

Moderador:
F. Guerra Pasadas

F. Feo Brito

Sección de Alergología.
Complejo Hospitalario. Ciudad
Real.

MESA REDONDA: POLUCIÓN Y POLINOSIS

Asma, polución y polinosis

INTRODUCCIÓN

Los problemas asociados a la emisión de contaminantes y su efecto en las ciudades han sido establecidos desde muy antiguo, correspondiendo al rey Eduardo I (en 1272) los primeros datos sobre contaminación por carbón en Gran Bretaña¹.

Sin embargo, ha de pasar mucho tiempo, hasta que la contaminación ambiental empieza a ser considerada como un problema de Salud Pública. La iniciativa tiene lugar en el mismo país, y se produce tras los graves episodios de 1952 en la ciudad de Londres, durante los últimos días de noviembre y primeros de diciembre, superándose los 2000 µg/día de SO₂. Las partículas de polvo negro y la densa niebla forman el denominado "smog", provocando una elevada morbilidad y mortalidad (4.000 muertes en total, 1.000 en un solo día), y que llevó al desarrollo de normativas específicas para mejorar su calidad ambiental². Problemas similares en otras ciudades (Nueva York, México, California) ha llevado a nuevos estándares, cada vez más estrictos e incluyendo nuevos contaminantes, con el objetivo de eliminar sus efectos sobre la salud de los ciudadanos.

No obstante, a pesar de un mejor control de la polución ambiental, los contaminantes siguen implicados en problemas de Salud Pública y, especialmente, en patologías relacionadas con el aparato respiratorio. Así, múltiples estudios epidemiológicos han confirmado el creciente aumento de las enfermedades alérgicas (asma, rinitis, dermatitis atópica), en los últimos 30 años, sobre todo en los países desarrollados. Se estima que hasta un 25% de la población puede tener síntomas de rinitis alérgica, y que el asma diagnosticado por un médico, se ha incrementado del 4% al 10%³. Esta tendencia al alza de las enfermedades alérgicas se atribuye a los contaminantes ambientales, además de otras causas, unificadas bajo el denominado "estilo de vida occidental" (teoría de la higiene, genética o disminución del tamaño de la familia). Pero, a pesar de los datos, esta relación de los contaminantes con el aumento de las enfermedades alérgicas resulta a veces difícil de valorar, debido al efecto adicional del humo del tabaco, la exposición a alérgenos de interior (ácaros, mascotas, hongos, ocupacionales) o de exterior (pólenes, hongos), factores meteorológicos (presión barométrica, temperatura, humedad, dirección de los vientos) y socioeconómicos diversos^{4,5}.

Los contaminantes más directamente relacionados con el asma bronquial son los productos derivados de la combustión del petróleo y los humos emitidos por los automóviles o vehículos pesados, que liberan principalmente partículas diesel, dióxido de nitrógeno (NO₂); y, como consecuencia de las reacciones fotoquímicas, el ozono (O₃)⁶⁻⁸. Son los denominados contaminantes tipo II, estrechamente vinculados a los procesos alérgicos y amplificadores de la respuesta

IgE mediada; mientras que, la contaminación tipo I, o más antigua, está representada principalmente por el humo negro y SO₂, que inducen respuestas inflamatorias e irritativas en la vías respiratorias⁹.

En este trabajo se analizará en primer lugar la evolución de cada uno de los contaminantes y la demostración de su implicación clínica mediante estudios experimentales; y, en segundo lugar, los estudios epidemiológicos que establecen una estrecha relación entre contaminación ambiental y asma bronquial.

DIÓXIDO DE NITRÓGENO (NO₂)

El dióxido de nitrógeno (NO₂) es un contaminante habitual del interior de las viviendas y, aunque la contaminación siempre se ha relacionado con polucionantes exteriores, debemos tener en cuenta que en algunos países, las personas están hasta el 90% del tiempo en el interior de las viviendas¹⁰.

Asimismo, el dióxido de nitrógeno es un importante producto derivado de la utilización de combustibles fósiles. Sus concentraciones en el interior de las viviendas se relacionan estrechamente con la utilización del gas como fuente de energía (cocina, estufas, calentadores, etc), triplicándose sus niveles con respecto a aquéllas que utilizan la electricidad¹¹. En el mismo sentido, durante la utilización de gas para cocinar, las concentraciones de NO₂ en la cocina pueden alcanzar 400 ppb en cortos períodos de tiempo¹², diez veces más que la concentración exterior (alrededor de 40 ppb).

Estudios experimentales han ratificado que el dióxido de nitrógeno empeora la evolución de las personas asmáticas, potenciando su sensibilidad frente a aeroalergenos. Tunnicliffe¹³ sugiere que el NO₂ incrementa la respuesta frente a alérgenos (ácaros del polvo doméstico), a concentraciones habituales en las viviendas (100- 400 ppb), de forma leve pero significativa, tanto en la respuesta inmediata como en la tardía. Este efecto podría explicarse por la elevada capacidad oxidativa del NO₂, alterando la integridad de las células epiteliales y, aumentando la concentración de citocinas proinflamatorias GM-CSF, IL-8 e TNFalfa, que explicarían su modificación de la reacción tardía¹⁴. Similares resultados obtiene Strand¹⁵, utilizando dosis más bajas de alérgeno (gramíneas/abedul) y dióxido de nitrógeno (0,26 ppb), sin el efecto adaptativo observado con otros contaminantes, pues el descenso en FEV₁ es similar en los días 1 y 4 de exposición a alérgeno/ NO₂. Con todo, la si-

tuación que más se aproxima a la realidad, es la exposición combinada a más de un contaminante gaseoso; como es el caso del NO₂ y SO₂, que potencian sus efectos, reduciendo en un 60% la PD₂₀ para *D. pteronyssinus*, muy superior a la respuesta obtenida de ambos polucionantes por separado¹⁶.

DIÓXIDO DE AZUFRE (SO₂)

Deriva de la combustión del carbón y petróleo, así como de la fundición de minerales que contengan sulfuro y otros trabajos industriales relacionados con el cemento. A lo largo del tiempo ha presentado un claro descenso en los países más desarrollados, debido a la reducción de la industria pesada y la sustitución del carbón por el gas para la energía y calefacción domésticas¹⁷.

Se conoce muy poco acerca de los mecanismos por los que actúa el SO₂ sobre el aparato respiratorio, si bien parece ser que se debe a la estimulación de los receptores irritativos de las vías aéreas superiores; siendo diferente su resultado entre personas no asmáticas y asmáticas, inhibiéndose la broncoconstricción con atropina en el primer caso, pero sólo parcialmente en el segundo. Esta diferenciada respuesta neurovegetativa puede incluir efectos no sólo bronquiales sino también cardiovasculares¹⁸. Además, en las personas asmáticas, su respuesta al SO₂ se ve favorecida por la descamación del epitelio bronquial, permitiendo el estímulo directo de las fibras C de la submucosa así como su efecto proinflamatorio y broncoconstrictor¹⁹.

Su relación con los alérgenos, y más concretamente con pólenes de gramíneas, es opuesto al resto de contaminantes; disminuyendo el contenido alérgico de *Phleum pratense*, tras exponerse a este polucionante gaseoso²⁰.

OZONO (O₃)

Es un potente agente oxidante que se forma por la acción de la luz solar sobre el NO₂ en presencia de hidrocarburos, resultando así la niebla fotoquímica (existe también una reacción reversible en la que el ozono se convierte en NO₂ y O₂ por la acción del NO₂). El ozono puede ser transportado a largas distancias por los vientos prevalentes y encontrarse elevadas concentraciones en zonas rurales en las que no existen precursores del ozono. La formación de ozono depende de las condiciones meteorológicas y será óptima con altas temperaturas, luz solar y vientos suaves. La exposición a ozono provoca en

los seres humanos una respuesta irritativa, con tos, opresión retroesternal, dolor en la inspiración, descenso de FVC y FEV₁²¹.

En cuanto a los trabajos que relacionan ozono y el asma, cabe destacar a Molfino²², que demuestra cómo la exposición corta (una hora) a pequeñas cantidades de ozono (0,12 ppm) reduce la cantidad de alérgeno necesaria para provocar un descenso del 15% en el FEV₁, con respecto a la inhalación de aire no contaminado. En la misma línea, Jörres²³ describe que 18 de 23 pacientes con asma alérgico, duplican su sensibilidad después de exponerse durante tres horas a 0,25 ppm de ozono. Igualmente, cantidades bajas de ozono, asociadas a ejercicio físico, limitan también las funciones pulmonares, y este efecto puede persistir hasta tres días después de provocado el estímulo^{24, 25}. En otro sentido, Ball²⁶ no encuentra respuesta al ozono en un grupo de pacientes con asma alérgico moderado. La divergencia entre estos resultados podría explicarse por diferencias técnicas o factores genéticos individuales.

Los mecanismos por los que el ozono actúa sobre las vías aéreas parecen estar relacionados con la inflamación neutrofílica de la mucosa respiratoria, asociada a la liberación de sustancias quimiotácticas como son IL-8, GM-CSF, y el aumento de expresión en las moléculas de adhesión ICAM-1¹⁷. Además, se incrementa la liberación de metabolitos del ácido araquidónico (PGE₂, LTC₄, LTD₄, LTE₄), facilitando una mayor permeabilidad a los alérgenos²⁷. Y, si bien no se ha demostrado en humanos, el ozono podría tener un efecto adicional en la respuesta alérgica, a través del incremento en la IgE e IL-5²⁸.

Al igual que con el dióxido de nitrógeno, la exposición combinada de ozono y SO₂, muestra un discreto descenso del FEV₁ cuando se inhalan de forma secuencial ambos contaminantes; por el contrario, la inhalación de ambos polucionantes por separado, no altera los valores espirométricos en los pacientes asmáticos explorados^{29, 30}.

PARTÍCULAS

El desarrollo de los países ha llevado a un incremento de la vida urbana (47% de la población mundial vive en áreas urbanas), y esto lleva consigo una mayor actividad del transporte y, por tanto de los vehículos diesel. De esta manera, y tomando como ejemplo Japón, su industrialización provocó grandes cambios en la acti-

vidad diaria, multiplicando por 500 el número de vehículos y por 1.000 la cantidad de hidrocarburos aromáticos, estrechamente relacionados con las partículas de escape diesel (PED)³¹. La dosis de PED depositada en el pulmón depende de su concentración en el aire inhalado y de su tamaño. Así, las partículas con un diámetro < 5 µm alcanzan los alvéolos y se depositan en ellos, mientras que las mayores de 5 µm solamente llegan a las vías superiores, y son eliminadas por el aclaramiento mucociliar^{32, 33}. Utilizando partículas radiactivas se comprueba que el 83% de partículas con una masa media de 2,5 µm se depositan en el pulmón, mientras que sólo el 31% de las mayores de 11,5 µm alcanzan las vías aéreas³⁴.

Las PED consisten en un núcleo de carbón, similar al carbón negro, sobre el que se depositan hasta 700 componentes orgánicos diferentes de alto peso molecular; formados por una compleja mezcla de gases tales como monóxido de carbono (CO), óxidos nítricos (NO, NO₂), SO₂, hidrocarburos, formaldehído, metales y partículas de carbón. Con respecto a la salud, son las partículas ultrafinas las más claramente implicadas (diámetro < 0,05-0,10 µm), pues son altamente reactivas y se detectan en gran cantidad en el medio urbano. Su pequeño tamaño les permite atravesar el epitelio y paredes vasculares, habiéndose asociado con efectos sistémicos como carcinogenicidad³⁵, potenciación de trastornos autoinmunes³⁶, trastornos cardiovasculares o alteración en la coagulabilidad de la sangre^{37, 38}.

