

A. Armentia,  
 B. Bartolomé\*,  
 M. Puyo\*\*,  
 M. Pardo\*\*\*,  
 S. Calderón,  
 T. Asensio,  
 G. Martín,  
 S. Fernández,  
 N. Hernández,  
 M. González  
 Sagrado\*\*\*\*

Sección de Alergia. Hospital  
 Universitario Río Hortega,  
 Valladolid.

\*Laboratorios BIAL-Arístegui,  
 Bilbao.

\*\*Sección de Neumología.  
 Hospital Universitario Río  
 Hortega, Valladolid.

\*\*\*Servicio de Pediatría.

Hospital Universitario Río  
 Hortega, Valladolid.

\*\*\*\*Unidad de Investigación.

Hospital Universitario Río  
 Hortega, Valladolid.

Este estudio está siendo finan-  
 ciado por una Beca de Ayuda  
 de Investigación en proyectos  
 de Biomedicina del SACYL

Correspondencia:  
 Alicia Armentia.  
 Sección de Alergia.  
 Hospital Universitario Río  
 Hortega.  
 Cardenal Torquemada, s/n  
 47010 Valladolid.  
 E-mail:  
 ALICIAARMENTIA@terra.es

## Original

# El tabaco como alérgeno en enfermedad bronquial obstructiva. Estudio preliminar

En España, 56.000 personas mueren al año por enfermedades asociadas al hábito de fumar. Pero se ha estudiado poco la influencia de este hábito en el asma extrínseca. En estudios publicados, la prueba cutánea y las concentraciones de IgE específica en el suero verificaron una sensibilización al tabaco, pero no se han realizado estudios alergológicos completos en series amplias de pacientes.

**Objetivos:** Investigar si una respuesta específica alérgica al tabaco puede asociarse a la aparición del asma alérgica, el asma intrínseca, la EPOC y el carcinoma broncogénico.

**Métodos:** Seleccionamos de forma aleatoria 3 grupos de pacientes: 60 con asma polínica, 60 pacientes no atópicos con obstrucción bronquial (20 con asma intrínseca, 20 con EPOC, 20 con carcinoma broncogénico) y 60 controles. Se realizó un estudio en vivo: *prick* con extracto de tabaco; provocación bronquial (PB) con cigarrillo encendido, apagado y extracto de hoja fresca de tabaco; prueba epicutánea con extracto de tabaco y nicotina. Y también un estudio de laboratorio: IgE específica a tabaco por CAP y EAST, *immunoblotting* e inhibición de EAST).

**Resultados:** La proporción de fumadores activos fue del 42% (índice tabáquico del 28,7%). Un 17,83% de los pacientes presentaron, frente al extracto de tabaco, respuestas positivas en *prick* y en la PB con una IgE específica > 0,35 kU/l, sin ninguna relación con la edad pero sí con el sexo masculino ( $p < 0,01$ ), el índice tabáquico y la profesión de agricultor ( $p < 0,001$ ). Se observó una correlación alta entre las respuestas positivas obtenidas frente al extracto de tabaco en las pruebas del *prick*, la IgE específica (> 0,35 kU/l) y la provocación bronquial ( $p < 0,001$ ). La sensibilización al tabaco fue mayor en el grupo de asmáticos polínicos (30%) que en los grupos con EPOC y carcinoma, y negativa en asma intrínseca y en los controles. La positividad del *prick* y del parche no dependió del número de cigarrillos ni del número de años de hábito tabáquico, pero la respuesta bronquial se asoció significativamente al número de años de hábito ( $p < 0,001$ ) y al número de cigarrillos fumados en el caso de los exfumadores ( $p < 0,007$ ). La respuesta dual en la PB fue más frecuente en los pacientes con EPOC ( $p < 0,001$ ). La positividad (en el *prick* y la IgE) al tabaco se asoció a la sensibilización al látex ( $p < 0,002$ ) y a los pólenes de *Artemisia vulgaris* ( $p < 0,006$ ) y *Lolium perenne* ( $p < 0,001$ ), pero no a otras solanáceas ni al resto de los alérgenos probados. Se demostró reactividad cruzada entre el polen de *Lolium perenne* y el tabaco por inhibición de EAST y del *immunoblotting*.

**Conclusiones:** Demostramos que el tabaco se puede comportar como un alérgeno capaz de provocar una respuesta inflamatoria a través de un mecanismo inmunitario mediado por IgE específica. Así como en el asma ocupacional se ha observado que el hábito de fumar se asocia a una expresión temprana de la enfermedad, es posible que también aumente la expresión clínica de otros tipos de asma extrínseca y de la EPOC. El perfil de esta sensibilización corresponde a

agricultores varones de mediana edad con una media de hábito de 20 años. La sensibilización es más frecuente en los polínicos por la posible reactividad cruzada entre los alérgenos vegetales. Se observó una mayor posibilidad de sensibilidad del tipo IV en los pacientes con EPOC, lo que sugiere que una respuesta inmunitaria frente al tabaco podría haber influido en el desarrollo de su inflamación crónica bronquial.

**Palabras clave:** Asma. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Tabaco.

## Tobacco as an allergen in bronchial obstructive disease: preliminary report

*Background:* Asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) are two devastating clinical problems and major causes of morbidity and mortality in worldwide. Although asthma may originate soon after birth, the natural history of the disease and the influence of tobacco habits are poorly understood. Skin test and specific IgE level have verified the existence of tobacco sensitisation. However, the very few published studies report conflicting results concerning the clinical significance of tobacco IgE.

*Objective:* The aim of our study was to investigate if a specific allergenic response against tobacco might influence the development of different obstructive bronchial diseases: allergenic and intrinsic asthma, bronchial carcinoma and COPD.

*Methods:* We performed an observational study on the effects of tobacco exposure in 3 groups of subjects: 60 patients suffered from grass-pollen asthma, 60 patients with non-allergy bronchial obstructive disease (20 patients diagnosed as having COPD, 20 having intrinsic asthma, 20 suffered from bronchial carcinoma) and 60 healthy controls that were randomly chosen. All these patients were tested in order to try to identify tobacco as a possible allergen that might cause clinical specific response (prick-tests, specific IgE to tobacco and related allergens, bronchial challenge, patch tests with tobacco and nicotin) and immunological response: immunoblotting and EAST-inhibition.

*Results:* The proportion of current smokers was 42% (to-

bacco index 28.7%). Positive prick and positive BC with specific IgE > 0.35 kU/l was demonstrated in 17.8% of the patients, significantly in men and farmers; 57% of these patients were atopic. The association among positive prick, IgE and BC were good ( $p < 0.001$ ). Tobacco sensitisation was negative in intrinsic asthma and controls. Positive BC was related with the number of years of habit ( $p < 0.0001$ ) and tobacco index in patients who had stopped smoking ( $p < 0.007$ ). Delayed bronchial response and positive patch response were more common in patients with COPD ( $p < 0.002$ ) than in patients suffering from other pathologies. Tobacco IgE level was related with sensitisation to latex ( $p < 0.002$ ) and pollens from mugwort  $p < 0.006$ ) and *Lolium perenne* ( $p < 0.001$ ), but not with other vegetables that belong to the Solanaceae family. EAST-inhibition showed the existence of cross-reactivity between tobacco and *Lolium perenne* pollen.

*Conclusions:* Tobacco may be responsible of a specific IgE response. Smoking time, tobacco index and male sex were all related with positive specific response to tobacco. This smoking-induced allergenic response may be associated to different obstructive bronchial diseases as COPD and bronchial carcinoma. Patients with asthma due to pollen, farmers and patients also sensitised to latex were the people with more positive responses to tobacco, possibly due to a cross-reactivity between vegetal and tobacco allergens.

