

# La menor contaminación atmosférica conduce a una rápida disminución de la inflamación de las vías respiratorias y a la mejora de la función de las vías respiratorias en los niños asmáticos

Gabriele Renzetti, MD<sup>a</sup>, Gaetano Silvestre, MD<sup>a</sup>, Claudio d'Amario, MD<sup>b</sup>, Egidio Bottini, MD<sup>c</sup>, Fulvia Gloria-Bottini, MD<sup>c</sup>, Nunzio Bottini, MD<sup>d</sup>, Alexander Auais, MD<sup>e</sup>, Miriam K. Perez, MD<sup>f</sup>, y Giovanni Piedimonte, MD<sup>f</sup>

**OBJETIVO:** La contaminación atmosférica puede fomentar la inflamación de las vías respiratorias, planteando importantes riesgos sanitarios para los niños con problemas respiratorios crónicos. Sin embargo, no se sabe si este proceso es reversible, de forma que la limitación de la contaminación atmosférica pudiera beneficiar a estos niños. Medimos la respuesta a corto plazo de los niños asmáticos alérgicos expuestos a menor contaminación atmosférica al aire libre mediante el empleo de marcadores biológicos incruentos de la inflamación y la función de las vías respiratorias.

**PACIENTES Y MÉTODOS:** Reclutamos a 37 niños alérgicos sin tratamiento con asma leve persistente que vivían en un ambiente urbano intensamente contaminado y los reubicamos en un ambiente rural menos contaminado. Determinamos con exactitud la contaminación atmosférica, el recuento de polinización y las condiciones meteorológicas en ambos lugares. Medimos los eosinófilos nasales, la fracción espirada de óxido nítrico, el flujo espiratorio máximo y el leucotrieno E<sub>4</sub> urinario, primero en el ambiente urbano y al cabo de 7 días de la reubicación en el ambiente rural.

**RESULTADOS:** Una semana después de la reubicación en el ambiente rural observamos, por término medio, una disminución de los eosinófilos nasales a la cuarta parte y un importante descenso de la frac-

ción espirada de óxido nítrico. También notamos una mejora de la función de las vías respiratorias bajas, manifiesta por un aumento muy significativo del flujo espiratorio máximo. Por el contrario, la concentración urinaria media de leucotrieno E<sub>4</sub> no varió tras una semana de exposición al ambiente rural.

**CONCLUSIONES:** La mejor calidad del aire se asocia con una rápida disminución de la inflamación de las vías respiratorias de los niños asmáticos. Los eosinófilos nasales y la fracción espirada de óxido nítrico son indicadores sensibles de este efecto, y su rápida disminución corre paralela con la mejora de la función de las vías respiratorias, determinada por el flujo espiratorio máximo. La síntesis de leucotrieno tiene una respuesta más variable a las modificaciones ambientales.

En las últimas décadas hemos experimentado un aumento global de la prevalencia de asma y otras enfermedades alérgicas, especialmente en los niños que viven en las áreas urbanas de los países económicamente desarrollados. Esto condujo a la hipótesis de que los factores ambientales, especialmente la calidad del aire en interiores y exteriores, desempeñan un importante papel en el inicio de la alergia y el asma en los primeros meses de vida, y luego desencadenan exacerbaciones agudas de los síntomas respiratorios<sup>1-3</sup>. En concreto, varios estudios han demostrado que la exposición a partículas en suspensión (PM<sub>10</sub>) aumenta el empleo de medicamentos contra el asma y la tasa de ingresos hospitalarios por asma<sup>4-8</sup>. El ozono empeora la inflamación y la resistencia de las vías respiratorias en los pacientes con asma<sup>9-11</sup>. Los óxidos de nitrógeno predisponen a las infecciones respiratorias, la exacerbación de las sibilancias y a la mayor intensidad de la respuesta a los alérgenos inhalados<sup>12</sup>. El monóxido de carbono<sup>13</sup> (CO) y el benceno<sup>14</sup> son potentes factores independientes de riesgo de visita al servicio de urgencias y de ingreso hospitalario de los niños asmáticos.

Dadas las pruebas epidemiológicas antes reseñadas, y aceptando que la respuesta inflamatoria de las vías respiratorias a los irritantes atmosféricos es reversible, es razonable suponer que la limitación de la contaminación atmosférica al aire libre beneficiará a la inflamación de

<sup>a</sup>UOC Pediatria Medica, Pescara, Italia; <sup>b</sup>Ospedale Civile Atri, Teramo, Italia; <sup>c</sup>Department of Biopathology and Imaging Diagnostics, University of Rome Tor Vergata, Roma, Italia; <sup>d</sup>Institute for Genetic Medicine, University of Southern California, Los Angeles, California, Estados Unidos; <sup>e</sup>Genentech, Inc., San Francisco, California, Estados Unidos; <sup>f</sup>Department of Pediatrics, West Virginia University, Morgantown, West Virginia, Estados Unidos.