Partículas, granos de polen y asma

Paralelo al incremento de la polución ambiental se ha producido un aumento en la incidencia de las enfermedades alérgicas, tales como rinitis y asma, en las dos últimas décadas; lo cual no puede ser atribuido a cambios genéticos, sino que debe ser asumido como cambios en los factores ambientales³⁹.

Esta asociación entre PED y pólenes queda claramente demostrada en la mayor epidemia de asma de la ciudad de Londres (24 de junio de 1994). En esta fecha coincidieron fenómenos meteorológicos y ambientales; por una parte, el episodio se produce en los momentos previos a una tormenta; y, por otra, las crisis de asma son provocadas por niveles altos de gramíneas asociados a una elevada concentración de partículas (inferiores a 2,5 µm). Bajo condiciones adecuadas de lluvia y humedad, los pólenes pueden liberar pequeñas partículas de < 1 µm; tal

como sucede en el caso de las tormentas, donde la ruptura osmótica de las esporas, pueden liberar cientos de partículas con toda la capacidad alergénica de los pólenes. Knox demuestra que las PED entre 0,05-1 μm se unen al alergeno principal del polen de *Lolium perenne* (Lol pI), sirviendo de transportador y formando "aerosoles alergénicos", con elevada penetrabilidad en el aparato respiratorio, y alta capacidad para desencadenar episodios de asma en los individuos sensibilizados^{40, 41}.

Además, los granos de polen no son participantes pasivos en la respuesta alérgica. Se ha demostrado que las esporas de las plantas más alergénicas (gramíneas, abedul, artemisia) producen sustancias proinflamatorias (eicosanoides, prostaglandinas E2, leucotrieno B4) en cantidades mucho más elevadas que otras escasamente alergénicas (p. e. pino); expresando así un nuevo aspecto de la "potencia alergénica" de los pólenes, a través de su capacidad para activar directamente las células inflamatorias del organismo. Y, este efecto, se ve igualmente aumentado por las PED, lo cuál sería un argumento más para explicar la mayor prevalencia de polinosis en las ciudades que en zonas rurales⁴².

Partículas (PED) y respuesta IgE

Estudios experimentales llevados a cabo con las PED han demostrado su capacidad de actuar como adyuvantes a los alérgenos, incrementando la producción de IgE específica⁴³. Adicionalmente, se ha comprobado que los polucionantes particulados (PED) inducen la expresión de Th0 a Th2 citocinas (IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 e IL-13), y este predominio Th2 se considera crucial en el desarrollo de la respuesta alérgica. Es decir, las PED pueden potenciar los procesos alérgicos de forma directa actuando sobre las células B, o indirectamente a través de la producción de citocinas Th2^{44, 45}. Estos efectos sobre la respuesta IgE dependen de la dosis y el tiempo; así, incluso a dosis bajas, la exposición prolongada (durante seis semanas) a PED aumenta el efecto sobre la provocación con alérgeno y la respuesta inflamatoria bronquial, incluso antes de detectarse modificaciones en la respuesta IgE específica^{46, 47}.

La inhalación de las PED afecta también a las células epiteliales, poniendo de manifiesto su importante papel en la patogénesis del asma bronquial. En primer lugar, las PED disminuyen el aclaramiento mucociliar, permitiendo la persistencia del alérgeno en la mucosa y facilitando la

respuesta inmune. Por otra parte, las células epiteliales en contacto con las PED liberan mediadores proinflamatorios, citocinas tales como IL-6, IL-8 o GM-CSF y moléculas de adhesión (ICAM-1); siendo esta respuesta mucho más elevada en asmáticos que en personas no asmáticas, sugiriendo una mayor sensibilidad a las PED en los pacientes asmáticos⁴⁸⁻⁵⁰.

Partículas e hiperreactividad bronquial (HB)

El efecto de las PED no se limita a una mayor respuesta IgE mediada, incremento de citocinas proinflamatorias o alteración del aclaramiento mucociliar, sino que también afecta a la HB en personas asmáticas. Al igual que con otros contaminantes, las PED muestran un retraso entre 1-4 días entre su inhalación y la expresión clínica del efecto; así, en el caso de la HB, a las 24 horas de inhalar 300 μg de partículas (equivalente a las cantidades detectadas en el centro de las ciudades) se obtiene una respuesta significativa, en forma de duplicar la dosis para alcanzar la PC₂₀ de metacolina. El estudio se lleva a cabo en un grupo de catorce pacientes asmáticos alérgicos con asma estable y en tratamiento con corticoides inhalados⁵¹.

ESTUDIOS EPIDEMIOLÓGICOS

La contaminación ambiental ha sido considerada inductora de la sensibilización alérgica y del asma alérgico, después del clásico estudio de Ishizaki et al en 1987, donde refiere que la sensibilización a polen de cedro es más frecuente en personas que viven en la proximidad de las vías con alta densidad de tráfico, en relación a residir en zonas expuestas a igual nivel de polen de cedro, pero con escaso tráfico⁵².

En 1992, poco después de la caída del muro de Berlín, von Mutius⁵³ estudia la incidencia de enfermedades alérgicas y su relación con los diferentes estilos de vida en ambas Alemanias. Sus resultados muestran que la polinosis era más común en Munich (Alemania Occidental) que en Leipzig (Alemania Oriental); y, por el contrario, la bronquitis crónica era más frecuente en Leipzig. Estas diferencias se explican fundamentalmente por el tipo de polución, siendo la emitida por vehículos más frecuente en Munich (NO₂, PED); mientras que, en Leipzig predominaba la procedente del carbón como fuente de energía, tanto doméstica como industrial (partículas, SO₂). Posteriormente, a los 6-7 años de la reunifi-

cación, el mismo grupo relata que la polinosis sube en Leipzig del 2,3% al 5,1%, y la prevalencia de sensibilizaciones IgE mediada asciende igualmente del 19 al 26,7%, acortándose las diferencias entre Este y Oeste, por la "occidentalización" de los primeros, y una mayor exposición a tráfico de vehículos⁵⁴; pues, la capacidad de éstos para liberar contaminantes es muy elevada, baste como ejemplo que llega a emitirse 1 kg de contaminantes por cada cada 100 km⁵⁵.

Sin embargo, no todo es siempre tan claro, como muestran estudios llevados a cabo en Ontario^{56,57} y Vancouver⁵⁸. En la primera ciudad se encuentra relación entre concentraciones diarias de ozono y asistencia urgente por crisis de asma, mientras que en Vancouver tal asociación no se ratifica, siendo SO₂ el contaminante gaseoso implicado. Estas diferencias nos indican que los contaminantes están vinculados al empeoramiento en la evolución del asma, pero su efecto no resulta exclusivo ni independiente. Los polucionantes interaccionan entre ellos, difieren según las ciudades estudiadas⁵⁹⁻⁶¹; y, en algunas ocasiones, es probable que no estemos cuantificando los más relacionados con la clínica. Además, los contaminantes actúan conjuntamente con otros factores que también influyen en la respuesta asmática, como son los aeroalergenos, climáticos⁶², humo de tabaco⁶³, diéticos, o genéticos; por lo que, no resulta extraño que se obtengan distintos resultados en distintos escenarios.

CONCLUSIONES

La polución atmosférica puede actuar en el asma a través de distintos mecanismos:

1. - Efecto irritativo sobre las vías respiratorias.
2. - Efecto tóxico directo por alteración del epitelio respiratorio y, como consecuencia, inflamación en las vías aéreas.
3. - Hiperreactividad inespecífica o alérgeno-específica tras la inflamación de la vías aéreas.
4. - Modificación de la respuesta inmune, actuando como factor adyuvante, incrementando la respuesta IgE frente a los alérgenos inhalados.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Stern AC, Boubel RW, Turner DB, Fox DL. Fundamentals of Air Pollution. 2nd ed. Orlando, FL: Academic Press, 1984.

2. Liou PJ, Zhang J. Air Pollution. En: Swift DL y Foster WM editores: Air Pollutants and the respiratory Tract. Nueva York, Marcel Dekker, 1999; 1-39.

3. Committee on The International Study of Asthma, Allergies in Childhood (ISAAC), Steering Committee. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic, rhinconjunctivitis and atopic eczema. ISAAC. Lancet 1998; 351: 1225-1232.

4. Díaz-Sánchez D. Pollution and the immune response: atopic diseases – are too dirty or too clean? Immunology 2000; 101: 11-18.

5. Garty BZ, Kosman E, Gannor E, Berger V, Garty L, Wietzen T, et al. Emergency room visits of asthmatic children, relation to air pollution, weather, and airborne allergens. Ann Allergy Asthma Immunol 1998; 81: 563-570.

6. Ostro B, Lippsett M, Mann J, Braxton-Owens H, White M. Air pollution and exacerbation of asthma in Los Angeles. Epidemiology 2001; 12: 200-208.

7. Norris G, YungPong S, Koenig J, Larson T, Sheppard L, Stout J. An association between fine particles and asthma Emergency Department visits for children in Seattle. Environmental Health Perspectives 1999; 107: 489-493.

8. Romieu I, Meneses F, Sienra-Monge JL, Huerta J, White MC, Etzel RA. Effects of urban air pollutants on emergency visits for childhood asthma in Mexico City. Am J Epidemiol 1995; 141: 546-553.

9. Ring J, Eberlein-Koenig B, Behrendt H. Environmental pollution and allergy. Annals of Allergy & Clinical Immunology 2001; 87: 2-7.

10. Quackenboss JJ, Kanreck MS, Spengler JD, Letz R. Personal monitoring for nitrogen dioxide exposure: methodological considerations for a community study. Environ Int 1982; 8: 249-258.

11. Media RJW, Florey Cdu V, Morris RW, Goldstein BD, Clask D, John HH. Childhood respiratory illness and the home environment. I relations between nitrogen dioxide, temperature and relative humidity. Int J Epidemiol 1982; 11: 155-163.

12. Splenger JD, Sexton K. Indoor air pollution: a public health perspective. Science 1983; 221: 9-17.

13. Tunnicliffe WS, Burge PS, Ayres JG. Effect of domestic concentrations of nitrogen dioxide on airway response to inhaled allergen in asthmatic patients. Lancet 1994; 344: 1733-1736.

14. Devalia JL, Campbell AM, Sapsford RJ, Rusznak C, Quint D, Godard P, et al. Effect of nitrogen dioxide on synthesis of inflammatory cytokines expressed by human bronchial epithelial cells in vitro. Am J Respir Cell Mol Biol 1993; 9: 271-278.

15. Strand V, Svartengren M, Rak S, Barck C, Bylin G. Repeated exposure to an ambient level of NO₂ enhances asthmatic response to a nonsymptomatic allergen dose. Eur Respir J 1998; 12: 6-12.

16. Devalia JL, Rusznak C, Herdman MJ, Trigg CJ, Tarraf TH, Davies RJ. Effect of nitrogen dioxide and sulphur dioxide on airway response of mild asthmatic patients to allergen inhalation. Lancet 1994; 344: 1668-1670.

17. Parnia S, Brown JL, Frew AJ. The role of pollutants in allergic sensitization and the development of asthma. Allergy 2002; 57: 1111-1117.

18. Tunnicliffe WS, Hilton MF, Harrison RM, Ayres JG. The effect of sulphur dioxide exposure on indice of heart rate variability in normal and asthmatic adults. Eur Respir J 2001; 17: 604-608.

19. Ortega D, Busse, WW. Asthma: Pathogenesis and Treatment. In: Allergy. Kaplan, AP, Eds. Philadelphia, W. B. Saunders Company, 1997; 480-505.

20. Bherendt H, Becker WM. Localization, release and bioavailability of pollen allergens: the influence of environmental factors. Curr Opin Immunol 2001; 13: 709-715.