**Key words:** Asthma. Chronic obstructive pulmonary disease. Tobacco.

## INTRODUCCIÓN

La morbilidad y mortalidad del asma han aumentado de forma desproporcionada a pesar de la administración de fármacos cada vez más activos. En EEUU, entre 14 y 15 millones de personas padecen esta enfermedad, incluidos 5 millones de niños, lo que hace que sea la enfermedad infantil más frecuente. Entre los factores que se considera favorecen su aparición se encuentran la presencia de asma en los padres (sobre todo en la madre), el estado atópico del sujeto, la presencia de alérgenos relevantes en el entorno, el desarrollo insuficiente de los pulmones al nacer y el que la madre sea fumadora<sup>1-5</sup>. La enfermedad pulmonar

obstructiva crónica (EPOC) se caracteriza por una limitación irreversible del flujo aéreo, una inflamación de carácter progresivo y una hiperreactividad bronquial mínima. Se ha demostrado que la exposición crónica al tabaco es un factor importante en su aparición. Suele afectar a adultos fumadores (1 paquete/día durante 20 años antes de que aparezcan los síntomas) e incrementa el riesgo de infección y cáncer de pulmón<sup>6</sup>. La inflamación es una característica clave de ambas enfermedades, aunque en el caso del asma la limitación del flujo aéreo es reversible.

Existe una estrecha relación entre la alergia y el origen del asma; está comprobado que la predisposición a padecerlas está determinada por una combinación de rasgos genéticos e influencias del ambiente que actúan a través de una red compleja de citocinas. Casi el 90% de los niños asmáticos tienen pruebas cutáneas positivas que indican la presencia de IgE específica<sup>7</sup>. Aunque parece comprobado que la disposición genética y la exposición al tabaco actúan de forma sinérgica, lo que aumenta más el riesgo de aparición de la enfermedad asmática que lo que cabría esperar de cada uno de los dos efectos por separado<sup>8</sup>, se han presentado resultados contrapuestos. Así, mientras que unos estudios indican que el hábito de fumar en el padre puede contribuir al incremento de la reactividad bronquial entre las 2 y 10 semanas de edad<sup>9,10</sup> y que el tabaquismo materno se asocia a una mayor incidencia de asma y a un adelanto de la aparición de la enfermedad<sup>11</sup>, otros han señalado una asociación entre el hábito de fumar y un riesgo bajo de síntomas alérgicos en los fumadores y en sus hijos<sup>12</sup>.

Las personas expuestas a este hábito, ya sea de forma activa<sup>13</sup> o pasiva<sup>14</sup>, muestran un incremento de la reactividad bronquial<sup>15-31</sup>. Se desconoce el mecanismo por el cual la exposición al tabaco ejerce efectos sobre el sistema inmunitario, pero se pueden destacar sus efectos sobre las concentraciones prenatales y posnatales de IgE<sup>15</sup>. Las pruebas cutáneas y el RAST han verificado la posible existencia de IgE específica en algunos estudios<sup>16,17</sup>. Sin embargo, los pocos estudios publicados han reportado resultados controvertidos sobre su significado clínico. Aunque la respuesta cutánea al tabaco se relaciona con la atopía y la exposición ambiental a él, los valores predictivos bajos de la prueba cutánea parecen limitar su utilidad según se refleja en un estudio<sup>18</sup>. Pero esto también dependería del tipo de extracto utilizado. La posibilidad de una respuesta inmunitaria específica frente al tabaco merece más análisis según nuestro criterio.

Por ello realizamos un estudio sobre la relación entre

la influencia ambiental del tabaco y una posible hipersensibilidad específica (medida por pruebas del *prick*, pruebas de contacto, provocaciones bronquiales específicas e *immunoblotting*) en 180 pacientes con asma y enfermedades bronquiales obstructivas con el fin de investigar si una respuesta inmunitaria específica frente al tabaco en ciertas personas podría ser responsable de su inflamación bronquial.

## MÉTODOS

### Pacientes

De una muestra de 1.582 pacientes atendidos en el último año en la consulta de alergia seleccionamos 60 pacientes asmáticos polínicos de ambos sexos con residencia habitual en Valladolid y provincia, que desde su nacimiento hubieran vivido en la misma casa y ambientes y que cumplieran criterios similares de gravedad clínica de su asma. Se definió como asmático a todas las personas que sufrieran 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>. En el servicio de neumología se seleccionaron 60 personas con enfermedad bronquial obstructiva. Se incluyeron pacientes con EPOC, asma intrínseca y otras enfermedades que cursan con esta evolución clínica, sobre todo cáncer en fumadores. Dentro del grupo de pacientes (asma extrínseca y otras enfermedades respiratorias; 120 pacientes) se definieron subgrupos en función de su posible exposición al tabaco (fumador, fumador pasivo y exfumador) y se calculó el índice de tabaquismo (nº de cigarrillos/día x nº de años/20).

El grupo control estaba constituido por 60 personas sanas, no fumadores ni expuestos al tabaco, seleccionadas de la misma base de datos utilizada para obtener el grupo de pacientes asmáticos. Dentro de este último grupo, 20 controles eran niños prematuros en los que se descarta una posible exposición al tabaco al permanecer desde su nacimiento en una incubadora.

A todos los pacientes se les informó de los fines del estudio y se obtuvo consentimiento informado. El proyecto fue aceptado por el comité de ética de nuestro hospital.

La sensibilización a los pólenes se definió como la presencia de: a) una o más pruebas cutáneas positivas al polen y b) un CAP positivo > 0,35 IU/ml a estos alérge-

nos o c) una provocación específica positiva. El asma debida a los pólenes de gramíneas se definió por el *prick*, la IgE específica y criterios espirométricos. Como parámetros mensurables se eligieron los resultados de las anteriores pruebas con el polen de *Lolium perenne*, por ser éste el polen de gramíneas con mayor importancia alergológica en nuestra región. 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 factores de confusión. A todos los pacientes se les estudió utilizando las mismas pruebas diagnósticas. Todos ellos se habían expuesto a concentraciones similares de pólenes y contaminación y otros factores ambientales.

Se midieron las concentraciones de IgE específica (CAP, Pharmacia) frente a otros alérgenos que pudieran tener reactividad cruzada con el tabaco: otras solanáceas (patata y tomate: pulpa y hoja), el polen de *Artemisia vulgaris* y el látex.

### Extractos alergénicos

Los extractos de tabaco los suministraron los laboratorios BIAL-Arístegui. Los de hoja de tabaco en fresco y de hojas de solanáceas se realizaron en el laboratorio del Hospital Río Hortega a una concentración 1/10 P/V.

### Pruebas de función pulmonar

A todos los pacientes se les realizó una espirometría como parte de la batería diagnóstica.

La prueba de reactividad bronquial específica al tabaco se realizó mediante técnica de Chai con modificaciones como ya se ha descrito<sup>32</sup>. Se hicieron tres tipos de provocaciones. Primero se provocó con un cigarrillo encendido sin filtro (10 inhalaciones); esta provocación producía tos en los pacientes que nunca habían fumado y otras dificultades técnicas a la hora de realizar la espirometría. Después se realizó una provocación con el cigarrillo apagado para eliminar la posibilidad de efecto irritante del humo. Y por último una provocación con el extracto de hoja de tabaco fresca (concentración 1/10 p/v) para eliminar otros posibles aditivos añadidos al tabaco de los cigarrillos.

### Pruebas del *prick* y epicutáneas

Se realizaron pruebas del *prick* con extractos protei-

cos de tabaco, patata, tomate, polen de *Lolium perenne*, polen de *Artemisia vulgaris* y látex en una concentración de 1 mg/ml. La prueba del parche se realizó con parches de nicotina comercializados (Nicotinell®, 17,5 mg de nicotina, liberación de 0,7 mg/cm<sup>2</sup>/24 h) y un extracto de hoja fresca de tabaco y de hoja de tabaco en vaselina. Las lecturas se realizaron a las 48 y 96 horas.

