado ninguna deficiencia respecto a los controles. Sólo hay una disminución de la glutatión peroxidasa plaquetaria en el grupo con asma grave. Se puede lanzar la hipótesis que los asmáticos tienen mayores necesidades de antioxidantes y, por tanto, el no hallar diferencias significativas en los individuos con la enfermedad no significa que los antioxidantes no participen en la patogenia del asma. Podríamos hablar de un déficit relativo debido a una mayor necesidad<sup>24</sup>. En un futuro la medida de los productos resultantes de la peroxidación lipídica pueden ayudar a resolver esta hipótesis.

El análisis del consumo de alimentos per capita y de la prevalencia de síntomas asmáticos en diferentes partes del mundo, recogidos en el estudio ISAAC, pone de manifiesto una relación inversa entre el consumo de cereales, féculas y vegetales y la prevalencia de asma, rinitis y dermatitis atópica<sup>25</sup>.

En general, parece que una dieta desequilibrada se asocia a un incremento del riesgo de asma. Sin embargo, no conocemos la importancia de esta asociación en cuanto al tratamiento y en la salud pública<sup>26</sup>.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood Steering Committee. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema. *Lancet* 1997; 351: 1225-1232.
2. Greene LS. Asthma, oxidant stress, and diet. *Nutrition* 1999; 15: 899-907.
3. Monteleone CA, Sherman AR. Nutrition and asthma. *Arch Intern Med* 1997; 157: 23-34.
4. Hatch GE. Asthma, inhaled oxidants, and dietary antioxidants. *Am J Clin Nutr* 1995; 61 Suppl 3: 625S-630S.
5. Bodner G, Godden D, Brown K, Little J, Ross S, Seaton A. Antioxidant intake and adult-onset wheeze: a case-control study. *Eur Respir J* 1999; 13: 22-30.
6. Soutar A, Seaton A, Brown K. Bronchial reactivity and dietary antioxidants. *Thorax* 1997; 52: 166-170.
7. Britton JR, Pavord ID, Richards HA, Knox AJ, Wisniewski AF, Lewis SA, et al. Dietary antioxidant vitamin intake and lung function in the general population. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 1383-1387.
8. Kaur B, Rowe BH, Ram FS. Vitamin C supplementation for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; 4: CD000993.
9. Morabia A, Serenson A, Kumanyiki S, Abbey H, Cohen BH, Chee E. Vitamin A, cigarette smoking and airway obstruction. *Am J Respir Crit Care Med* 1989; 40: 1312-1316.

10. Schwartz J, Weiss ST. The relationship of dietary vitamin C intake to level of pulmonary function in the First National Health and Nutrition Survey (NHANES I). *Am J Clin Nutr* 1994; 59: 110-114.
11. Flatt A, Pearce N, Thomson CD, Sears MR, Robinson MF, Beasley R. Reduced selenium in asthmatic subjects in New Zealand. *Thorax* 1990; 45: 95-99.
12. Misso NL, Powers KA, Gillon RL, Stewart GA, Thompson PJ. Reduced platelet glutathione peroxidase activity and serum selenium concentration in atopic asthmatic patients. *Clin Exp Allergy* 1996; 26: 838-847.
13. Hasselmark L, Malmgren R, Zetterström O, Unge G. Selenium supplementation in intrinsic asthma. *Allergy* 1993; 48: 30-36.
14. Soutar A, Seaton A, Brown K. Bronchial reactivity and dietary antioxidants. *Thorax* 1997; 52: 166-170.
15. Moreno-Reyes R, Suetens C, Mathieu F, Begaux F, Zhu D, Rivera MT, et al. Kashin-Beck osteoarthropathy in rural Tibet in relation to selenium and iodine status. *N Eng J Med* 1998; 339: 1112-1120.
16. Shearer MJ. Vitamin E. In: CK LIM, editor. *HPLC of small molecules*. London: Oxford University Press, 1986: 177-182.
17. Catigiani GL & Bieri JG. Measurement of serum retinol by high performance liquid chromatography. *Clin Chem* 1983; 29: 708-712.
18. Speek AJ, Schrijver J, Schreurs WHP. Measurement of total ascorbic acid in biological fluids. *J Chromatogr* 1984; 305: 53-59.
19. van Cauwenberg R, Robberecht H, van Dael P, Deelstra H. Direct selenium determination in human whole blood by graphite furnace atomic absorption spectrometry with deuterium correction using a L'vov platform, a Pd/Mg matrix modification and appropriate dilution. *J Trace Elem Electrolytes Health Dis* 1990; 4: 127-131.
20. Hasselmark L, Malmgren R, Zetterström O. Lowered platelet glutathione peroxidase activity in patients with intrinsic asthma. *Allergy* 1990; 45: 523-527.
21. Butland BK, Strachan DP, Anderson HR. Fresh fruit intake and asthma symptoms in young British adults: confounding or effect modification by smoking? *Eur Respir J* 1999; 13: 744-750.
22. Shaheen SO, Sterne JAC, Thompson RL, Songhurst CE, Margets BM, Burney GJ. Dietary antioxidants and asthma in adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1823-1828.
23. Jacques PF, Sulsky SI, Sadowski JA, Phillips JCC, Rush D, Willett WC. Comparison of micronutrient intake measured by a dietary questionnaire and biochemical indicators of micro-nutrient status. *Am J Clin Nutr* 1993; 57: 182-189.
24. Hartel TV, Peebles RS. Dietary antioxidants and adult asthma. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology* 2001; 1: 421-429.
25. Ellwood P, Asher MI, Bjorksten B, Burr M, Pearce N, Robertson CF. Diet and asthma, allergic rhinoconjunctivitis and atopic eczema symptom prevalence: an ecological analysis of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) data. ISAAC Phase One Study Group. *Eur Respir J* 2001; 17: 436-443.
26. Fogarty A, Britton JR. The role of diet in the aetiology of asthma. *Clin Exp Allergy* 2000; 30: 615-627.