21. Wardlaw AJ. The role of air pollution in asthma. Clin Exp Allergy

- 1993; 23: 81-96.
22. Molfino NA, Wright SC, Katz, Tarlo S, Silverman F, McClean PA, et al. Effect of low concentrations of ozone inhaled allergen responses in asthmatic subjects. *Lancet* 1991; 338: 199-302.
23. Jörres R, Nowak D, Magnussen H. Effects of ozone exposure on airway responsiveness to inhaled allergens in subjects with allergic asthma or rhinitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 56-64.
24. Folinsbee LJ, Bedi JF, Horvarth SM. Pulmonary function changes after 1 hour continuous heavy exercise in 0,21 ppm ozone. *J Appl Physiol* 1984; 57: 984-988.
25. Hosrtman DH, Ball BA, Brown J, Gerrity T, Folinsbee LJ. Comparison of pulmonary response of asthmatic and nonasthmatic subjects performing light exercise while exposed to a low level of ozone. *Toxicology and Industrial Health* 1995; 11: 369-385.
26. Ball BA, Folinsbee LJ, Peden DB, Kehrl HR. Allergen broncoprovocation of patients with mild allergic asthma after ozone exposure. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98: 563-572.
27. Folinsbee LJ. Human health effects of air pollution. *Environmental Health Perspectives* 1992; 100: 45-56.
28. Neaehaus-Steinmetz U, Uffhausen F, Herz U, Renz H. Priming of allergic immune responses by repeated ozone exposure in mice. *Am Respir Cell Mol Biol* 2000; 23: 228-233.
29. Koening JQ, Covert DS, Hanley QS, Van Belle G, Pierson WE. Prior exposure to ozone potentiates subsequent response to sulfur dioxide in adolescent asthmatic subjects. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: 377-380.
30. Linn WS, Shamoo DA, Anderson KR, Peng RC, Avol EL, Hackney JD. Effects of prolonged repeated exposure to ozone, sulfuric acid, and their combination in healthy and asthmatic volunteers. *Am J Crit Care Med* 1994; 150: 431-440.
31. Kaneko S, Shimada K, Noriuchi H, Endo A, Kodama M, Shinoda M, et al. Nasal allergy and air pollution. *Oto-Rhino-Laryngology Tokio* 1980; 23: 270-279.
32. Brain JD Valberg PA. Deposition of aerosol in the respiratory tract. *Am Rev Respir Dis* 1979; 120: 1325-1373.
33. Chow JC. Measurement methods to determine compliance with ambient air quality standards for suspended particles. *J Air Waste Manag Assoc* 1995; 45: 320-382.
34. Anderson M, Svartengren M, Philipson K, Camner P. Regional human lung deposition studied by repeated investigations. *J Aerosol Sci* 1994; 25: 567-581.
35. Camner P, Perschagen G, Aalborg U, Ljunvist S, Victorin K. Health effects of diesel exhaust emissions (1988) Stockholm, Nordic Council of Ministers.
36. Yoshino S, Sagai M. Enhancement of collagen-induced arthritis in mice by diesel exhaust particles. *J Pharmacol Exp Ther* 1999; 290: 524-529.
37. Schwartz J, Dockery DW, Neas LM. Is daily mortality associated specifically with fine particles? *J Air Waste Manag Assoc* 1996; 46: 927-939.
38. Seaton A, MacNee W, Donaldson K, Godden D. Particulate air pollution and acute health effects. *Lancet* 1995; 345: 176-178.
39. Sydbom A, Blomberg A, Parnia S, Stenfors N, Sandström T, Dahlén SE. Health effects of diesel exhaust emissions. *Eur Respir J* 2001; 17: 733-746.
40. Emberlein J. The effects of air pollution on allergenic pollen. *Eur Respir Rev* 1998; 53: 164-176.
41. Knox RB, Suphioglu C, Taylor P, Desai R, Watson HC, Peng JL, et al. 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.
42. 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.
43. Muranaka M, Suzuki S, Koimuzi K, Takafuji S, Miyamoto T, Ikemori R, et al. Adjuvant activity of diesel-exhaust particulates of the production of IgE antibody in mice. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 77: 616-623.
44. Díaz-Sánchez D. The role of diesel exhaust particles and their associated polyaromatic hydrocarbons in the induction of allergic airway disease. *Allergy* 1997; 52: 52-56.
45. Prescott SL, Macaubas C, Smallacombe T, Holt BJ, Sly PD, Holt PG. Development of allergen-specific T-cell memory in atopic and normal children. *Lancet* 1999; 353: 196-200.
46. Takano H, Yoshikawa T, Ichinose T, Miyabara Y, Imaoka K, Sagai M. Diesel exhaust particles enhance antigen-induced airway inflammation and local cytokine expression in mice. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 36-42.
47. Ichinose T, Takano H, Miyabara Y, Yanagisawa R, Sagai M. Murine strain differences in allergic airway inflammation and immunoglobulin production by a combination of antigen and diesel exhaust particles. *Toxicology* 1997; 122: 183-192.
48. Wolff RK. Effects of airborne pollutants on mucociliary clearance. *Environ Health Perspectives* 1986; 66: 223-237.
49. Devalia JL, Bayram H, Rusznak C, Calderon M, Sapsfordi Abdeliz MA, et al. Mechanisms of pollution-induced airway disease: In vitro studies in the upper and lower airways. *Allergy* 1997; 52: 45-51.
50. Bayram H, Devalia JL, Khair OA, Abdelaziz MM, Sapsford RJ, Sagai M, et al. Comparison of ciliary activity and inflammatory mediator release from bronchial epithelial cells of nonatopic nonasthmatic subjects and atopic asthmatic patients and the effect of diesel exhaust particles in vitro. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102: 771-782.
51. Nordenhall C, Pourazar J, Ledin MC, Levin JO, Sandström T, Ådelroth E. Diesel exhaust enhances airway responsiveness in asthmatic subjects. *Eur Respir J* 2001; 17: 909-915.
52. Ishizaki T, Koimuzi K, Ikemori R, Ishiyama Y, Kushibiki E. Studies of prevalence of Japanese cedar pollinosis among residents in a densely cultivated area. *Ann Allergy* 1987; 58: 265-270.
53. von Mutius E, Fritzsche C, Weiland SK, Roll G, Magnussen H. Prevalence of asthma and allergic disorders among children in united Germany. *BMJ* 1992; 305: 1395-1399.
54. von Mutius E, Weiland SK, Fritzsche C, Duhne H, Keil U. Increasing prevalence of hay fever and atopy among children in Leipzig, East Germany. *Lancet* 1998; 351: 862-866.
55. D'Amato G. Urban air pollution and plant-derived respiratory allergy. *Clin Exp Allergy* 2002; 30: 628-636.
56. Bates DV, Sizto R. Relationship between air pollutant levels and hospital admission in Southern Ontario. *Can J Public Health* 1983; 74: 117-122.
57. Bates DV, Sizto R. Air pollution and hospital admission in Southern Ontario: the acid summer haze effects. *Environ Res* 1987; 43: 317-331.
58. Bates DV, Baker-Anderson M, Sizto R. Asthma attack periodicity: a study of hospital emergency visits in Vancouver. *Environ Res* 1990; 51: 51-70.
59. Segala C, Fauroux B, Just J, Pascual L, Grimfeld A, Neukirch F. Short-term effect of winter air pollution on respiratory health of asthmatic children in Paris. *Eur Respir J* 1998; 11: 677-685.
60. Forsberg B, Stjernberg N, Linné R, Segerstedt B, Wall S. Daily air pollution levels and acute asthma in southern Sweden. *Eur Respir J* 1998; 12: 900-905.
61. Atkinson RW, Anderson HR, Strachan DP, Bland JM, Bremner SA, Ponce de Leon A. Short-term associations between outdoor air pollution and visits to accident and emergency departments in Lon-

don for respiratory complaints. *Eur Respir J* 1999; 13: 257-265.
62. D'Amato G, Liccardi G, D'Amato M, Cazzola M. The role of outdoor air pollution and climatic changes on the rising trends in respiratory allergy. *Respiratory Medicine* 2001; 95: 606-611.

63. Janson C, Chinn S, Jarvis D, Zock JP, Torén K, Burney P. Effect of passive smoking on respiratory symptoms, bronchial responsiveness, lung function, and total serum IgE in the European Community Respiratory Health Survey: a cross sectional study. *Lancet* 2001:

P. Mur Gimeno

Unidad de Alergología.
Hospital Santa Bárbara.
Puertollano.

Asma estacional en dos ciudades con distinto nivel de contaminación

INTRODUCCIÓN

En las últimas décadas se ha objetivado un aumento progresivo en la prevalencia de las enfermedades alérgicas en los países industrializados. Las razones de este incremento se han atribuido a diversos factores: predisposición genética, cambios en los estilos de vida, mejora en el diagnóstico de estas enfermedades, falta de estimulación del sistema inmune en la infancia temprana por infecciones, mejoras en la higiene, cambios dietéticos y también una mayor exposición frente a alérgenos y contaminantes ambientales.

Diversos estudios experimentales en animales y humanos indican que ciertos contaminantes aéreos (NO₂, O₃, partículas finas y ultrafinas y el humo de tabaco, conocidos como contaminación tipo II) pueden incrementar la sensibilidad a los alérgenos, especialmente en atópicos¹.

La alergia al polen es cada vez más frecuente. Entre 8-35% de los adultos europeos tienen IgE frente al polen de gramíneas y su prevalencia es mayor en áreas urbanas que en rurales². Además, se ha comprobado que los contaminantes particulados (mayoritariamente los provenientes de la combustión del diésel) pueden amplificar la respuesta alérgica a través de varios mecanismos: mediante absorción a la superficie del grano o a micropartículas transportadoras de alérgenos del polen para así actuar como potenciales "carriers" e incrementar su depósito en el tracto respiratorio³ o bien de modo directo al estimular la síntesis específica de IgE en individuos predispuestos⁴.

Estas observaciones han sido la base de múltiples estudios epidemiológicos en diferentes localizaciones geográficas que demuestran una asociación entre niveles de partículas y diferentes índices de salud, englobando patologías respiratorias diversas (bronquitis crónica, exacerbaciones de asma, infecciones respiratorias, enfisema...)⁵. Sin embargo no hacen distinción entre la etiología atópica o no atópica de los pacientes asmáticos. La originalidad de nuestro trabajo consiste en seleccionar un grupo homogéneo de pacientes con asma alérgico desencadenado por la sensibilización a pólenes. Este criterio restrictivo de selección nos permitirá realizar comparaciones sin el factor de dispersión creado por las múltiples etiologías del asma.

Los efectos de la contaminación a corto plazo han sido cuantificados mediante ingresos hospitalarios o asistencias a urgencias por asma coincidiendo con picos de contaminación, aunque esto sólo expresa los episodios severos de asma y no descensos transitorios del FEV₁. Hoy en día, el abordaje más específico son los paneles de asmáticos, un tipo de estudio de cohortes donde se realizan múltiples mediciones en el mismo individuo. En ellos se reflejan a diario

los síntomas, la función pulmonar mediante medición de pico-flujo y el consumo de fármacos, relacionándolos después con las variaciones diarias en los niveles de polucio-nantes y contaminantes.

Nuestro estudio se ha realizado en dos ciudades de La Mancha con diferentes niveles de contaminación; ele-vados sobre todo para SO₂ y partículas en Puertollano, núcleo industrial con refinería, petroquímica, fábrica de fertilizantes y dos centrales térmicas, y bajos en Ciudad Real al tratarse de una ciudad predominantemente de ser-vicios.

METODOLOGÍA

La hipótesis de partida para este trabajo fue: "La mayor descompensación del asma bronquial en pacien-tes alérgicos a pólenes de Puertollano (alto nivel de con-taminación) con respecto a los de Ciudad Real (bajo ni-vel de contaminación) podría ser debida al efecto adicional de los contaminantes sobre la respuesta alérgi-ca al polen".