### Pruebas inmunológicas

La determinación de IgE específica se realizó con la técnica de CAP (Pharmacia, Uppsala, Suecia). Los resultados se expresaron en kU/l. La inhibición de EAST, el *immunoblotting* y la inhibición del *immunoblotting* se realizaron en los laboratorios Bial-Arístegui tal y como ya se ha descrito<sup>32</sup>.

### Estudio estadístico

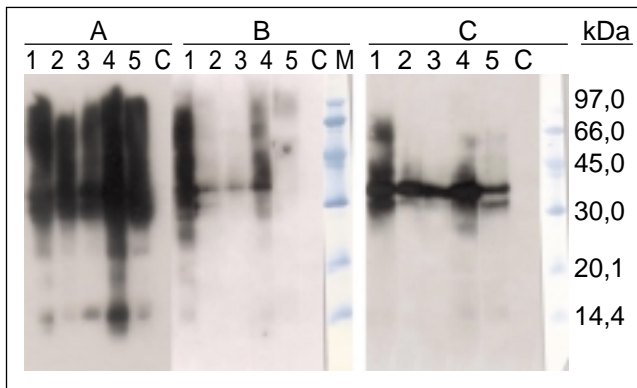
Con los datos obtenidos se generó una base de datos con el paquete estadístico SPSS para Windows v. 11.5 (SPSS Inc, 1989-1999 Chicago IL, EEUU). Se realizó un análisis descriptivo de las variables cualitativas, expresadas en forma de frecuencia (porcentajes), y de las variables cuantitativas, expresadas en forma de media (desviación estándar). Las variables paramétricas se compararon mediante la prueba de la *t* de Student y las no paramétricas con la prueba de Friedman. El análisis de la distribución normal de las variables continuas se realizó mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Para comprobar variables en varios grupos se utilizó la prueba del análisis de la varianza (ANOVA) con la prueba *post-hoc* de Bonferroni. Las diferencias entre las variables cualitativas se analizaron mediante la prueba de la  $\chi^2$  con correcciones de Fisher y de Yates cuando las condiciones lo requirieron. Se consideró que las diferencias eran significativas cuando  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

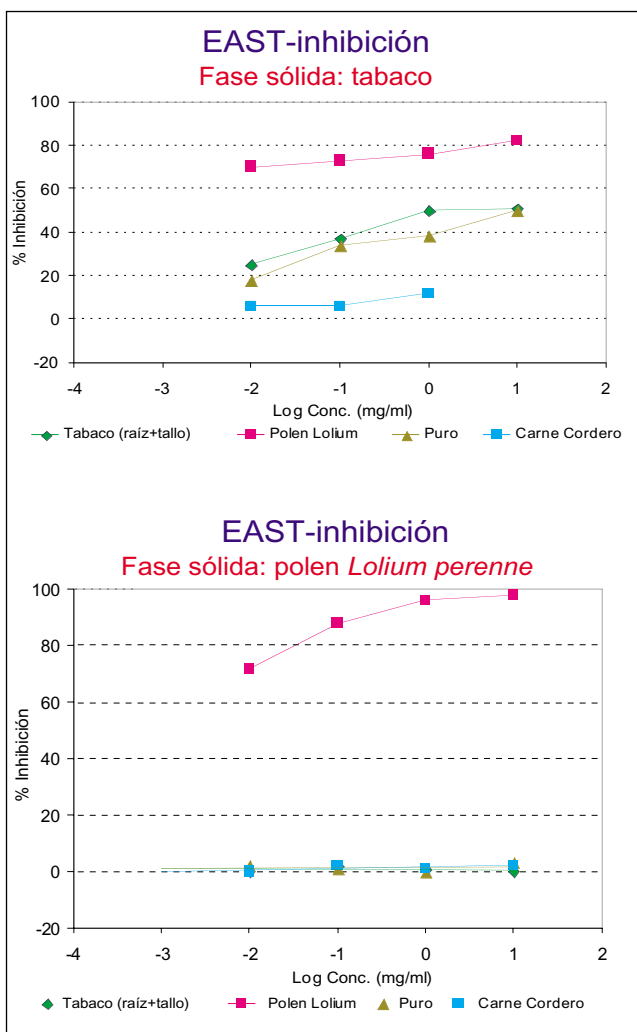
### Estadística descriptiva

#### *Prevalencia de asma*

El número total de asmáticos recogidos en nuestra base de datos al inicio del estudio fue de 4.710 personas;



**Fig. 1.** Resultados de SDS-PAGE *immunoblotting*. Se utilizaron sueros individualizados de 5 pacientes que presentaban IgE frente al tabaco. Se observaron bandas de fijación de IgE específica con una masa molecular parecida en la zona de unos 27 a 35 kDa (zona de masas moleculares de Lol p 1 y Lol p 5) y la zona de unos 14 kDa. A) Extracto de polen de *Lolium perenne*. B) Extracto de tabaco (tallo). C) Extracto de puro. Calle 1: Suero nº22. Calle 2: Suero nº 28. Calle 3: Suero nº 40. Calle 4: Suero nº 43. Calle 5: Suero nº 49. Calle C: Suero control (mezcla de suero de personas no alérgicas). M: Patrón de masas moleculares.



**Fig. 2.** Resultados de la inhibición del EAST. Se muestran los resultados obtenidos con uno de los sueros estudiados.

de ellos, a 1.582 se les diagnosticó un asma por pólenes (33%) y a 623 (13%) un asma intrínseca. La causa más frecuente de asma extrínseca fue el polen de las gramíneas (33%).

*Datos antropométricos, laborales y medioambientales*

El 56% de nuestros pacientes eran varones y el 44% mujeres. La edad media fue de 42,18 años (DE 17,90, rango 14-17 años). La mayoría de nuestros pacientes trabajaban como amas de casa (11,7%), agricultores (12,8%), industriales (8,3%) o eran estudiantes (6,7%). El 41% vivían en el medio urbano.

*Datos relacionados con el hábito de fumar*

Un 42% (47) de los pacientes eran fumadores, con una media de años de hábito de 20,9 (DE 14,06 años), y el número medio de cigarrillos al día era de 26,8 (DE 10,79). El 22% de los pacientes (24) incluidos eran exfumadores de una media de cigarrillos consumidos al día de 22 (DE 9,46) durante un tiempo medio de 26,9 años (DE 15,77). Los pacientes exfumadores llevaban un tiempo medio sin fumar de 7,4 años (DE 7,41). El 18% de los pacientes eran fumadores pasivos (20) y se exponían en la casa (6%), el trabajo (2,9%) o ambos (2,4%). El número medio de cigarrillos a los que se exponían era de 9,9 cigarrillos al día durante un tiempo medio de 14,9 ±11,67 años. El índice tabáquico medio fue de 28,7 (DE 24,17) en todo el grupo sin diferencias significativas entre fumadores activos, exfumadores y pasivos. No había diferencias entre los fumadores pasivos domiciliarios o profesionales y el número medio de cigarrillos a los que se exponían era de 9,9 cig/día (DE 4,08%). Ningún paciente del grupo control era fumador ni podían ser considerados fumador pasivo. Los prematuros habían nacido de madres no fumadoras y nunca tuvieron contacto con el tabaco.

*Pruebas cutáneas*

*Pruebas del prick:* Treinta pacientes tuvieron una prueba del *prick* positiva frente al tabaco. De ellos, 14 (54%) eran fumadores, 9 (32%) exfumadores y 4 (14%) fumadores pasivos. Todos ellos habían estado expuestos al tabaco desde la niñez. Diecisiete de los pacientes sensibilizados (57%) eran atópicos.