Los doctores Renzetti y Silvestre contribuyeron equitativamente a este trabajo.

Correspondencia: Giovanni Piedimonte, MD, West Virginia University School of Medicine, Department of Pediatrics, Robert C. Byrd Health Sciences Center, 1 Medical Center Dr, PO Box 9214, Morgantown, WV 26506-9214, Estados Unidos.

Correo electrónico: gpiedimonte@hsc.wvu.edu

las vías respiratorias, mejorando así las manifestaciones clínicas y funcionales del asma y de otras alteraciones respiratorias crónicas. Sin embargo, disponemos de pocas pruebas científicas que apoyen a esta hipótesis, y tampoco se sabe con qué rapidez un cambio favorable de la calidad del aire puede conducir a una disminución mensurable de la inflamación y a la mejoría de la función de las vías respiratorias. Para abordar estas dudas, el presente estudio trató de determinar si la exposición durante una semana a un ambiente menos contaminado modifica la expresión de los marcadores biológicos in-cruentos específicos utilizados para controlar la inflamación de las vías respiratorias y la limitación del flujo aéreo en los niños alérgicos con asma diagnosticada por un médico.

Los estudios anteriores han demostrado que la exposición al ozono aumenta el número de eosinófilos de las secreciones nasales<sup>15</sup>, y un trabajo más reciente observó que la contaminación atmosférica, personal y ambiental, muestra correlación con el aumento de la concentración fraccionada de óxido nítrico espirado ( $FE_{NO}$ ) de las vías respiratorias bajas de los niños con asma<sup>16</sup>. Por lo tanto, medimos la respuesta de estos sensibles marcadores biológicos de la inflamación de las vías respiratorias altas y bajas a exposiciones ambientales reales, meticulosamente controladas, a contaminantes y alérgenos aéreos, y exploramos la correlación entre la inflamación y la función de las vías respiratorias medidas mediante el flujo espiratorio máximo (FEM). Además, visto el papel que desempeñan los cisteinil leucotrienos (cislT) en la fisiopatología de la inflamación alérgica de las vías respiratorias altas y bajas<sup>17</sup>, medimos la excreción de su metabolito terminal, el leucotrieno  $E_4$  ( $LTE_4$ ), por la orina.

## **PACIENTES Y MÉTODOS**

### **Sujetos**

Incluimos a todos los sujetos en la consulta de asma del departamento de Pediatría del Hospital Civil de Pescara, Italia, entre el 1 de junio y el 31 de julio de 2006. El comité local de Ética aprobó el estudio y se obtuvo el consentimiento informado de los padres de cada sujeto.

Incluimos a niños de 7 o más años de edad con diagnóstico de asma leve persistente establecido por un médico según la definición de la Global Initiative for Asthma, prueba cutánea positiva de alergia a los ácaros del polvo, capaces de someterse a mediciones del FEM y de la  $FE_{NO}$ . Los criterios de exclusión consistieron en síntomas o cualquier tipo de tratamiento médico en las 3 semanas precedentes a la reubicación en el ambiente rural. El personal médico y de enfermería controló estrechamente a los niños durante el estudio, pero no administró medicamentos.

Preseleccionamos a 60 niños, de los que 16 no fueron incluidos porque sus padres negaron el consentimiento. Cinco sujetos padecieron síntomas respiratorios antes de la reubicación, reanudaron el tratamiento con corticoides inhalados y agonistas  $\beta$  de acción corta y se retiraron del estudio. Además, durante el estudio excluimos a un niño que presentó fiebre y a otro que tuvo problemas para ofrecer mediciones reproducibles del FEM.

Todas las familias participantes instauraron estrategias de control en su domicilio para evitar los alérgenos y los contaminantes en su interior, especialmente los ácaros del polvo, colocando fundas herméticas a almohadas y colchones y lavando semanalmente las sábanas y las mantas en agua caliente. Todas las exposiciones y mediciones clínicas se realizaron en primer lugar en el ambiente urbano el día de la reubicación (día 0) y se repitieron a los 7 días de la reubicación en el ambiente rural (día 7).