Nos propusimos para ésto una serie de objetivos principales y secundarios:

Objetivos principales

1- Evaluar los factores de riesgo asociados a la des-compensación del asma alérgico a pólenes en los pacientes de Puertollano y Ciudad Real.

2- Comparar los pacientes de Puertollano y Ciudad Real en los siguientes factores:

- Descompensación clínica.
- PEF (Pico espiratorio de flujo).
- Diario de síntomas que incluye medicación.

Objetivos secundarios

1- Establecer la evolución de los niveles de contami-nantes, el PEF, descompensación clínica, diario de sín-tomas, concentración de pólenes para conocer su variabi-lidad a lo largo del estudio en ambas poblaciones.

2- Evaluar la intensidad de la respuesta inflamatoria bronquial, a través de la determinación en suero de la Pro-teína Catiónica del Eosinófilo (ECP) en el periodo de preinclusión, y a las dos semanas del inicio de la poliniza-ción.

3- Valorar la respuesta alérgica "in vitro" mediante determinación de IgE específica a pólenes de *Lolium* y *Olea* antes y después de la estación polínica.

Sujetos de estudio

Diseñamos un estudio prospectivo de cohortes anida-do con un total de 137 pacientes (66 de Puertollano y 71 de Ciudad Real). Sus edades estaban comprendidas entre 14 y 49 años; todos ellos con antecedentes de asma esta-cional persistente leve-moderado al menos durante los dos últimos años, con sensibilización a polen de gramíneas y olivo y residencia en la ciudad correspondiente superior a cinco años.

El trabajo se desarrolló durante 3 años (1999-2001), incluyendo dos estaciones polínicas y se dividió en cuatro etapas con la siguiente distribución:

Etapas 1 (Octubre-Diciembre). Reclutamiento de pa-cientes asmáticos remitidos por Atención Primaria. Estu-dio basal: Realización de pruebas cutáneas, determinación de IgE específica para pólenes de gramíneas (*Lolium*) y olivo (*Olea*) y medición de ECP basal (marcador de infla-mación bronquial) por FEIA con CAP System (Pharmacia, Suecia).

Etapas 2 (Abril): Entrega de CRD (Cuaderno de reco-gida de datos) para anotar síntomas, medición del PFR con Mini-Wright (mañana y noche) y los fármacos proto-colizados que se hubieran requerido.

Etapas 3 (Mayo): Determinación de ECP en el mo-mento de su máxima expresión para evaluar la respuesta eosinófilica en la inflamación bronquial y comparar su in-tensidad en ambos grupos de pacientes.

Etapas 4 (Finales de junio): Recogida del CRD para cuantificar la evolución del PEF, síntomas (escala cuantifi-cada de 0 a 4) y consumo de fármacos en relación con las concentraciones de pólenes y contaminantes. Se analizan nuevamente los niveles de IgE específica para gramíneas y olivo con el fin de compararlos con sus valores previos a la polinización.

Estudio aerobiológico

La concentración de pólenes se realizó diariamente mediante un colector volumétrico tipo Buckard situado en el Hospital del Carmen de Ciudad Real. Dado que Ciudad Real y Puertollano distan menos de 30 Km, y la vegeta-ción es similar en ambos entornos, los pólenes recolecta-dos en Ciudad Real son también válidos para la zona de Puertollano.

Medición de contaminantes

Los datos sobre contaminantes (SO₂, NO₂, PM-10 y Ozono) han sido facilitados por la Dirección General de Calidad Ambiental (Consejería de Agricultura y Medio

Ambiente) a través de la Red de Vigilancia Ambiental de Puertollano y de la Unidad Móvil instalada en Ciudad Real durante las dos temporadas polínicas del estudio.

Descompensación clínica

Atendiendo a las variaciones en los síntomas, valores de PFE y consumo de medicación, se ha graduado la severidad del asma en cuatro niveles que se detallan a continuación:

Grupo 1: No cambios en los síntomas ni en la medicación.

Grupo 2: Síntomas de asma pero sin aumento en el uso de medicación. (Se controlan con corticoides inhalados a dosis bajas y β -adrenérgicos de acción corta a demanda 3-4 veces/semana; el PEF se mantiene entre 60-80% del teórico con variabilidad diaria menor del 30%).

Grupo 3: Síntomas de asma y necesidad de utilizar corticoides inhalados a dosis altas y β -adrenérgicos de acción prolongada. El PEF se mantiene por encima del 60% del teórico con una variabilidad diaria del PEF menor del 30%.

Grupo 4: Síntomas de asma y necesidad de utilizar corticoides inhalados a dosis altas y β -adrenérgicos de acción prolongada. El PEF desciende por debajo del 60% del teórico con una variabilidad diaria del PEF mayor del 30%.

Se considera descompensación clínica cuando los pacientes deben ser adscritos a los grupos 3 ó 4.

RESULTADOS

La tabla I resume la estadística descriptiva de los datos demográficos y clínicos incluidos en el trabajo. La

descriptiva de los valores de contaminantes en ambas ciudades en los dos años del estudio por separado y de modo conjunto se expresan en la tabla II, siendo las diferencias entre ambas ciudades significativas ($p < 0,05$).

Mediante regresión logística univariante, se estudió la relación entre descompensación clínica y el lugar de residencia, edad, sexo, tiempo de residencia, si el paciente era fumador, tiempo de evolución del asma, test positivos para gramíneas y olivo, niveles de IgE específica para *Lolium* y *Olea* y niveles de ECP, niveles de contaminantes, si el paciente había recibido inmunoterapia específica, años de inmunoterapia, así como el intervalo desde la última dosis de ésta. La descompensación no mostró relación estadísticamente significativa con el lugar de residencia ($p = 0,130$), (objetivo fundamental de nuestro estudio).

Además, variables con una $p < 0,15$ en el análisis univariante más el lugar de residencia fueron introducidas en un modelo multivariante. De nuevo, la descompensación clínica no mostró relación estadísticamente significativa con el lugar de residencia. Sin embargo sí que se observó una mayor tendencia a la descompensación entre los pacientes de Puertollano 24,2% ($n = 16$) frente a los de Ciudad Real 14,1% ($n = 10$).

Cuando se analiza la relación entre evolución clínica (síntomas y medicación requerida) con los pólenes y contaminantes, se obtienen diferencias entre Ciudad Real y Puertollano, pero sin alcanzar significación estadística. Así en Ciudad Real se obtiene una $r^2 = 0,37$ para pólenes de gramíneas y olivo y $r^2 = 0,14$ para ozono y en Puertollano $r^2 = 0,25$ para pólenes y $r^2 = 0,20$ para ozono.

Se estudiaron las IgE específicas para pólenes de *Lolium* y *Olea* y la ECP mediante estadística no paramétrica

Tabla I. Factores demográficos y clínicos incluidos en el trabajo

	Ambas ciudades	Puertollano	C. Real
Edad media \pm SD (años)	29,5 \pm 9,87	29,5 \pm 9,95	28 \pm 9,85
Varones n (%)	70 (51,1%)	26 (39,3%)	44 (62%)
Tiempo de residencia \pm SD (años)	25,4 \pm 10,50	27,5 \pm 9,91	22,5 \pm 10,7
Nº cigarrillos/día \pm SD	1,8 \pm 4,58	0 \pm 3,51	0 \pm 5,37
Evolución asma \pm SD (años)	9,5 \pm 5,01	9 \pm 4,49	10 \pm 5,47
Alérgicos a un polen n (%)	13 (9,6%)	7 (10,6%)	6 (8,6%)
Alérgicos a varios pólenes n (%)	123 (90,4%)	59 (89%)	64 (91,4%)
Alérgicos a gramíneas n (%)	93 (67,9%)	61 (92,4%)	32 (45,1%)
Alérgicos a olivo n (%)	98 (72,56%)	65 (98,5%)	33 (46,5%)
Variación IgE <i>Lolium</i> \pm SD (KU/l)	12 \pm 18,47	3 \pm 20,73	8,4 \pm 16,34
Variación IgE <i>Olea</i> \pm SD (KU/l)	5,2 \pm 14,6	1,9 \pm 17,65	2,3 \pm 11,5
Variación ECP \pm SD (μ g/l)	10,8 \pm 15,8	10 \pm 20,43	7 \pm 10,05
Años de inmunoterapia \pm SD (años)	3,4 \pm 2,9	3 \pm 3,45	5 \pm 1,78

Tabla II. Valores medios de los valores máximos horarios para SO₂, O₃, PM10 y SO₂ (Unidades: µg/m³) recogidos en ambas ciudades en los años 2000, 2001 y ambos años conjuntamente.

	Año 2000		Año 2001		Ambos años	
	Puertollano	C. Real	Puertollano	C. Real	Puertollano	C. Real
NO ₂	60,13± 27,58	33,55± 11,99	50,64± 26,62	31,94±12,45	55,38± 27,38	32,74± 12,18
O ₃	90,53± 35,69	120,89± 7,79	131,34± 43,93	137,74± 23,43	108,78± 44,33	129,32± 22,36
PM10	114,65± 65,64	79,06± 55,49	84,49± 44,87	84,21± 41,18	99,41± 57,83	81,64± 48,67
SO ₂	69,5± 87,8	6,64± 2,44	115,53±215,31	5,43± 4,14	90,08±158,65	6,03± 3,41

(test de Wilcoxon) al no presentar una distribución normal. La media de IgE específica para *Lolium* aumentó desde 43,04 al inicio del estudio hasta 55,25 al finalizar éste. Igualmente, la IgE específica para *Olea* aumento desde 19,19 hasta 24,32 y la media de ECP aumentó desde 18,87 hasta 29,55. Todos estos aumentos fueron estadísticamente significativos ($p=0,001$). Cuando repetimos el estudio por separado en los años 2000 y 2001 y estudiando cada ciudad independientemente, se comprobó que el aumento fue estadísticamente significativo en medias de IgE específica y de ECP ($p=0,001$). Sin embargo las diferencias (t de Student) al inicio y al final del estudio de los valores de IgE específica y ECP entre los pacientes de Ciudad Real y Puertollano, no mostraron diferencias significativas entre ambos grupos.

Para comprobar si la sintomatología seguía un decaje con los picos de pólenes, se realizaron diversos modelos de regresión lineal:

Día 0: $R=0,470$; Día +1: $R=0,471$; Día +2: $R=0,405$; Día +5: $R=0,332$; Día +7: $R=0,332$; Día +10 $R=0,235$. Es decir, los síntomas de los pacientes se correlacionan más estrechamente con los picos de pólenes de ese mismo día y/o el anterior.

Se estudió mediante el test de Kaplan-Meier, si el lugar de residencia se relacionaba con el tiempo en que tardaban los pacientes en descompensarse y aunque la relación no fue estadísticamente significativa (Long-Rank) $p=0,15$, sí se observó una mayor rapidez para descompensarse en los pacientes de Puertollano.

DISCUSIÓN

Nuestro estudio ha pretendido valorar la implicación de los contaminantes ambientales en la respuesta de pacientes asmáticos alérgicos a pólenes de Puertollano y Ciudad Real. Partimos de dos ciudades con una vegetación y clima continental que determinan una similar exposición alérgica a pólenes y unas características so-

cioeconómicas, higiénicas, culturales y genéticas que no difieren en ambas poblaciones. Esto constituye un buen modelo para analizar el mayor rasgo diferencial, la relación de contaminantes ambientales con la evolución del asma estacional en dos grupos homogéneos de pacientes.

El hecho de que la polinización de gramíneas y olivo en la provincia de Ciudad Real tiene lugar en mayo y mitad de junio nos permitía acotar el periodo de estudio de los pacientes y contaminantes. Con esto se conseguía mejorar la cumplimentación del diario de síntomas con medición de pico-flujo por los pacientes, el seguimiento del clínico se podía programar antes-durante-después de la polinización y las mediciones de polucionantes y contaminantes, complejas y costosas, se delimitaban en el tiempo.