Los pacientes que presentaron una respuesta positiva en el *prick* con polen de *Lolium perenne* registraron un valor medio de pápula de 7,3 mm de diámetro mayor (DE

8,3). Los que presentaron una respuesta positiva al prick con el tabaco (17,8% de los pacientes) mostraron pápulas de 2,39 mm (DE 3,87) con el tabaco, de 0,82 mm con el látex (DE 2,51), de 0,535 mm con el polen de *Artemisia vulgaris* (DE 2,22) y de 0,2 mm con el polen de otras solanáceas (DE 0,99). En el grupo control sólo un paciente presentó un *prick* positivo.

**Pruebas epicutáneas:** Quince pacientes de los 159 testados (9,43%) tuvieron una respuesta positiva. Todos ellos eran fumadores. Ninguno de los pacientes atópicos ni de los controles presentaron pruebas del parche positivas. No se encontraron respuestas a la prueba con nicotina.

#### Pruebas serológicas

Se demostraron concentraciones de IgE > 0,35 kU/l frente al tabaco en 40 pacientes. No se obtuvo ninguna IgE positiva al tabaco en los prematuros ni en los controles. Las concentraciones medias de IgE frente al tabaco fueron de 1,05 kU/l (SS 2,37). Sólo 3 pacientes no fumadores mostraron IgE específica frente al tabaco.

Las concentraciones medias de IgE frente al polen de *Lolium perenne* fueron de 16,22 kU/l (DE 27,56), frente al látex de 1 kU/l (DE 5,62), frente al polen de *Artemisia vulgaris* de 0,2 kU/l (DE 1,59) y frente a otras solanáceas de 0,38 kU/l (DE 3,86).

La inmunodetección con SDS-PAGE realizada con los extractos de polen de *L. perenne*, puro y tabaco, incubados con sueros de pacientes que presentaban concentraciones altas de IgE específica frente al extracto de tabaco (figura 3), mostró una clara fijación de la IgE en una zona común de masas moleculares de 27-35 kDa, que coincide con las masas moleculares de dos de los alérgenos principales del polen de *L. perenne*, Lol p 1 y Lol p 5.

#### Pruebas de función respiratoria

Los valores medios de los parámetros funcionales respiratorios en los pacientes fueron: FVC, 88,97%, FEV<sub>1</sub>, 83,63%, Tiffeneau, 66,21%, y MMEF, 39,67%.

Respecto al FVC no se detectaron diferencias significativas entre los diferentes grupos diagnósticos. Pero los valores de FEV<sub>1</sub> fueron significativamente menores en los pacientes con EPOC que en los otros grupos (p < 0,001). De la misma forma, los valores de Tiffeneau y MMEF fueron significativamente menores en los pacientes con EPOC que en los asmáticos y los neoplásicos (p < 0,001, p = 0,004, respectivamente).

Realizamos provocaciones bronquiales (PB) a 157

personas; no se realizaron en los 20 niños ni en 3 pacientes. Los valores medios de las pruebas funcionales respiratorias se redujeron significativamente (FEV<sub>1</sub>, 15,7±11, 53%, p < 0,001). Las provocaciones en los controles fueron negativas. La provocación bronquial con el cigarrillo encendido fue positiva en 10 de las 157 personas provocadas (6,36%). Con el cigarrillo apagado obtuvimos 8 provocaciones bronquiales positivas de las 157, todas ellas en fumadores (5,09%), y con extracto de hoja de tabaco en 28 de las 157 (17,83%) con 9 respuestas tardías (5,73%). El número de provocaciones positivas fue mayor en los pacientes con asma polínica (18 positivos, 30%) que en los pacientes con EPOC y carcinoma y negativo en el asma intrínseca y en los controles. No se obtuvo ninguna provocación positiva en los pacientes no fumadores. (Tablas 1, 2, 3 y 4).

#### Estadística analítica

##### Edad y sexo

La sensibilización al tabaco fue más frecuente en los varones: prueba del *prick* p < 0,05, IgE p = 0,046, pruebas del parche p = 0,043, la provocación bronquial con cigarrillo encendido p = 0,01, la provocación bronquial con el cigarrillo apagado p = 0,05 y la provocación bronquial con el extracto de tabaco p = 0,016. La respuesta inmediata positiva fue más frecuente en los pacientes más jóvenes (36 ± 18,6 frente a 53 ± 14,3 años, p < 0,001). La respuesta retardada en la PB y los parches fue más frecuente en los pacientes mayores (66 ± 8,6 frente a 37 ± 15,6 años, p < 0,001).

Estos resultados indican que la alergia al tabaco es más frecuente en el sexo masculino y que puede aparecer en cualquier edad. Las respuestas inmediatas son más frecuentes en los más jóvenes y la hipersensibilidad retardada en los pacientes mayores.

##### Profesión

Las respuestas positivas a tabaco fueron más frecuentes en los agricultores que en otras actividades profesionales (*prick* 53% frente al 20% p = 0,012, IgE 53% frente al 20% p = 0,006, PB con extracto de tabaco 90% frente a 27%, p = 0,001). El diámetro del *prick* (4,9 ± 5,75 frente a 2,0 ± 3,33 mm p = 0,004) y las concentraciones de IgE (3,0 ± 5,43 frente a 0,8 ± 2,10 kU/l p = 0,001) fueron también mayores en los agricultores.

Estos resultados pueden indicar que el tabaco se puede comportar como un alérgeno profesional.

**Tabla I.** Pacientes del grupo de 60 pacientes con asma extrínseco por pólenes que presentaron sensibilización al tabaco.

P	R	E	Sex	Fumador			Lolium		Tabaco		Artemi		Látex		Sol		B
				Ac	Ex	Pa	No	Pr	IgE	Pr	IgE	Pr	IgE	Pr	IgE	Pr	
1	R*	21	M	Sí			10	12	8	7.3	0	0	0	0	0	0	+ i
9	U	19	M	Sí			26	0.4	5	0.56	0	0	0	0	0	0	+ i
13	U	29	M		Sí		10	29	7	1.69	0	0	0	0	0	0	+ i
18	U	29	M	Sí			10	19	8	0.56	0	0	0	0	0	0	+ i
22	R*	22	M		Sí		10	23	20	20.8	5	2.8	10	11.2	0	0	+ i
28	U	23	F	Sí			24	53	8	7.61	5	2.3	10	52.3	0	0	+ i
34	U	23	M	Sí			10	100	8	3.16	6	2.3	0	0	0	0	+ d**
38	U	20	M	Sí			30	100	12	1.29	0	0	0	0	0	0	+ i
40	R*	28	M	Sí			30	100	10	1.6	0	0	0	0	0	0	+ i
41	U	37	F		Sí		20	96	9	4.8	0	0	10	5.8	0	0	+ i
43	U	32	F	Sí			30	100	12	8.16	0	0	0	0	0	0	+ i
46	U	14	M			Sí	10	0.75	12	5.6	0	0	0	0	0	0	+ i
49	R*	25	M	Sí			10	12	12	20.8	0	0	10	18	0	0	+ i
50	R	63	M	Sí			10	16.3	5	0.37	0	0	0	0	0	0	+ i
51	U	43	F	Sí			12	22	8	0.42	0	0	0	0	0	0	+ i
53	R*	21	M	Sí			10	12	8	7.3	0	0	0	0	0	0	+ i
55	R*	36	M			Sí	10	21.5	8	5.43	6	5.6	0	0	0	0	+ i
58	U	33	F				Sí	10	20	2	5.14	0	0	0	0	0	+ i

P: paciente, E: Edad, Sex: Sexo (M: Masculino, F: Femenino), R: Residencia. Trabajo relacionado con agricultura\*

Fumador: Ac: Activo, Ex: Exfumador, Pa: Pasivo, No: No fumador.

Polen de *Lolium perenne*, polen de *Artemisia vulgaris*, Látex, Solanáceas (Pr: Prick diámetro menor en mm, IgE: KU/L de IgE específica).