### **Mediciones de la exposición**

#### *Ambiente urbano*

En la ciudad de Pescara, Italia, la Agencia regional para la protección ambiental (ARTA) tiene establecida una red de 6 estaciones fijas de control de la calidad del aire. Estas estaciones están situadas en áreas urbanas densamente pobladas y cada hora toman datos de la  $PM_{10}$ , el ozono, el óxido nítrico ( $NO_2$ ), el CO y el benceno. Utilizamos estos datos para extrapolar la exposición media diaria a cada contaminante durante la semana precedente a la reubicación, utilizando en nuestro análisis la media de estos valores diarios. Los valores de  $PM_{10}$  se midieron por la absorción atómica de rayos B, el ozono por la fotometría ultravioleta, el  $NO_2$  por la quimioluminiscencia, el CO por la fotometría infrarroja y el benceno por la cromatografía de gases. También controlamos las condiciones meteorológicas locales en los mismos momentos, y medimos los valores de alérgenos mediante un aparato portátil volumétrico de tomas de muestras (VPPS 2000 [Lanzoni, Bolonia, Italia])<sup>18</sup>.

#### *Ambiente rural*

Esta parte del estudio se realizó durante la estancia en un campamento escolar en Ovindoli, Italia, un área rural situada a 1.500 m de altura sobre el nivel del mar con muy escaso tránsito de vehículos a motor. Durante los 7 días del estudio, los niños se alojaron en un hotel sin sus familias y estuvieron bajo la supervisión de personal médico y de enfermería del Departamento de Pediatría. Controlamos la calidad del aire del aparcamiento del hotel en el que se alojaron los niños mediante una estación móvil aprobada por la ARTA a fin de obtener mediciones comparables a los datos urbanos. Utilizamos estos datos para extrapolar la exposición diaria media a cada contaminante durante la semana posterior a la reubicación, y aplicamos la media de estos valores diarios para nuestros análisis. Determinamos los valores de  $PM_{10}$  con una microbalanza oscilatoria, el ozono y el  $NO_2$  con la espectrometría diferencial de absorción óptica, el CO con la fotometría infrarroja y el benceno con la cromatografía de gases. Controlamos las condiciones meteorológicas en los mismos momentos y medimos los valores de alérgenos con el aparato VPPS de toma de muestras de aire utilizado en el ambiente urbano.

### **Mediciones clínicas**

#### *Eosinófilos nasales*

Los días 0 y 7 del estudio, frotamos la mucosa del tercio medio del cornete nasal inferior con una torunda de plástico. Teñimos las muestras según el método de May, Grunwald y Giemsa y las hicimos examinar al microscopio por un investigador que desconocía el origen de las muestras.

#### **NO espirado**

Medimos la concentración de la  $FE_{NO}$  de las vías respiratorias bajas con un analizador manual (Niox Mino [Aerocrine, New Providence, NJ])<sup>19</sup> a las 5 de la tarde de los días 0 y 7 del estudio, según una metodología que cumple las pautas internacionales de la American Thoracic Society (ATS)/European Respiratory Society<sup>20,21</sup> (ERS).

#### *FEM*

Medimos el FEM con un aparato convencional a las 8 de la mañana, las 3 de la tarde y las 10 de la noche de los días 0 y 7 del estudio. En nuestro análisis utilizamos la media de las mediciones.

#### *$LTE_4$ urinario*

Tomamos muestras de orina los días 0 y 7 del estudio y los analizamos por duplicado con una determinación inmunitaria competitiva enzimática (Cayman Chemical, Ann Arbor, MI), descrita anteriormente<sup>22</sup>.

## Análisis estadístico

Los datos se expresan en forma de media  $\pm$  EEM, a menos que se indique otra cosa. Las mediciones clínicas y de exposición obtenidas en el ambiente urbano frente al rural se compararon con el *test t* apareado de Student, utilizando los coeficientes de correlación de Pearson para valorar la relación entre los marcadores biológicos de la inflamación y las mediciones funcionales. Realizamos el análisis estadístico con el programa informático StatView 5.0.1 (SAS Institute, Cary, NC). Consideramos significativas las diferencias con un valor de  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

Estudiamos a 37 niños alérgicos (25 chicos y 12 chicas; edad:  $9,9 \pm 0,3$  años) con asma leve persistente diagnosticada por el médico. El 70% (26 de 37) de estos niños estaba también diagnosticado clínicamente de rinitis alérgica, el 16% (6 de 37) de dermatitis atópica y el 5% (2 de 37) de conjuntivitis alérgica. La tabla 1 resume los resultados de las pruebas cutáneas a los alérgenos habituales en el aire. Todos los sujetos eran alérgicos a los ácaros del polvo. En las pruebas de polen, el 43% resultó positivo a *Gramineae*, el 30% a *Oleaceae* y el 19% a *Urticaceae*, mientras que la positividad a *Cupressaceae* y a *Betullaceae* resultó rara.