El criterio para considerar un paciente descompensado fue analizado teniendo en cuenta varios criterios (Bousquet modificado⁶): la apreciación de los síntomas por el paciente (sometido a subjetividad), los valores de pico-flujo matutino y nocturno recogidos por el paciente y el consumo de medicación que los enfermos aumentaban o disminuían de modo preestablecido según niveles máximos o variaciones del pico-flujo diario. Cada episodio de descompensación requería ser valorado por un médico del estudio. Con estas premisas, la descompensación afectó al 24% del grupo asmático de Puertollano y al 14% del grupo de Ciudad Real. Sin embargo estas diferencias no eran significativas por lo que cuando en nuestro modelo analizamos la evolución del asma, residir en Puertollano supone un riesgo leve y no significativo con respecto a vivir en Ciudad Real.

Asimismo, cuando se relacionan los distintos contaminantes y la evolución de los pacientes en ambas ciudades, no se encuentran diferencias significativas ($r^2=0,20$ en Puertollano y $r^2=0,14$ en Ciudad Real). La contribución mayor viene dada por el ozono, sobre todo en Puertollano, lo que ratifica estudios previos (experimentales y epidemiológicos) que demuestran su vinculación con el

incremento de la respuesta alérgica en asmáticos⁷. Con el resto de contaminantes, incluso con SO₂, que presenta algunos picos elevados en Puertollano en los dos años del estudio, no se observan diferencias significativas. No es de extrañar ésto, pues el SO₂ actúa más como un componente irritativo de las vías aéreas que como amplificador de la respuesta alérgica, tal y como han demostrado estudios epidemiológicos previos llevados a cabo en Alemania del Este y del Oeste antes y después de la reunificación⁸.

Quizás sorprenda más que los niveles de partículas (PM10), más elevados en Puertollano, no contribuyan especialmente en la descompensación de pacientes, a pesar del atribuido papel potenciador de la respuesta alérgica. Puede que otros componentes de la contaminación particulada como las partículas diésel o compuestos orgánicos volátiles como los hidrocarburos aromáticos, que no han podido ser analizados por dificultades técnicas, pudieran arrojar un peso específico mayor en la descompensación del asma IgE-mediado.

Diversos estudios en USA y Canadá han resaltado el papel del O₃ y las partículas como contaminantes asociados con asistencias a urgencias o ingresos respiratorios debidos a procesos respiratorios y asma⁹. Tres resúmenes de resultados del proyecto APHEA (*Air Pollution on Health, European Approach*) han evaluado la relación entre diversos contaminantes y los ingresos hospitalarios respiratorios totales en cinco ciudades¹⁰, los ingresos por EPOC en seis ciudades¹¹ y las asistencias a urgencias por asma en cuatro ciudades¹². El hallazgo más consistente para procesos respiratorios y EPOC es la asociación con O₃. La relación con partículas era considerablemente menor que en los trabajos Norteamericanos, mientras que el NO₂ se asociaba con EPOC pero no con los procesos respiratorios globalmente considerados. Los resultados para el asma fueron más controvertidos y menos consistentes, pues se encontró asociación positiva con SO₂ y NO₂ pero no en todos los grupos de edades y ciudades.

En conclusión, de nuestro modelo se desprende que los pólenes (gramíneas y olivo) mantienen una estrecha relación con los síntomas, medicación y función pulmonar de nuestros asmáticos de Puertollano y Ciudad Real, siendo ésta mayor que con los contaminantes (sobre todo ozono). El hecho de que esta relación no sea significativamente estadística hace pensar en otros factores, no incluidos en el modelo, que influyan en esta variabilidad.

Este proyecto ha sido financiado con una beca del Programa de Promoción de la Investigación en Biomedicina y Ciencias de la Salud del Ministerio de Sanidad y Consumo para proyectos de Investigación del Fondo de Investigación Sanitaria (FIS), expediente: 00/0655 y el Instituto de Ciencias de la Salud de Castilla-La Mancha, expediente: 00/0037. En este proyecto han participado: Feo F, Mur P, Martínez C, Suárez L, Galindo PA, Gómez E, Borja J, Calleja M, Martínez P, Caro I, Romero M, Arenas J, Camacho D, Angor F, Frau C, Melero R, Ballesteros J.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ring J, Koenig B, Behrendt H. Environmental pollution and allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001; 87 (Suppl): 2-6.
2. D'Amato. Urban air pollution and plant-derived respiratory allergy. *Review. Clin Experimental Allergy* 2000; 30: 628-636.
3. Behrendt H, Becker WM. Localization, release and bioavailability of pollen allergens: the influence of environmental factors. *Curr Opin Immunol* 2001; 13: 709-715.
4. 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.
5. Schwartz J. Air pollution and daily mortality. A review and meta analysis. *Environ Res* 1994; 64: 36-52.
6. Bousquet J, Hejjaoui A, Clauzel AM, Guerin B, Dhivert H, Skassa-Brociek W, et al. Specific immunotherapy with a standardized *Dermaphagooides pteronyssinus* extract. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 82:971-7.
7. Jalaludin BB, Chey T, O'Toole BI, Smith WT, Lapon AG, Leeder SR. Acute effects of low levels of ambient ozone on peak expiratory flow rate in a cohort of Australian children. *Int J Epidemiol* 2000; 29: 549-557.
8. Von Mutius E, Martínez FD, Fritzsche C, Nicolai T, Roell G, Thiemann HH. Differences in the prevalence of asthma and atopic sensitization between East and West Germany. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 358-364.
9. Fusco D, Forastiere F, Michelozzi P, Spadea T, Ostro B, Arca M, et al. Air pollution and hospital admissions for respiratory conditions in Rome, Italy. *Eur Respir J* 2001; 17: 1143-1150.
10. Spix C, Anderson HR, Schwartz J, Vigotti MA, Letertre A, Vonk JM, et al. Short-term effects of air pollution on hospital admissions of respiratory diseases in Europe: a quantitative summary of APHEA study results. *Arch Environ Health* 1998; 53: 54-64.
11. Anderson HR, Spix C, Medina S, Schoulen JP, Castellsague J, Rossi G, et al. Air pollution and daily admissions for chronic obstructive pulmonary disease in 6 European cities: results from the APHEA project. *Eur Respir J* 1997; 10: 1064-1071.
12. Sunyer J, Spix C, Quénel P, Ponce-de-Leon A, Ponka A, Barumandzaden T, et al. Urban air pollution and emergency admissions for asthma in four European cities: the APHEA project. *Thorax* 1997; 52: 760-765.

A. Armentia

Hospital Universitario Río
Hortega. Valladolid.

Contenido alérgico de las gramíneas y polución

Las enfermedades respiratorias alérgicas afectan a unos 80 millones de europeos, cantidad que sigue en aumento en las sociedades industriales en las que uno de cada 4 niños es alérgico^{1,2}. La alergia a polen en concreto afecta a más de 15% de la población y este porcentaje aumenta al 30% en la población juvenil.

Actualmente se admite que la patogénesis de los procesos alérgicos depende de la interacción entre el tiempo y la intensidad de exposición al alérgeno y de la presencia de factores de riesgo en personas genéticamente predispuestas. Sin embargo, muchos estudios en poblaciones pertenecientes al mismo grupo étnico pero que viven en diferentes condiciones han demostrado que la prevalencia de enfermedades alérgicas es mayor en los habitantes en países industrializados que en los que viven en áreas rurales o países subdesarrollados¹⁻¹⁷.

La alergia al polen es una enfermedad muy prevalente, y más en zonas urbanas que en rurales, a pesar de el hecho que las zonas verdes en las ciudades han ido disminuyendo progresivamente. Este hecho se ha relacionado con la polución, caracterizada por elevados niveles de dióxido de nitrógeno, ozono y otras partículas contaminantes que probablemente incrementaría la reactividad bronquial a aeroalérgenos⁵. Sin embargo, en países como China y Europa del este, con elevadas concentraciones de estos polucionantes, la prevalencia de asma es baja y en otras áreas con bajo grado de polución como Nueva Zelanda, la prevalencia de asma es muy elevada, por lo que no habría que descartar otras causas. En estudios experimentales se ha observado que la exposición a *Plheum pratense* a concentraciones elevadas de SO₂ se asocia a una reducción del alérgeno mayor Phl p5 lo que no ocurre en presencia de NO₂. Esto podría explicar la menor prevalencia de polinosis en niños de zonas con alta polución de SO₂ comparadas con otras zonas menos contaminadas por esta sustancia.

Estudios previos han demostrado que los alérgenos del polen pueden interaccionar con componentes de la polución. Bien por adhesión a la superficie o por medio de partículas paucimicrónicas, los polucionantes atmosféricos pueden actuar como adyuvantes y aumentar la respuesta alérgica al polen⁵. También se ha visto que las partículas diesel pueden estimular la síntesis de IgE pues inducen en los pólenes las mismas modificaciones que se observan durante la polinización. También son capaces de absorber y transportar aeroalérgenos, facilitando la sensibilización alérgica en pacientes predispuestos y el consiguiente desarrollo de enfermedades respiratorias alérgicas. Por otra parte la liberación de sustancias proinflamatorias es significativamente mayor con pólenes que han sido recolectados en los márgenes de las carreteras con mucho tráfico, lo que indicaría que el grano de polen no sería sólo un receptáculo que transporta los alérgenos polínicos sino que además podría contribuir per sé a la activación de la mucosa respiratoria y esta activación de la mucosa sería capaz a su vez de elevar su alergenidad.

A pesar de todo lo expuesto, los hallazgos del estudio internacional de Asma y Alergia en niños (ISAAC)¹, los Cuestionarios de la Comunidad Euro-

Tabla I. Riesgo relativo e índices de confianza en la sensibilización a pólenes en función de la altura de la vivienda.

Sensibilización Al polen	Riesgo relativo Bajo-1º piso	Riesgo relativo Bajo-4º piso	Riesgo relativo Bajo-8º piso	P
Gramíneas: <i>lolium, cynodon, dactylis, festuca, fleum, poa</i>	13.65 CI 95%: 11.56-16.11	14.7 CI 95%: 12.45-17.37	16.89 CI 95%: 13.84-20.63	<0.00001
Arboles: <i>Platanus, populus, olmus, olea, salix, fraxinus, quercus</i>	17.37 CI 95%: 11.15-27.06	16.83 CI 95%: 10.72-26.42	24.37 CI 95%: 14.25-41.66	<0.00001
Arbustos: <i>Artemisia, chenopodium, parietaria, plantago</i>	11.58 CI 95%: 7.3-18.36	11.50 CI 95%: 7.18-18.42	13.44 CI 95%: 7.17-25.21	< 0,00001

pea de salud respiratoria⁶ y el estudio PEACE¹⁴, no parecen evidenciar un papel importante de la polución en los patrones internacionales de prevalencia de asma. Estos estudios dan mayor énfasis en un posible papel de factores relacionados con la higiene y condiciones sanitarias y otros fenómenos inmunológicos aún no del todo conocidos relacionados con el periodo perinatal¹³⁻¹⁷.

¿POR QUÉ LA ALERGIA AL POLEN ES MÁS PREVALENTE EN LAS CIUDADES QUE EN EL CAMPO?

La alergia al polen de gramíneas es muy frecuente y recientes estudios indican que el 35% de jóvenes de muchos países tiene anticuerpos específicos a estos pólenes, pero sobre todo los pacientes que residen en medios urbanos^{6, 7}.