B: Provocación bronquial con tabaco (extracto de hoja verde +: positiva, i: inmediata, d: dual)

Todas las pruebas de parche fueron negativas con hoja de tabaco y nicotina excepto en el paciente 34 que tuvo una respuesta cutánea tardía positiva con tabaco y negativa con nicotina)\*\*

En total se estudiaron 60 asmas extrínsecas por pólenes de gramíneas, 30 M, 30 F.

Mujeres: 10 fumadoras, 3 exfumadoras, 10 pasivas y 7 no expuestas

Hombres: 13 fumadores, 6 exfumadores, 14 pasivos y 7 no expuestos.

### Origen

No se encontraron diferencias entre los pacientes en función de su origen urbano o rural excepto en el caso de las pruebas del parche, más positivos en los pacientes rurales (56% frente a 26%,  $p = 0,026$ ). No encontramos diferencias en los fumadores pasivos en casa o en el trabajo. Estos resultados indican que en la sensibilización inmediata al tabaco no influye el hábitat, urbano o rural, pero éste último sí favorece la reactividad retardada.

### Pruebas del prick y epicutáneas

Ninguno de los pacientes no fumadores tuvo un prick positivo frente al tabaco ( $\chi^2 = 8,000$ ,  $p = 0,003$ ). Sin embargo no se encontraron diferencias significativas entre el diámetro del prick y los hábitos tabáquicos (años de hábito, índice tabáquico). La posibilidad de tener un parche positivo se asoció al número de años de tabaquismo en los fumadores ( $37 \pm 3,8$  frente a  $17 \pm$  años,  $p = 0,004$ ), de años de hábito en exfumadores ( $41 \pm$  frente a  $16 \pm$  años,  $p$

$=0,001$ ) y al índice tabáquico ( $51 \pm$  frente a  $22 \pm 18,4$ ,  $p = 0,001$ ). La respuesta retardada fue más frecuente en los pacientes con EPOC ( $p < 0,002$ ). Los pacientes con asma extrínseca fueron los menos sensibilizados en las pruebas del parche ( $p = 0,014$ ). La respuesta cutánea de hipersensibilidad retardada medida por pruebas del parche no presenta diferencias significativas entre los expuestos activos y pasivos pero sí se relaciona con el número de años que el paciente ha fumado y con su índice tabáquico. En el caso del exfumador, la no existencia de respuesta se asocia significativamente al número de años que lleva sin fumar y no al número de cigarrillos que consumía, de manera similar al comportamiento de los alérgenos profesionales (prueba de  $t$  para la igualdad de medias con 12 gl,  $p < 0,001$ ). Estos resultados parecen indicar que una vez que se produce la sensibilización al tabaco y se expresa clínicamente, la respuesta de hipersensibilidad a éste se comporta como con cualquier otro alérgeno, y la ausencia de exposición al tabaco se asocia a una respuesta negativa.

Tabla II. Pacientes con asma intrínseca.

P	R	E	Sex	Fumador. IT			Lolium		Tabaco		Artemi		Látex		Sol		B
				Ac	Ex	Pa	No	Pr	IgE	Pr	IgE	Pr	IgE	Pr	IgE	Pr	
1	R	20	M			Sí	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-
2	R*	43	F	Sí			0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-
				43													
3	U	48	F			Sí	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-
4	U	63	M				Sí	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-
5	R	47	F		Sí			3	0	0	0	0	0	0	0	0	-
					6												
6	R	28	F	Sí				0	0	0	0	0	0	0	0	0	-
				7,5													
7	U	48	F	Sí				0	0	0	0	0	0	0	0	0	-
8	R*	36	M		Sí			0	0	0	0	0	0	0	0	0	+
					45												
9	U	16	F	Sí				0	0	0	0	0	0	0	0	0	-
10	U	41	M				Sí	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-
11	U	68	M				Sí	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-
12	R*	26	M	Sí				0	0	0	0	0	0	0	0	0	-
13	R	67	M				Sí	0	0	0	0	0	10	0	0	0	-
14	U	49	M	Sí				0	0	0	0	0	0	0	0	0	-
				30													
15	U	37	F		Sí			0	0	0	0	0	0	0	0	0	-
16	R	50	F				Sí	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-
17	R	59	M		Sí			2	2	0	0	0	0	0	0	0	-
					3												
18	U	75	F				Sí	0	0	0	0		0	0	0	0	-
19	U	43	F		Sí			5	0	0	0	0	0	0	0	0	-
					12												
20	U	64	F				Sí	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-

P: paciente, E: Edad, Sex: Sexo (M: Masculino, F: Femenino), R: Residencia. Agricultor\*.

Fumador: Ac: Activo, Ex: Exfumador, Pa: Pasivo, No: No fumador.

Polen de *Lolium perenne*, polen de *Artemisia vulgaris*, Látex, Solanaceas (Pr: Prick diámetro menor en mm, IgE: KU/L de IgE específica).

B: Provocación bronquial con extracto de hoja verde de tabaco (+: positiva, i: inmediata, d: dual)

Pruebas del parche positivas con hoja de tabaco, nicotina o ambas\*\*.

Estos resultados indican también que a mayor número de años de exposición más posibilidades tiene el paciente de sufrir una respuesta de hipersensibilidad retardada, incluso siendo fumador pasivo, siempre que esté sensibilizado.

#### Provocaciones bronquiales

La respuesta a la provocación con el tabaco demuestra diferencias significativas en el caso de la provocación con el cigarrillo encendido en función del número de años que el paciente llevaba fumando (prueba de *t* para la igualdad de medias con 33 gl,  $p < 0,0001$ ). La respuesta positiva a la provocación bronquial con extracto de tabaco se asocia significativamente al número de años que el paciente lleva fumando, en el caso del paciente fumador y

fumador pasivo domiciliario (prueba de *t* para igualdad de medias con 31 gl,  $p < 0,026$ ), y con el número de cigarrillos (índice tabáquico) que fumaba en el caso de exfumadores (prueba de *t* para la igualdad de medias para 188 gl,  $p < 0,007$ ). En el caso de exfumadores, la respuesta negativa dependerá del número de años transcurridos desde que dejaron el hábito ( $p < 0,001$ ). Este resultado indicaría que el tiempo de exposición al tabaco puede actuar como factor de riesgo de sensibilización a él, y que una vez dejado el hábito, la intensidad de la exposición perpetúa la respuesta inmunitaria aunque el antígeno del tabaco ya no esté presente.

La respuesta dual fue más frecuente en los pacientes con EPOC ( $p < 0,001$ ), en los que todas las provocaciones positivas tuvieron una respuesta tardía. Este resultado indi-



Tabla III. Pacientes con EPOC.

P	R	E	Sex	Fumador. IT			Lolium		Tabaco		Artemi		Látex		Sol		B	
				Ac	Ex	Pa	No	Pr	IgE	Pr	IgE	Pr	IgE	Pr	IgE			
1	U	59	M		Sí			0	0	3	0	0	0	0	0	0	-	
					75													
2	U	54	M	Sí				0	0	5	0	3	0	5	0	3	0	+d
				7,5														
3	U	55	M	Sí				0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-
				40														
4	U	43	F	Sí				0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-
5	U	70	M			Sí		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-
6	R*	73	M	Sí				0	0	8	7.03	0	0	0	0	0	0	+d **
				80														
7	R*	61	M	Sí				0	0	10	4.9	0	0	0	0	0	0	+d **
				20														
8	U	50	F	Sí				0	0	6	6.05	0	0	0	0	0	0	-**
				32														
9	U	72	M		Sí			0	0	10	1.39	0	0	0	0	0	0	+d **
					45													
10	R*	74	M		Sí			0	0	0	1.57	0	0	0	0	0	0	-**
					52													
11	U	62	M				Sí	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-
12	R	55	M			Sí		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-
13	R	65	M				Sí	0	0	0	0	0	0	10	0	0	0	-
14	R*	64	M	Sí				0	0	8	2.8	0	0	0	0	0	0	-**
				20														
15	R	58	M	Sí				0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-
				20														
16	R	71	F	Sí				0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-
				15														
17	R*	77	M	Sí				0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-
				56														
18	R*	64	M	Sí				0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-
				9														
19	R*	68	M	Sí				2	0	5	0.79	0	0	0	0	0	0	+**
				17														
20	R	43	M	Sí				0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-
				25														

P: paciente, E: Edad, Sex: Sexo (M: Masculino, F: Femenino), R: Residencia. Agricultor\*.