El ambiente rural estaba situado a 1.500 m por encima de la altitud urbana, lo que explica la menor presión atmosférica ( $p = 0,003$ ) y temperatura ( $p < 0,0001$ ), mientras que la humedad ( $p = 0,84$ ) y la velocidad del viento ( $p = 0,85$ ) fueron similares (tabla 2). Todos los contaminantes estudiados (tabla 3) mostraron una concentración significativamente menor en el ambiente rural comparado con el urbano ( $p < 0,001$ ). Las máximas diferencias correspondieron a las concentraciones de benceno y de  $\text{NO}_2$  que fueron, respectivamente, 20 y 15 veces menores en el ambiente rural (fig. 1), mientras que observamos diferencias relativamente menores en el CO (7 veces),  $\text{PM}_{10}$  (4 veces) y el ozono (2 veces). Por el contrario, la exposición a los alérgenos transportados por el aire no cambió significativamente al pasar del am-

biente urbano al rural (tabla 4), con la única excepción del polen de *Fagaceae* ( $p < 0,01$ ), al que ninguno de los sujetos estuvo sensibilizado.

Esta modificación ambiental fue seguida rápidamente por cambios mensurables en los marcadores biológicos de la inflamación de las vías respiratorias altas y bajas. En concreto, observamos una disminución media a la cuarta parte de los eosinófilos nasales ( $p = 0,002$ ; figs. 2A y 2B). Este efecto fue bastante constante y los eosinófilos fueron prácticamente indetectables ( $< 1\%$ ) en las vías respiratorias altas de la mayoría de los sujetos tras una semana de exposición al ambiente rural. Vivir en un ambiente menos contaminado también se asoció con una disminución de la inflamación eosinofílica de las vías respiratorias bajas, manifiesta por una significativa disminución de la media de la concentración de  $\text{FE}_{\text{NO}}$  ( $p = 0,028$ ; figs. 3A y 3B), y con la constante mejora de la función de las vías respiratorias bajas, evidenciada por un aumento muy significativo de la media del FEM ( $p < 0,0001$ ; figs. 4A y 4B).

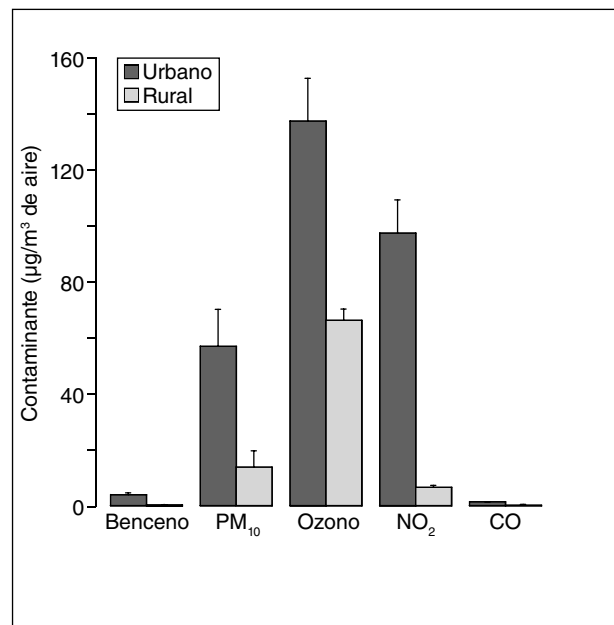


Fig. 1. Diferencias en las concentraciones medias de los contaminantes atmosféricos medidas en los ambientes urbano y rural comparados en este estudio. Todas las diferencias fueron estadísticamente significativas, con  $p < 0,001$ .  $\text{PM}_{10}$ : partículas en suspensión.