Los pólenes anemófilos son la primera causa de rinitis y asma alérgico en nuestra región. Datos obtenidos de nuestra base de datos (16.381 pacientes) indican que los pólenes de gramíneas son la causa más frecuente de asma en Valladolid: 33% (1.558 pacientes). Estos pólenes afectan más a habitantes de medio urbano 77% que del rural: 22,4%, a pesar de ser tan importante el cultivo de gramíneas en nuestra zona rural⁷. No hay considerables diferencias étnicas, genéticas ni higiénico-sanitarias entre los pacientes del medio rural y urbano de Valladolid. Esto nos hizo preguntarnos si el problema no estaría localizado en factores biológicos intrínsecos del propio polen según el lugar donde se desarrolle la planta, más que en la población atópica afectada. Para demostrar esta hipótesis estudiamos la alergenicidad del polen de gramínea más frecuente en nuestra área: *Lolium perenne* o *ballico*. El objetivo de nuestro estudio fue el tratar de constatar una posible diferencia en la alergenicidad de diferentes muestras de polen de *Lolium perenne* recolectado en zonas ur-

banas y rurales de Valladolid, y durante dos periodos de polinización.

Las espigas de *Lolium perenne* fueron recogidas durante el pico máximo de polinización en nuestra área (Mayo 1999). Las espigas eran sacudidas en una bolsa hermética y posteriormente se procedía a su cribado, tras lo cual el polen obtenido era pesado y refrigerado. Este proceso se repitió en la siguiente estación polínica, en Mayo 2000. Para la recolección seleccionamos 10 zonas con alto nivel de contaminación de Valladolid, y 10 zonas del medio rural alejadas de carreteras, fábricas y otras fuentes de polución. Las áreas de recolección se marcaban en un mapa para repetir la recogida en las mismas zonas. Las muestras (400 mg de polen) fueron marcadas con las letras A y B para 1999 y A' y B' para el año 2000. Estas muestras fueron analizadas para excluir la presencia de otras especies de pólenes diferentes al *Lolium* y se descartó contaminación micótica por cultivos específicos.

Después de la extracción del polen, la actividad biológica "in vivo" del *Lolium perenne* fue medida en Unidades Biológicas, mediante la realización de prick en duplicado y de una forma doble ciego para las diferentes muestras en 40 pacientes, de edad media de 20 años y 20 pertenecientes al medio rural y 20 al urbano, y con un RAST clase 4 a *Lolium*. Las pápulas obtenidas fueron medidas con planimetría.

La concentración proteica de los extractos fue medida por Lowry tras precipitación con ácido fosfotúngstico.

La actividad biológica se determinó por comparación de las curvas de inhibición obtenidas con la curva de referencia, calibrada en UB/ml y según técnicas previamente descritas⁸⁻¹¹.

En el SDS PAGE las proteínas alergénicas de los 4 extractos de pólenes, el extracto de referencia y los marcadores de PM se separaron con tricina bajo condiciones reductoras.

El contenido de alérgeno mayor Lol p5 se determinó por ELISA basado el anticuerpos monoclonales específicos¹².

Aunque durante las pasadas décadas se han identificado y caracterizado diferentes alérgenos en el *Lolium* los alérgenos Lol p1 y Lol p5 se consideran los principales y son detectados por el 90% de los pacientes alérgicos a este polen¹⁸. El Lol p1, de 35 kDa, localizado en el citosol, pertenece a las beta-expansinas, con actividad papain-like e interviene en el crecimiento celular de la planta e invasión por el tubo polínico. El Lol p 4, una glicoproteína de 33 kDa análoga a los inhibidores de la Tripsina y el Lol p 11 de 18 kDa, glicoproteína que comparte un 32% de homología con el inhibidor de la tripsina de la soja y un 44% de homología con el alérgeno mayor de la *olea* Ole 1, son proteínas importantes. Sin embargo, nos interesaba más el estudio del Lol p5, de 33 kDa, localizado en los gránulos de almidón del polen, por estar posiblemente relacionado con la defensa del mismo como su homólogo en *Phleum*, Phl p5b, que es una RNAsa¹⁹. Hasta más de mil gránulos de almidón cargados con Lol p5, se degradan en condiciones adecuadas por lo que constituyen una amplificación masiva de la señal alergénica y son posiblemente las partículas que desencadenan el asma por este polen²⁰.

Los resultados obtenidos fueron los siguientes:

No se observaron diferencias microscópicas entre las diferentes muestras de pólenes, sin embargo se observó un mayor crecimiento de la planta rural en el año 2000.

En los dos años estudiados, las muestras A (polen urbano) tenían aproximadamente el doble de contenido proteico que las B, como puede ser demostrado por Lowry directo y Lowry-PTA. Se observó una diferencia significativa en la reactividad cutánea obtenida con los diferentes extractos, con una mayor respuesta con el polen del área urbana de los dos años estudiados.

En el SDS-PAGE se observó que durante el año 1999 las dos muestras de polen tenían un comportamiento similar, sin embargo el análisis del año 2000 demostraba que el extracto rural B' tenía un perfil pobre comparado con el urbano A' y el extracto de referencia, que fue más evidente en el caso de PM menores de 40 Kda. Hay que tener en cuenta que los alérgenos mayores de *Lolium* (Lol p 1 y Lol p 5 tienen pesos moleculares entre 30 y 35 Kda).

Desde el punto de vista de la actividad biológica, las diferencias observadas en el año 1999 no fueron tan importantes como en el año 2000, aunque el polen A era un 15% más activo que el B. En contraste, en las muestras del año 2000 se demostró que el polen urbano A' era considerablemente más activo que el rural B'.

El contenido de Lol p5 era concordante con la actividad biológica. Su concentración era mayor en el área urbana.

En el estudio estadístico realizado para comparar la relación entre parámetros *in vivo* e *in vitro*, se demostró importante relación entre la concentración proteica de cada extracto y las áreas obtenidas en el *prick test* así como entre la concentración proteica y las UB/mg de polen en los test *in vitro*.

Una posible hipótesis que explicara estos resultados podría ser que las gramíneas de las áreas rurales reciben menos daños que las mismas especies en las zonas urbanas, donde el césped está sometido a un ambiente polucionado, siegas repetidas que hacen que muy pocas espigas florezcan y pesticidas aplicados por los ayuntamientos. El continuo daño sobre las plantas puede causar una sobreexpresión de proteínas de estrés en el polen. Diferentes familias de proteínas de defensa de las plantas (quitinasas de clase I, LTPs, taumatinas e inhibidores de alfa-amilasas) han sido recientemente identificadas y se sabe que se expresan en condiciones de daño de la planta^{18,23}. Ya que parece que estas proteínas son alérgenos principales, parece razonable sugerir que el mismo polen puede ser más alergénico en zonas contaminadas que en rurales. Esta hipótesis estaría en relación con los interesantes hallazgos de estudios recientemente publicados por Amato, Thomas²⁴, Grobe²⁵ y Masuch²⁶. Un incremento del Lol p5 en el caso del *Lolium* indica la posibilidad de un estímulo de síntesis proteica de alérgenos principales del polen urbano frente al rural. Sin embargo, la demostración de que la polución es capaz de estimular proteínas de defensa de los pólenes precisa investigar la inducción de estas proteínas a nivel molecular (RNAm)²⁵. A este nivel, los alérgenos 1 y 5 ha sido ya clonados y diferentes estudios indican que el diagnóstico y tratamiento de la reacción alérgica podría realizarse con un panel limitado de alérgenos recombinantes^{19, 20}.

Nuestro estudio ha demostrado una mayor alergenicidad *in vivo*, medido por las áreas de los *prick*, de la misma especie de polen recogida en dos lugares diferentes. Los estudios *in vitro* apoyan estos hallazgos. Un menor contenido proteico, alergenicidad (determinada por RAST inhibición) y contenido el Lol p5 por gramo de polen se detectó en los pólenes rurales comparados con los urbanos. Sin embargo, el efecto fue más evidente en las muestras del año 2000 que en las del 1999. Estas diferencias también podrían ser explicadas por las condiciones climáticas de esos dos años: El año 2000 fue más lluvioso y con una temperatura más templada, y también tuvo la mayor concentración polínica (200

g/m cúbico). Otra posible explicación es que las gramíneas urbanas sufrieron algún daño en el año 2000 que no afectara a las gramíneas rurales. El único dato que tenemos a este respecto fue la campaña de fumigación del plátano de sombra urbano con antifúngicos durante el año 2000 para combatir una epidemia de grafiosis.

En el estudio del incremento de la prevalencia de asma inducido por pólenes en la población urbana, varios factores de confusión e interacción fueron tenidos en cuenta (polucionantes domésticos, sexo, cosensibilización a otros alérgenos, dieta), pero el origen de nuestros pacientes parecía actuar como una variable independiente. No queda claro si un estilo rural protege contra la alergia o si los polucionantes son factores de riesgo para el desarrollo del asma. De hecho, los niveles de polución según los datos del ayuntamiento de Valladolid fueron similares en los dos años.

Aunque es posible que la polución juegue un papel en el incremento de la prevalencia de las enfermedades respiratorias alérgicas, otras causas no deben ser subestimadas. Sugerimos que la mayor prevalencia de polinosis en las ciudades puede ser debida a diferencias en su alergenidad con respecto al rural. Si esto fuera así el paciente polínico que viva en la ciudad no tendría que evitar salidas al campo por temor a una mayor gravedad de los síntomas alérgicos. Por otra parte habría que tener en cuenta esta diferente alergenidad en la preparación de extractos útiles para diagnóstico e inmunoterapia.

Otro hecho de interés es que los pólenes de gramíneas se encuentran a diferentes concentraciones según la altura que consideremos desde el nivel del suelo, como hemos podido constatar en recientes estudios aerobiológicos realizados en colaboración con el Ayuntamiento de Valladolid, en los cuales colocamos captadores a diferentes alturas. Esto nos hizo considerar otra cuestión:

¿INFLUYE LA ALTURA DE LA VIVIENDA EN LA SENSIBILIZACIÓN A PÓLENES?

En el medio urbano, las viviendas tienen habitualmente más altura que en el rural. Es conocido que los pólenes suelen volar a niveles más altos de la atmósfera, sobre la capa de contaminación en las ciudades^{28, 29}. El fin de nuestro estudio fue objetivar una posible influencia del nivel de la vivienda de nuestros pacientes como factor de riesgo de polinosis.

Se estudió a partir de una base de datos de 17.171 pacientes de Valladolid y alrededores (población mesetaria),

las diferentes prevalencias de sensibilización (medida por positividad de la prueba cutánea e IgE específica a diferentes pólenes) en función de la altura de la vivienda de nuestros pacientes de Valladolid y provincia.

Se estudió la sensibilidad a pólenes de gramíneas (*Lolium*, *cynodon*, *dactylis*, *festuca*, *flheum*, *poa*), árboles (*platanus*, *pópulus*, *olmus*, *fraxinus*, *olea*, *quercus*, *robinia*) y arbustos (*artemisia*, *chenopodium*, *parietaria*, *plantago*) en función de que el paciente viva en un piso alto (8ª), planta baja, primero o intermedio (4º). Los porcentajes de sensibilización se compararon estadísticamente (comparación de proporciones por Chi cuadrado de Pearson) y se realizó regresión lineal (Chi cuadrado para valorar tendencia lineal).

Como resultados obtuvimos que los pólenes de gramíneas eran el agente etiológico más sensibilizante en nuestra provincia y afectaron de forma preferente a los habitantes urbanos que viven en pisos altos: $p < 0,00001$, IC 95% 11,8-16,4, Riesgo relativo: 13,96. Se observó una diferencia significativa ($p < 0,00001$) entre los pacientes afectados de polinosis que viven en plantas bajas y los pisos altos (4ª, 8ª). La prueba de chi cuadrado en regresión lineal con un grado de libertad indicó una tendencia claramente lineal de este mayor riesgo: 1.873 ($p < 0,001$), lo que sugeriría que a medida que los pacientes viven en un sitio más alto aumentaría el riesgo de que sufrieran clínica alérgica por sensibilización a pólenes de gramíneas.