Fumador: Ac: Activo, Ex: Exfumador, Pa: Pasivo, No: No fumador.

Polen de *Lolium perenne*, polen de *Artemisia vulgaris*, Látex, Solanaceas (Pr: Prick diámetro menor en mm, IgE: KU/L de IgE específica).

B: Provocación bronquial con extracto de hoja verde de tabaco (+: positiva, i: inmediata, d: dual)

Pruebas del parche positivas con hoja de tabaco, nicotina o ambas\*\*.

ca que en la EPOC se podría dar un mecanismo de sensibilización inmediata seguido de una fase retardada de respuesta a los antígenos del tabaco.

La respuesta serológica (concentraciones de IgE específica frente a antígenos del tabaco) no se asocia significativamente al hábito de fumar, ni desciende cuando el paciente ha dejado este hábito. Sí se encontraron diferencias significativas en las concentraciones de IgE específica si el paciente es exfumador en función del número de ciga-

rillos que consumía diariamente (prueba de Levene para igualdad de varianzas f:4,44, significación con  $p < 0,041$ ). Este resultado parece indicar que las concentraciones de IgE específica disminuyen cuando el paciente deja de fumar sólo si era un fumador moderado.

#### Asociación

La asociación entre la respuesta positiva al tabaco en prick, la PB y la IgE específica  $> 0,35$  kU/l fue buena. La

Tabla IV. Pacientes con patología inflamatoria bronquial (carcinoma broncogénico).

P	R	E	Sex	Fumador. IT			Lolium		Tabaco		Artemi		Latex		Sol		B	
				Ac	Ex	Pa	No	Pr	IgE	Pr	IgE	Pr	IgE	Pr	IgE	Pr		IgE
1	U	56	M	Sí 76				0	0	8	7.10	0	0	0	0	0	0	+ i**
2	U	74	M		Sí 60			0	0	6	6.25	0	0	0	0	0	0	+i **
3C	U	52	M	Sí 40				0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	- **
4C	R*	64	M	Sí 40				0	0	3	3.82	0	0	0	0	0	0	+d **
5	U	70	M		Sí 48			0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-
6C	R*	72	M			Sí 50		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	**
7C	R*	52	M	Sí 42				0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	**
8	U	61	M	Sí 45				0	0	2	3.11	0	0	0	0	0	0	+**
9	U	27	M	Sí 5				3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-
10	U	22	M	Sí 15				0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-
11	R	52	F	Sí 45				0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-
12	U	51	M	Sí 32				0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-
13	U	56	M	Sí 40				0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-
14	U	77	M	Sí 100				0	0	2	3.6	0	0	0	0	0	0	+**
15	U	53	M	Sí 8				0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-
16	U	26	M	Sí 10				2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-
17	U	71	F				Sí	2	0	2	0	0	0	0	0	0	0	-
18	R	61	F	Sí 37				0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-
19	R	43	M		Sí 10			2	5	5	0	0	0	0	0	0	0	-
20	U	41	M	Sí 22				0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-

P: paciente, E: Edad, Sex: Sexo (M: Masculino, F: Femenino), R: Residencia.

Fumador: Ac: Activo, Ex: Exfumador, Pa: Pasivo, No: No fumador.

Polen de *Lolium perenne*, polen de *Artemisia vulgaris*, Látex, Solanaceas (Pr: Prick diámetro menor en mm, IgE: KU/L de IgE específica).

B: Provocación bronquial con extracto de hoja verde de tabaco (+: positiva, i: inmediata, d: dual)

Pruebas del parche positivas con hoja de tabaco, nicotina o ambas\*\*.

sensibilización medida por *prick* se asoció de forma significativa a las concentraciones de IgE: (coeficiente de Spearman -SC- 0,712;  $p < 0,001$ ), en concordancia con los resultados positivos o negativos de ambas pruebas (índice kappa - Ki = 0,732;  $p < 0,001$ ). También hubo buena con-

cordancia entre la respuesta en las pruebas del *prick* y la PB con extracto de tabaco (Ki = 0,766;  $p < 0,001$ ), el *prick* y la PB con el cigarrillo encendido (ki = 0,506;  $p = 0,015$ ). No hubo asociación entre las respuestas en *prick*, los parches y la PB con el cigarrillo apagado.

Tomando como prueba de referencia la provocación bronquial positiva con extracto de tabaco, la sensibilidad y especificidad en la prueba del *prick* con el tabaco (IC 95%) fueron de 71,4 (51,1-86,05) y de 98,5 (90-99,9), respectivamente, con una verosimilitud máxima de 48,57 (6,84-344,81). En el caso de la IgE medida con CAP, la sensibilidad fue de 84,6 (64,26-94,95) y la especificidad de 89,79 (61,24-92,97), con una verosimilitud máxima de 8,29 (3,5-19,33). La eficacia de ambas pruebas se fundamenta en unos valores predictivos negativos altos (> 90%).

Las concentraciones de IgE específica frente al tabaco se asociaron a concentraciones de IgE específica frente al látex ( $p < 0,002$ ) y los pólenes de *Artemisia vulgaris* ( $p < 0,006$ ) y de *Lolium perenne* ( $p < 0,001$ ). Este resultado indica que puede haber alérgenos comunes entre todas estas fuentes alérgicas.

#### Estudio de reactividad cruzada

Dado que la mayor respuesta al tabaco se obtuvo en asmáticos polínicos, se estudió la presencia de reactividad cruzada entre los extractos del polen de *Lolium perenne* y de tabaco mediante el método de inhibición del EAST con el suero individualizado de 4 pacientes. En los análisis se utilizaron ambos extractos tanto en fase libre como en fase sólida. Con los cuatro sueros se obtuvo el mismo resultado: mientras el extracto de polen de *L. perenne* era capaz de inhibir mucho la fijación de IgE al extracto de tabaco (75%-85% de inhibición), éste no era capaz de inhibir de forma significativa cuando el extracto de *L. perenne* estaba en fase sólida. Estos resultados nos inducen a pensar que es el polen del *L. perenne* el que está actuando como sensibilizante en la reactividad cruzada detectada en estos análisis (Figura 2).

## DISCUSIÓN

A pesar de conocerse que los asmáticos fumadores son los que tienen síntomas más graves<sup>19</sup>, el número de publicaciones sobre la influencia del hábito de fumar sobre la morbilidad del asma y los mecanismos que desarrollan dicha enfermedad no es muy alto. Investigaciones recientes indican que el tabaco modifica la respuesta inmunitaria en el asma<sup>20,21</sup>. Sin embargo, los pocos estudios publicados difieren en sus resultados sobre el significado clínico de una respuesta alérgica específica al tabaco.

En esta investigación preliminar se apunta la posibi-

lidad de que tanto una respuesta IgE específica al tabaco, como una retardada, puedan influir en el desarrollo de distintas enfermedades bronquiales obstructivas. Además se demuestra la existencia de reactividad cruzada entre antígenos de tabaco y del polen de *Lolium perenne*, lo que puede ser importante en el desarrollo del asma en aquellos pacientes asmáticos con hipersensibilidad al polen.