TABLA 1. Pruebas cutáneas de alergia

Alérgeno	N.º positivos/n.º de pruebas
Ácaros del polvo	37/37
Polen de <i>Gramineae</i>	16/37
Polen de <i>Oleaceae</i>	11/37
Polen de <i>Urticaceae</i>	7/37
Polen de <i>Cupressaceae</i>	1/37
Polen de <i>Betullaceae</i>	1/37

TABLA 2. Condiciones meteorológicas

Variable	Urbana, media $\pm$ DE	Rural, media $\pm$ DE	p
Temperatura ( $^{\circ}\text{C}$ )	$20,5 \pm 1,5$	$12,8 \pm 1,1$	0,0025
Humedad (%)	$74,7 \pm 1,5$	$73,7 \pm 1,4$	0,8417
Presión atmosférica (milibares)	$1.015 \pm 10$	$863,2 \pm 2,1$	$< 0,0001$
Velocidad del viento (m/s)	$0,62 \pm 0,02$	$0,64 \pm 0,32$	0,8494

DE: desviación estándar.

TABLA 3. Mediciones de la exposición

Exposición	Urbana, media $\pm$ DE ( $\mu\text{g}/\text{m}^3$ de aire)	Rural, media $\pm$ DE ( $\mu\text{g}/\text{m}^3$ de aire)	p
Benceno	$3,9 \pm 0,5$	$0,2 \pm 0,1$	0,0001
$\text{PM}_{10}$	$56,9 \pm 13,1$	$13,8 \pm 5,6$	0,0003
Ozono	$137,3 \pm 15,3$	$66,2 \pm 3,9$	0,0002
$\text{NO}_2$	$97,4 \pm 11,8$	$6,6 \pm 0,5$	$< 0,0001$
CO	$1,3 \pm 0,1$	$0,2 \pm 0,1$	$< 0,0001$

DE: desviación estándar.

TABLA 4. Recuentos de polen

Polen	Urbana, media (DE) (granos de polen por m <sup>3</sup> de aire)	Rural, media (DE) (granos de polen por m <sup>3</sup> de aire)	p
<i>Aceraceae</i>	0	0	
<i>Betullaceae</i>	0	0	
<i>Cheno-Amarantaceae</i>	0	0,35 ± 0,56	0,156
<i>Compositae</i>	0,07 ± 0,17	0	0,341
<i>Corylaceae</i>	0,07 ± 0,17	0	0,341
<i>Cupressaceae</i>	0	0	
<i>Cyperaceae</i>	0	0	
<i>Euphorbiaceae</i>	0	0	
<i>Fagaceae</i>	0,07 ± 0,17	1,1 ± 0,4	< 0,01
<i>Gramineae</i>	0,21 ± 0,23	0,35 ± 0,67	0,64
<i>Myrtaceae</i>	0	0	
<i>Oleaceae</i>	0,21 ± 0,35	0,77 ± 0,72	0,119
<i>Pinaceae</i>	0,35 ± 0,67	0,42 ± 0,84	0,877
<i>Plantaginaceae</i>	0	0	
<i>Platanaceae</i>	0	0	
<i>Polygonaceae</i>	0	0	
<i>Salicaceae</i>	0,14 ± 0,34	0,07 ± 0,17	0,664
<i>Ulmaceae</i>	0	0	
<i>Urticaceae</i>	1,61 ± 1,49	0,35 ± 0,67	0,088
<i>Alternaria</i>	0,28 ± 0,34	0,49 ± 0,67	0,511
<i>Cladosporium</i>	1,05 ± 0,99	3,64 ± 5,53	0,285
<i>Epicoecum</i>	0	0	
<i>Polytrincium</i>	0	0	

DE: desviación estándar.