Dado que es más frecuente la sensibilización a pólenes en personas que viven en pisos altos, otra medida de prevención primaria de polinosis sería el indicar a las familias atópicas la conveniencia de vivir en zonas rurales y en pisos bajos.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo está realizado gracias al interés y colaboración de pensionistas de la Residencia de la tercera edad del Villar de Laguna de Duero, Valladolid. En él han participado ALK Abelló y los miembros de la Sección de Alergia del Hospital Río Hortega.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. The international study of asthma and allergies in Childhood (ISAAC) steering committee. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma. Allergic rhinoconjunctivitis and atopic eczema ISAAC. *Lancet* 1998; 351: 1255-1232.

2. Howart PH. Is allergy increasing?-early-life influences. *Clinical and experimental allergy* 1998; Supp 6: 2-7.
3. Editorial. Grass pollen: trend and predictions. *Clinical and Experimental Allergy* 1999; 29: 735-738.
4. Bråbäck L, Kälvesten L. Urban living as a risk factor for atopic sensitisation in Swedish schoolchildren. *Pediatric Allergy Immunol* 1991; 2: 14-19.
5. D'Amato G. Urban pollution and plant-derived respiratory allergy. *Clinical and Experimental Allergy* 2000; 30: 628-636.
6. Burney P, Malmberg E, Chinn S, Jarvis D, Lucynska C, Lai E. The distribution of total and specific serum IgE in the European Community Respiratory Health Survey. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 314-322.
7. Armentia A, Bañuelos C, Arranz ML, Del Villar V, Martín Santos JM, Martín Gil FJ, et al. Early introduction of cereals into children's diet as a risk-factor of grass-pollen asthma. *Clinical and Experimental Allergy* 2001; 31: 1250-1255.
8. Armentia A, Blanco Quirós A, Martín JM et al. Rush immunotherapy with a standardised Bermuda grass pollen extract. *Ann Allergy* 1989; 63: 127-135.
9. Ceska M, Eriksson R, Varga JM. Radioimmunosorbent assay of allergens. *J Allergy Clin Immunol* 1972; 49: 1-9.
10. Sánchez Madrid F, Morago G, Corbi AL, Carreira J. Monoclonal antibodies to three different epitopes on human IgE: their use for determination of allergenic specific IgE. *J Immunol Methods* 1984; 73: 367-378.
11. Schägger H, Van Jagow G. Tricine-SDS-polyacrylamide gel electrophoresis for the separation of proteins in the range from 1 to 100 kDa. *Anal Biochem* 1987; 166: 368-379.
12. Ramirez J, Obispo TM, Duffort O, Carpizo JA, Chamorro MJ, Barber D, et al. Group 5 determination in *Pooideae* grass pollen extracts by monoclonal antibody-based ELISA. Correlation with biologic activity. *Allergy* 1997; 52: 806-813.
13. Ashore I, Boner A, Chatelaine A, Custovic A, Dagli E, Haus M, et al. Prevention of allergy and asthma: interim report. *Allergy* 2000; 55: 1069-1088.
14. Viegi G. Air pollution, epidemiology and the European Respiratory Society. The PEACE Project. *Eur Respir Dis* 1998; 8: 1-3.
15. American Thoracic Society. Health effects of outdoor air pollution. *Am Respir Crit Care Med* 1996; 153: 3-50.
16. American Thoracic Society. Health effects of outdoor air pollution. Part II. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 477-498.
17. Nilsson L, Castor O, Löfman O, Magnusson A, Kjellman NIM. Allergic disease in teenagers in relation to urban residence at various stages of childhood. *Allergy* 1999; 54: 716-721.
18. Van Ree R, Joffman DR, Willwn VD, Brodard V, Mahieu K, Koeleman CAM, et al. Lol p XI, a new major grass pollen allergen, is a member of a family of Soybean trypsin inhibitor-related proteins. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 95: 970-978.
18. Díaz Perales A, Colada C, Blanco C, Sánchez Monge R et al. Class I chitinases with hevein-like domain, but not class II enzymes, are relevant chestnut and avocado allergens. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 273: 127-133.
19. Bufe A, Schramm G, Keown MB, Schlaak M, Becker WM. Major allergen Phl pVb in timothy grass is a novel pollen Rnase. *FEBS Lett* 1995; 363: 6-12.
20. Singh MB, Hough T, Threrakulpisut P, Avjioglu A, Davies S, Smith P, et al. Isolation of cDNA encoding a newly identified major allergenic protein of rye-grass-pollen: Intracellular targeting to the amyloplast. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88: 1384-1388.
21. Sánchez Monge R, Lombardero M, García Sellés FJ, Barber D, Salcedo G. Lipid-transfer proteins are relevant allergens in fruit allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 514-519.
22. Pastorello EA, Farioli L, Pravettoni V, Ortolani C, Spano M, Monza M, et al. The major allergen of peach (*Prunus persica*) is a lipid transfer protein. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 520-526.
23. Sánchez Monge R, Blanco C, Díaz Perales A, Collada C, Carrillo T, Aragoncillo C, et al. Class I Chitinases, the panallergens responsible for latex-fruit syndrome, are induced by ethylene treatment, and inactivated by eating. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106: 190-195.
24. Thomas P, Deutinger P, Heubl G, Strube D, Przybil et al. Influence of gaseous pollutants on pollen viability, germination and protein release. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97: A.
25. Grobe K, Becker WM, Schlaak M, Petersen A. Grass group I allergens (Beta-Expansins) are novel, papain-related proteinases. *Eur J Biochem* 1999; 263: 33-40.
26. Masuch G, Franz J Th, Schoene K, Müsken H, Bergmann K Ch. Ozone increases group 5 allergen content of *Lolium perenne*. *Allergy Net* 1997; 52: 874-875.
27. Lovborg U, Baker PJ, Taylor JM, Yin P, Tovey ER. Subtribe-specific monoclonal antibodies to *Lolium perenne*. *Clinical and Experimental Allergy* 1999; 29: 973-981.
28. Gereda JE, Klinnert M, Price MR, Leung DYM, Liu AH. Metropolitan home living conditions associated with indoor endotoxin levels. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 790-796.
29. Bryant RH, Emberlin JC, Norris-Hill J. Vertical variation in pollen abundance in North-Central London. *Aerobiologia* 1989; 5: 123-137.

L. F. Suárez Lasierra

Jefe de Servicio de Medio Ambiente Industrial. Dirección General de Calidad Ambiental. Consejería de Medio Ambiente. Junta de Comunidades de Castilla-La Mancha.

Unidades de vigilancia ambiental

LA CONTAMINACIÓN ATMOSFÉRICA

Cuando algunas sustancias o compuestos se encuentran en el aire en concentraciones o niveles tales que pueden causar daños o molestias a personas, animales, vegetación o materiales se denominan contaminantes atmosféricos.

En general, los contaminantes son liberados por una fuente, proceso conocido como emisión y en la atmósfera se desplazan, se transforman, se acumulan y se degradan.

Ciertos contaminantes, denominados secundarios, se forman de la interacción química entre contaminantes o de estos con compuestos habituales en la atmósfera, como el vapor de agua o la propia radiación solar. Los más conocidos son los ácidos sulfúrico y nítrico, responsables de la lluvia ácida, y por supuesto el ozono.

Como resultado de estos procesos, en un punto determinado se produce una concentración de cada contaminante. Esta concentración se expresa como la cantidad de contaminante por metro cúbico de aire y se conoce como nivel de inmisión. La unidad más empleada en los países europeos para medir tal concentración es el microgramo por metro cúbico: $\mu\text{g}/\text{m}^3$.

Fruto de los estudios médicos y científicos, se han establecido unos valores de referencia para los niveles de inmisión de cada contaminante. Mientras no se superen, se puede considerar que la calidad del aire es buena.

Será necesario adoptar medidas preventivas o correctoras según el grado de contaminación atmosférica teniendo presente que, aunque existe cierta relación entre emisión e inmisión, estos parámetros no son necesariamente equivalentes pues las emisiones son sometidas a procesos de transporte, transformación química y dispersión en la atmósfera que pueden dar como resultado diferentes niveles de inmisión.

Por otra parte, la vida media estimada de los contaminantes informa sobre lo reactivo o inerte de los mismos. A mayor vida media crece su tiempo de permanencia en la atmósfera y más lejos pueden ser transportados. Por ejemplo, la vida media del dióxido de azufre (SO_2) es del orden de días. Esto implica que dispone de este tiempo para trasladarse a cierta distancia antes de acabar combinándose con la humedad de la atmósfera provocando el fenómeno de lluvia ácida.

Los focos de emisión de contaminantes pueden ser naturales o biogénicos (volcanes, incendios, tormentas de arena, etc) u originados por actividades del hombre (antropogénicos) en los procesos industriales, tráfico, calefacciones, etc.

CONTAMINANTES MÁS COMUNES DE LA ATMÓSFERA

Dióxido de azufre, SO_2

El dióxido de azufre es un gas incoloro y no inflamable. Posee un olor fuerte e irritante para altas concen-

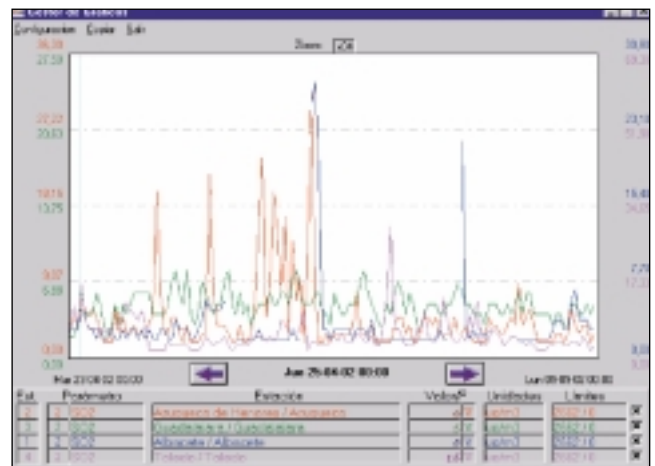
traciones. Tiene una vida media en la atmósfera estimada en días y se combina fácilmente con el agua de la atmósfera dando lugar al ácido sulfúrico que es responsable de la lluvia ácida.

- Fuentes: Se produce generalmente en la combustión de carburantes con un cierto contenido en azufre como el carbón, fuel y gasóleos; principalmente en procesos industriales, centrales térmicas, tráfico de vehículos pesados y calefacciones de carbón y fuel. La aportación de estos compuestos a la atmósfera sólo depende de la cantidad de azufre que contenga el combustible.

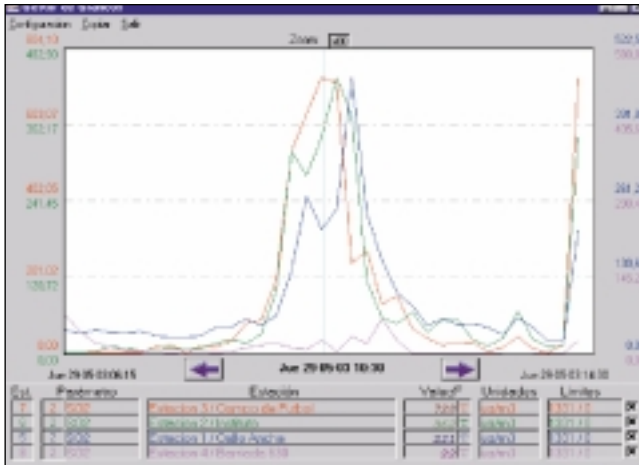
- Efectos sobre la salud: Problemas respiratorios, puede causar además problemas permanentes en los pulmones. En exposiciones cortas –cifradas en horas– de SO_2 , a partir de concentraciones de $250 \mu\text{g}/\text{m}^3$, comienza a atacar al aparato respiratorio de los niños. A partir de $500 \mu\text{g}/\text{m}^3$ se intensifican los problemas respiratorios en la población en general.