El hábito de fumar puede modificar la respuesta inflamatoria asociada al asma reduciendo el recuento de eosinófilos<sup>22</sup>, reduciendo también las concentraciones de IL-18 en el esputo<sup>23</sup>, alterando el equilibrio de secreción de citocinas Th1/Th2, incrementando la inflamación neurogéna<sup>24</sup>, aumentando el estrés oxidativo<sup>25</sup> y provocando la reestructuración bronquial<sup>26,27</sup>. Sin embargo, se ha subestimado la posibilidad de una inflamación bronquial provocada por el tabaco al comportarse como un alérgeno vegetal. Las personas fumadoras estarían en permanente contacto con antígenos del tabaco, tanto cuando lo manipulan para fumarlo como cuando lo llevan encima, cerca de su vía respiratoria, o cuando lo inhalan en su entorno.

Sunyer y cols.<sup>20</sup> han sugerido que la atopia podría influir incrementando la relación que existe entre el tabaco y el asma. En la población general, el hábito de fumar se ha asociado positivamente al riesgo de desarrollar asma ocupacional por diversos agentes inductores de la síntesis de IgE<sup>26</sup>. Por esta vía el tabaco es una posible fuente de alérgenos vegetales para la aparición de asma extrínseca. Sin embargo, sólo se ha señalado su papel inductor del asma específica en dos casos de asma ocupacional por inhalación de partículas de tabaco utilizado para fumigación de cultivos. En nuestro estudio, los pacientes atópicos que sufrían asma por polen fueron los que mostraron una sensibilización mayor al tabaco; es posible que su estado atópico haya influido en las consecuencias inmunitarias desencadenadas por los antígenos del tabaco cuando estos pacientes lo manejan o fuman. A este respecto se puede señalar que se ha observado una sensibilización mediada por la IgE en los pacientes expuestos de forma pasiva, que no fumaban. De los resultados de este estudio podría también desprenderse que el tabaco no afecta a los asmáticos no alérgicos pero habría que aumentar la muestra de pacientes para afirmarlo.

Lehrer y cols.<sup>30</sup> señalaron que es posible detectar IgE específica frente a los antígenos del tabaco tanto en los fumadores como en los no fumadores y que las personas atópicas suelen tener una mayor frecuencia de respuestas positivas que las no atópicas, pero no encontra-

ron ninguna relación entre estos anticuerpos IgE específicos y un tipo concreto de clínica. Sin embargo, la respuesta a la provocación bronquial específica con el tabaco y el cigarro apagado en nuestro estudio presupone una respuesta específica que sí tuvo su correlato clínico. Creemos que la desestimación del tabaco como alérgeno en la comunidad científica se debe a una falta de estudios en series importantes de pacientes. Por otro lado, siempre se ha excluido a los subgrupos de pacientes adultos asmáticos que eran fumadores de los estudios clínicos porque podrían interferir con los resultados, y las investigaciones se han centrado más en los pacientes fumadores con EPOC<sup>21</sup>.

Nuestros resultados indican la posibilidad de que la inflamación bronquial que presentan algunos fumadores con asma alérgica difiera de la de otros pacientes no atópicos y de otras causas de enfermedad obstructiva bronquial, y daría respuesta a lo que se ha llamado "susceptibilidad", según la cual sólo determinados fumadores llegarían a padecer una EPOC. Nosotros hemos observado, dentro del grupo de pacientes con EPOC, mayores frecuencias de respuestas tardías en la provocación bronquial y de respuestas positivas en la prueba epicutánea que las obtenidas en otros grupos de pacientes; esto indica la posible implicación de la respuesta específica al tabaco en la inflamación crónica. Serían necesarios estudios longitudinales en fumadores asmáticos, no asmáticos y pacientes con EPOC para poder evaluar en su totalidad si la alergia al tabaco explica en realidad la susceptibilidad de algunos individuos a sufrir EPOC.

Esto ocurre también en los pacientes fumadores con carcinoma y de mayor edad, pero en este caso la ampliación del estudio se ve limitada por la escasa supervivencia de estos pacientes.

La posibilidad de sensibilizarse al tabaco no dependió del índice tabáquico en los pacientes asmáticos pero sí en los pacientes con EPOC, en la que se asoció positivamente al número de años de hábito y al número de cigarrillos fumados. En este contexto, la negatividad de las pruebas se asoció al número de años transcurridos desde que habían dejado el hábito y apoya la conveniencia de dejar de fumar tan pronto como sea posible.

Otro hecho que merece un comentario es la mayor sensibilización observada en los agricultores atópicos, lo que pudiera deberse al uso que estos pacientes hacen del tabaco triturado como insecticida contra las plagas de los cultivos. Por otro lado, también es posible que la sensibilización al tabaco en los agricultores atópicos se deba a la

reactividad cruzada con otros alérgenos vegetales.

Se ha descrito la reactividad cruzada entre los alérgenos del tabaco, el cacao, el café y la hiedra venenosa<sup>28</sup> que activan la vía dependiente del factor XII. A partir de hojas del tabaco (*Nicotiana tabacum*) y del condensado del humo del cigarrillo se ha aislado una glucoproteína frente a la cual presentaban reactividad cutánea aproximadamente un tercio de los voluntarios, fumadores y no fumadores. Esta glucoproteína contiene haptenos polifenólicos que activan el factor XII (Hageman) y la vía de la coagulación que depende de este factor, la fibrinólisis y la generación de cininas en el plasma normal. El polifenol TGP es también crítico para la activación del complemento<sup>29</sup>. Por lo tanto, la activación del complemento puede ser otra vía de inflamación inducida por el tabaco.

En conclusión, el hábito de fumar puede inducir respuestas mediadas por IgE específica a antígenos del tabaco. Como en el asma ocupacional, el tabaquismo se asocia a una expresión temprana de la enfermedad y es posible que también pueda influir en la expresión clínica de otros problemas respiratorios obstructivos: asma extrínseca, EPOC y carcinoma. El perfil de la persona sensibilizada a los antígenos del tabaco se corresponde con un varón de edad media, agricultor y con una media de consumo de tabaco de 20 años. La sensibilización es más frecuente en personas polínicas por la posible reactividad cruzada entre los alérgenos vegetales. Existe una mayor probabilidad de sensibilización del tipo IV en los pacientes con EPOC, lo que indica que la respuesta inmunitaria frente al tabaco podría haber influido en la aparición de su inflamación crónica bronquial.

## AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a los Drs. José Carlos García Robaina y al Dr. Eduardo Casado el suministro de plantas de tabaco frescas desde Canarias y Cáceres, respectivamente. Se agradece de forma especial la paciencia e interés de nuestros pacientes y controles, así como la del personal de enfermería de alergia, neonatología y respiratorio del Hospital Río Hortega. Asimismo se agradece a Dña. M<sup>a</sup> A. Merino, Dña B. Zabala y Dña M<sup>a</sup> C. Sastre por la realización de los estudios de laboratorio.

Nuestro más sincero agradecimiento a los miembros del jurado y a MSD por su atención por concedernos el premio a la comunicación oral durante el Congreso Nacional de la SEAIC.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Szeffler SJ Challenges in assessing outcomes for pediatric asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: S456-64.
2. Kay AB. Allergy and Allergic diseases. *N Engl J Med* 2001; 344: 30-37.
3. Wuthrich B, Schindler C, Leuenberger P et al. Prevalence of atopy and pollinosis in the adult population of Switzerland (SAPALDIA study). Swiss study on Air Pollution And Lung Disease In Adults. *Int Arch Allergy Immunol* 1995; 106: 149-56.
4. Weiss KB, Wagener DK. Changing patterns of asthma mortality: identifying target populations at high risk. *J Am Med Ass* 1990; 264: 1683.
5. 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: 1225-32.
6. Pauwels RA, Buits AS, Calvey PM, Jenkins CR, Herd SS: GOLD Scientific Committee. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (GOLD) workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1256-76.
7. Milgrom H, Berger W, Nayak A, Gupta N, Pollard S, McAlary M, Fowler Taylor A, Rhoane P. Treatment of childhood asthma with anti-immunoglobulin E antibody (Omalizumab). *Pediatrics* 2001; 108:
8. Jaakkola JJ, Nafstad P, Magnus P. Environmental tobacco smoke, parental atopy and childhood asthma. *Environ Health Perspect* 2001; 109: 579-82.
9. Young s, Le Souël PN, Geelhoed CG et al. The influence of a family history of asthma and parental smoking on airways responsiveness in early infancy. *N Engl J Med* 1991; 324: 1168-1173.
10. Harper DS, Cox R, Summers D, Butler W, Hagan L. Tobacco hypersensitivity and environmental tobacco smoke exposure in a pediatric population. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001; 86: 59-61.
11. Weitzman M, Gortmaker S, Walker DK, Sobol A. Maternal smoking and childhood asthma. *Pediatrics* 1990; 85: 505-511.
12. Hjern A, Hedberg A, Haglund B, Rosen M. Does tobacco smoke prevent atopic disorders? A study of two generations of Swedish residents. *Clin Exp Allergy* 2001; 6: 908-14.
13. Malo JL, Filiatrault S, Martin RR. Bronchial responsiveness to inhaled methacholine in young asymptomatic smokers. *J App Physiol* 1982; 52: 1464-1470.
14. Martinez FD, Antognoni G, Macri F et al. Parental smoking enhances bronchial responsiveness in nine-year-old children. *Am Rev Resp Dis* 1988; 138: 518-523.
15. Tager IB. Passive smoking. Bronchial responsiveness and atopy. *AM Rev Resp Dis* 1988; 138: 507-509.
16. Ortega N, Quiralte J, Blanco C, Castillo R, Alvarez MJ, Carrillo T. Tobacco allergy: demonstration of cross-reactivity with other members of Solanaceae family and mugwort pollen. *Ann Allergy Asthma and Immunology* 1999; 82: 194-197.
17. Gleich GJ, Welsh PW, Yunginger JW et al. Allergy to tobacco: an occupational hazard. *N Engl J Med* 1980; 13: 617-619.
18. Harper DS, Cox R, Summers D, Butler W, Hagan L. Tobacco hypersensitivity and environmental tobacco smoke exposure in a paediatric population. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001; 86: 59-61.
19. Silverman RA, Boudreaux ED, Woodruff PG, Clark S, Camargo CA Jr. Cigarette smonking among asthmatic adults presenting to 64 emergency departments. *Chest* 2003; 123: 1472-9.
20. Sunyer J, Springer G, Jamieson B. et al. The effects of asthma on cell components in peripheral blood among smokers and non-smokers. *Clin Exp Allergy* 2003; 1500-55.
21. Thomson R, Chaudhuri R, Livingston E. Active cigarette smoking and asthma. *Clin Exp Allergy* 2003; 33: 1471-1475.
22. Chalmers GW, MacLeod KJ, Thomson LJ, Little SA, McSharry CP, Thompson NC. Smoking and airway inflammation in patients with mild asthma. *Chest* 2001; 120: 1217-22.
23. McKay A, Komai-Koma M, Mc Leod KJ et al. Interleukin-18 levels in induced sputum are reduced in both asthmatic and normal smokers. *Thorax* 2001; 56 (Suppl. 3): iii81.
24. Kwong K, Wu ZX, Kashom ML et al. Chronic smoking enhances tachykinin synthesis and airway responsiveness in guinea pigs. *An J Respir Cell Mol Biol* 2001; 25: 299-305.
25. MacNee w, Rahman I. Oxidants and antioxidants as therapeutic targets in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: S58-65.
26. Carroll NG, Perry S, Karkahnis A et al. The airway longitudinal elastic fiber network and mucosal folding in patients with asthma. *Am Respir Crit Care Med* 2000; 161: 244-8.
27. Lange P, Parner J, Vestbo J, Schnohr P, Jensen G. A 15-year follow-up study of ventilatory function in adults with asthma. *N Eng J Med* 1998; 339: 1194-200.
28. Becker CG, Van Hamont N, Wagner M. Tobacco, cocoa, coffe and ragwedd: cross-reacting allergens that activate factor XII-dependent pathways. *Blood* 1981; 58: 861-867.
29. Koethe S, Nelson KE, Becker CG. Activation of the classical pathway of complement by tobacco glycoprotein (TGP). *J of Immunol* 1995; 155: 826-835.
30. Lehrer SB, Stankus RP, Salvaggio JE. Tobacco smoke sensitivity: a results of allergy? *Ann Allergy* 1986; 56: 369-377.
31. Lazarus S and ACRN Group. Long-acting beta 2 agonist monotherapy vs continued therapy with inhaled corticosteroids in patients with persistent asthma: a randomized controlled trial *JAMA* 2001; 285: 2583-2593.
32. Armentia A, Martín J, Quintero A, Fernández A, Barber D et al. Baker's asthma: prevalence and evaluation of immunotherapy with a wheat flour extract. *Annals of Allergy* 1991; 65: 265-72.
33. Enrique E, Cisteró-Bahima A, Bartolomé B, Alonso R, San Miguel-Moncín MM, BartraJ et al. Platanus acerifolia pollinosis and fod allergy. *Allergy* 2002; 57: 351-356.
34. Hanninen AR, Kalkkinen N, Mikkola JH, Helin J, Turjanmaa K, Reunala T, Palouso T. Prohevein-like defense protein of tobacco is a cross-reactive allergen for latex-allergic patients. *A Allergy Clin Immunol* 2000; 106: 778-779.
35. 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: 965-70.
36. Roemer W, Hohck G, Brunekreef B. Pollution levels on asthmatic children in Europe. The PEACE study. *Clinical and Experimental Allergy* 2000; 30: 1067-1075.
37. Kulig M, Bergmann R, Niggermann 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: 1397-403.
38. 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: 1179-90.
39. Hide OW, Mathews S, Mathews L et al. Effect of allergen avoidance in infancy on allergic manifestation at age two years. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 842-46.
40. Wahn U, Von Mutius E. Childhood risk factors for atopy and the importance of risk intervention. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 567-74.
41. Von Mutius E, Weiland SK, Fritsch C, Duhme H, Keil U. Increasing prevalence of hay fever and atopy among children in Leipzig, East Germany. *Lancet* 1998; 351: 862-6.
42. Carey OJ, Cookson JB, Britton J, Tattersfield AE. The effect of lifestyle on wheeze, atopy and bronchial hyperreactivity in Asian and white children. *Am J Resp Crit Care Med* 1996; 154: 537-40.
43. Taylor B, Norman AP, Orgel HA et al. Predisposing factors and pathogenesis of infantile atopy. *Lancet* 1973; 2: 11-3.
44. Laan MP, Baert MRM, Bijl AMH, Vredendaal AECM, De Waard-Van Der Spek FB, Oranje AP, Savelkoul HFJ, Neijens HJ. 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: 944-53.
45. 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: 410-15.
46. 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: 410-5.
47. García G, Sanchez R, Chrispeels M, Armentia A, Salcedo G. Rol of complex asparagine linked glycans in the allergenicity of plant glycoproteins. *Glycobiology* 1996; 6: 471-7.
48. Salcedo G, Diaz Perales A, Sánchez Monge R. Fruit allergy plant defense proteins as novel potential panallergens. *Clin Exp Allergy* 1999; 29: 1158-60.
49. Fritsch R, Ebner C, Kraft D. Allergenic crossreactivities. Pollens and vegetable foods. *Clin Rev Allergy & Immunol* 1997; 15: 397-404.
50. Shewry PR, Lucas JA. Plant proteins that confer resistance to pests and pathogens. *Advances in Botanicals Research* 1997; 26: 136-168.