- Efectos medioambientales: El SO_2 causa determinados efectos sobre las plantas que varían de unas especies a otras dependiendo de la temperatura, humedad del suelo, la concentración y sinergia con otros contaminantes. El más preocupante es, sin duda, el efecto de los compuestos ácidos originados en su deposición húmeda y seca sobre las cubiertas vegetales y suelos.

- Daños a la propiedad: Los aerosoles ácidos pueden degradar una amplia gama de materiales de construcción.



En la gráfica anterior se observa el carácter fuertemente local en la generación de SO_2 . Muestra las concentraciones de este contaminante en cuatro estaciones de localidades diferentes y se aprecia que no existe correlación alguna entre ellas.



La gráfica muestra la evolución diaria del SO₂ en cuatro estaciones del mismo municipio.

Óxidos de nitrógeno, NO_x

Los óxidos de nitrógeno se clasifican en función de su oxidación en:

Dióxido de nitrógeno (NO₂): gas fuertemente tóxico de color pardo rojizo. A partir del dióxido de nitrógeno se forma en la atmósfera el ácido nítrico que es absorbido por las gotas de agua, precipitando en forma de lluvia ácida.

Oxido nítrico (NO): gas tóxico e incoloro que reacciona con el ozono para formar NO₂. Participa activamente en las reacciones atmosféricas causantes del "smog".

La vida media de ambos se cifra en días.

- Fuentes: La aparición de estos contaminantes está marcada, fundamentalmente, por la presencia del nitrógeno del aire en los procesos de combustión. Se originan en un amplio número de procesos industriales y por el empleo de cualquier clase de combustibles en todo tipo de motores. A mayor temperatura en los procesos de combustión, mayor es la cantidad producida de óxidos de nitrógeno.

- Efectos sobre la salud: Daños a los pulmones y al sistema respiratorio. Estudios epidemiológicos indican que el NO₂ es unas cuatro veces más tóxico que el NO.

- Efectos medioambientales: El dióxido de nitrógeno es un componente de la lluvia ácida (aerosoles ácidos) que puede dañar los árboles y lagos. Por otra parte, son precursores muy importantes en la síntesis del ozono.

Esta gráfica muestra la evolución diaria de la concentración de NO₂ y de ozono en una estación automática.



Se observa perfectamente el carácter de precursor de ozono del NO₂.

Monóxido de carbono, CO

El CO es un gas inflamable, incoloro e insípido. Su vida media en la atmósfera se estima en unos pocos meses y en combinación con el oxígeno atmosférico genera el dióxido de carbono, CO₂, que aunque no es un gas nocivo, su aumento de concentración en la atmósfera incrementa el efecto invernadero global.

- Fuentes: Combustión de gasolina, gas natural, carbón, aceite, etc. particularmente cuando la combustión es incompleta.

- Efectos sobre la salud: Reduce la capacidad de la sangre para oxigenar las células y tejidos del cuerpo al reaccionar con la hemoglobina. El CO puede ser particularmente peligroso para personas con problemas de corazón o circulatorios, con los pulmones dañados o con problemas respiratorios.

Ozono

El ozono a nivel terrestre, conocido como *ozono troposférico* es un importante contaminante que, a este nivel, tiene perjudiciales efectos sobre la salud. Es bien conocido que su presencia en la estratosfera permite filtrar la radiación ultravioleta y que la destrucción de la denominada "capa de ozono" es un problema ambiental de indudables repercusiones. Sin embargo, este mismo ozono, ubicado en la capa baja de la atmósfera (la troposfera) posee efectos muy perjudiciales que deben ser tenidos en cuenta.

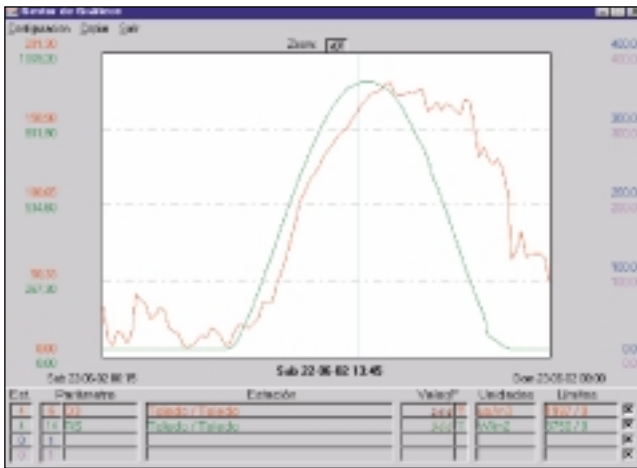
- Fuentes: El ozono se sintetiza en la troposfera debido a la presencia en la misma de otros compuestos (denominados precursores de ozono). Esta síntesis se ve favorecida por la presencia de luz solar. Los precursores de

ozono más importantes son los óxidos de nitrógeno y los compuestos orgánicos volátiles.

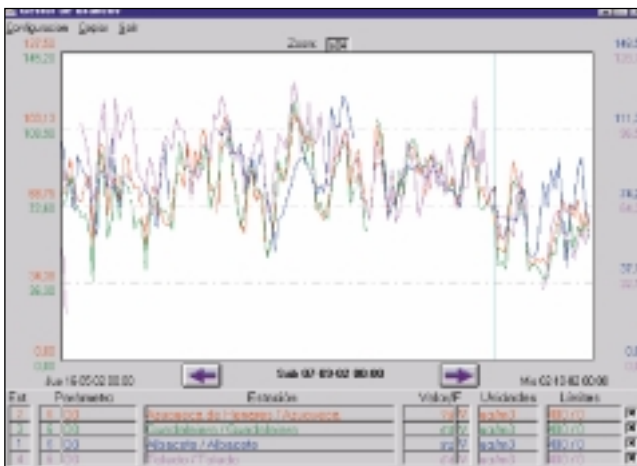
- Efectos sobre la salud: Problemas de respiración, reduce la función pulmonar, asma, irritación de ojos, congestión de nariz, reduce la resistencia a resfriados y otras infecciones pudiendo acelerar el envejecimiento del tejido pulmonar.

- Efectos medioambientales: El ozono puede dañar plantas y árboles. Actúa sobre la sección central de las hojas provocando una pigmentación punteada de color pardo rojizo en su superficie.

La gráfica muestra la evolución semestral del ozono en cuatro ubicaciones diferentes. Se observa el carácter más global del contaminante al apreciarse una importante correlación entre las concentraciones.



Esta gráfica muestra la evolución diaria del ozono frente a la intensidad de radiación solar y permite comprobar el carácter fotoquímico de la síntesis de ozono.



Partículas en suspensión

Son aquellas partículas presentes en el aire de tamaño suficientemente reducido, de modo que no se depositen demasiado rápido sobre la superficie. Su tiempo de residencia en la atmósfera depende de su tamaño y composición, vientos, lluvias, etc.

En el tracto respiratorio las partículas de más de diez micras de diámetro no son peligrosas; por lo que la red de vigilancia se limita a medir la fracción de partículas de menos de diez micras (PM10). Las partículas capaces de llegar a los alvéolos son las de tamaño inferior a 2,5 micras (PM2.5)

- Fuente: Combustión de madera, diesel y otros carburantes, plantas industriales, agricultura (por arado, quemado de rastrojos), calles sin asfaltar, etc.

- Efectos sobre la salud: Irritación de nariz y garganta, daño en los pulmones, bronquitis y agravamiento de enfermedades respiratorias.

- Efectos medioambientales: Las partículas son la principal fuente de niebla que reduce la visibilidad. Interfieren en la fotosíntesis de las plantas perturbando el proceso de intercambio de CO₂.

- Daños a la propiedad: Las cenizas, hollín, polvo, y humos pueden ensuciar y decolorar las estructuras y otras propiedades, incluyendo las ropas y mobiliario.



Gráfica de evolución diaria de la concentración de partículas (fracción PM10) en una estación automática.

Plomo

- Fuente: Gasolina con plomo (en desuso), pinturas (casas, coches), esmaltes. Fabricación y almacenamiento de baterías de plomo.

- Efectos sobre la salud: Problemas en el cerebro y sistema nervioso, los niños poseen un riesgo especial. Al-

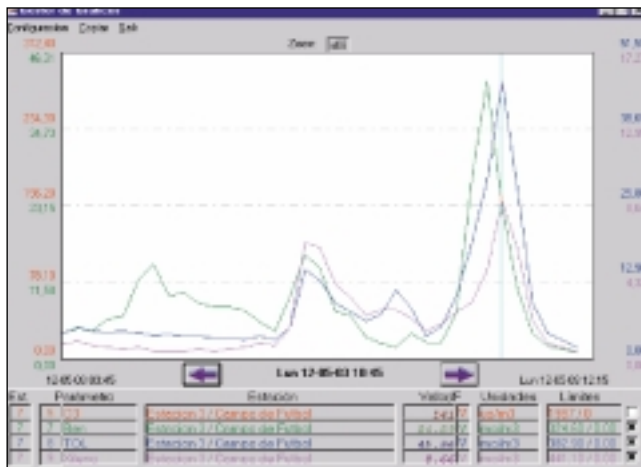
gunos productos químicos con plomo pueden causar cáncer en animales. El plomo causa problemas digestivos además de otros problemas de salud.

Compuestos Orgánicos Volátiles, VOCs

Se definen como los compuestos orgánicos que, debido a su baja presión de vapor, dan lugar a concentraciones importantes en el aire.

- Fuente: Los VOCs se producen por la combustión de gasolina, aceite, carbón, gas natural, etc., en las refineries de petróleo y el uso de disolventes, pinturas, pegamentos y otros productos. Los vehículos son una fuente importante de este tipo de contaminante. Los VOCs incluyen componentes químicos tales como el benceno, tolueno, cloruro de metileno y cloroformo.

- Efectos sobre la salud: Se suman a los efectos del ozono. Muchos VOCs pueden causar serios problemas de salud.



Gráfica de evolución diaria de benceno, tolueno y xileno en una estación automática.

- Efectos medioambientales: Se suma a los efectos del ozono. Algunos VOCs como el etileno y el formaldehído pueden perjudicar a las plantas.

La medición de los contaminantes en tiempo real

- Analizador automático: Equipo electrónico capaz de evaluar la concentración de uno o varios parámetros de forma continua; aprovechando las características físico-químicas de los contaminantes.

- Estación de inmisión: Aquella encargada de evaluar la concentración de los contaminantes en el aire ambiente. Son cabinas específicamente diseñadas, en cuyo interior se encuentran una serie de equipos electrónicos (analizadores) que miden de forma continua los distintos contaminantes.

- Estación de emisión: destinada a medir la concentración de los contaminantes en los gases que emiten los focos de las industrias.

- Equipos de adquisición: Ordenador que incorporan las estaciones de contaminación como sistema de gobierno. Encargados entre otras funciones, de la integración y transmisión de datos.

ENLACES DE INTERÉS

Agencia Europea de Medio Ambiente (Calidad del Aire): <http://www.europa.eu.int/comm/environment/air/index.htm>

EPA. (página de ozono): <http://www.epa.gov.airnow/ozone.html>

Comisión Europea (Calidad del Aire): http://themes.eea.eu.int/Environmental_issues/air_quality

Departamento de Medio Ambiente del Gobierno de Canadá: http://www.msc.ec.gc.ca/aq_smog/index_e.cfm

Consejería de Agricultura y Medio Ambiente de Castilla-La Mancha: <http://www.jccm.es/agricul/rvca/index.htm>