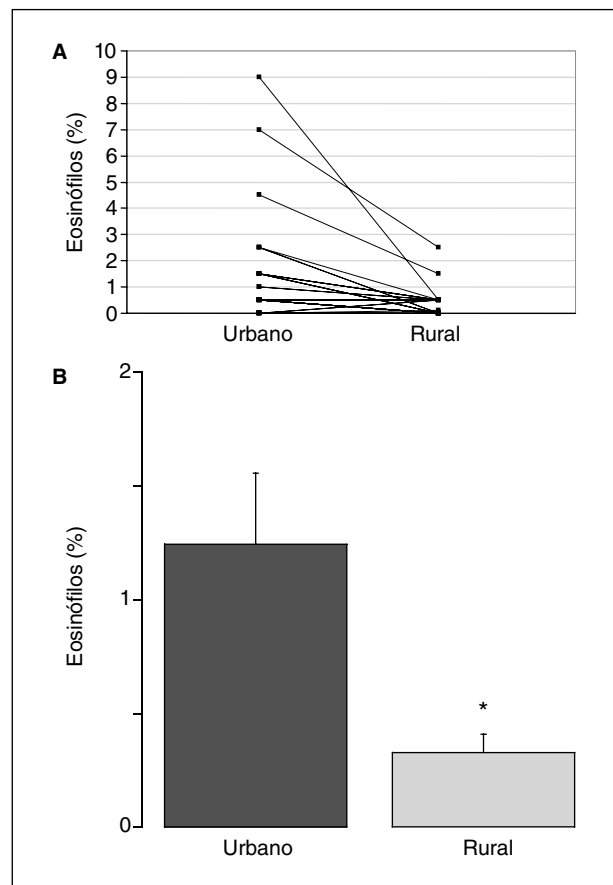


Fig. 2. Recuento de eosinófilos en las muestras nasales tomadas antes y una semana después de la reubicación de un ambiente urbano más contaminado a un ambiente rural menos contaminado. A, diagramas de puntos apareados que muestran el cambio individual en los pacientes. B, comparación de los valores medios ( $\pm$  EEM). \* $p < 0,01$ .

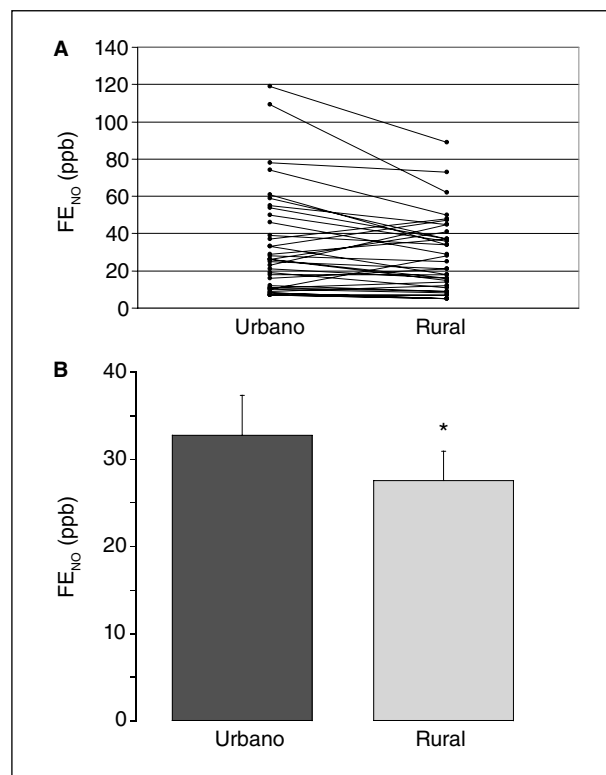


Fig. 3. Concentración de FE<sub>NO</sub> medida antes y una semana después de la reubicación de un ambiente urbano más contaminado a un ambiente rural menos contaminado. A, diagramas de puntos apareados que muestran el cambio individual en los pacientes. B, comparación de los valores medios ( $\pm$  EEM). FE<sub>NO</sub>: concentración fraccionada de óxido nítrico espirado. \* $p < 0,05$ .

Las concentraciones iniciales de FE<sub>NO</sub> en el ambiente urbano fueron normales (5-20 ppb) en 15 sujetos, intermedias (20-35 ppb) en 10 sujetos y elevadas (> 35 ppb) en 12 sujetos. Las concentraciones rurales de FE<sub>NO</sub> fueron significativamente menores en los sujetos con FE<sub>NO</sub> urbana elevada ( $p = 0,002$ ), mientras que no se observó un cambio significativo en los niños con FE<sub>NO</sub> urbana intermedia ( $p = 0,79$ ) o normal ( $p = 0,86$ ) (fig. 5A). Además, el cambio del FEM no mostró correlación con la concentración de FE<sub>NO</sub> ( $r = 0,18$ ;  $p = 0,29$ ) y observamos un aumento similar de la función de las vías respiratorias en los 3 subgrupos de FE<sub>NO</sub> ( $p < 0,001$ ; fig. 5B).

La respuesta de leucotrienos al cambio ambiental fue bastante variable, aumentando o disminuyendo bruscamente en algunos sujetos, pero con pocos cambios en la mayoría. En consecuencia, no encontramos un cambio estadísticamente significativo en la media de la concentración urinaria de LTE<sub>4</sub> tras una semana de exposición al ambiente rural menos contaminado ( $p = 0,974$ ; figs. 6A y 6B). Tampoco pudimos identificar un factor específico capaz de predecir los distintos patrones de respuesta de leucotrienos en nuestros sujetos.

## ANÁLISIS

Este estudio fue el primero en adoptar un enfoque experimental real en el análisis del impacto de la contami-

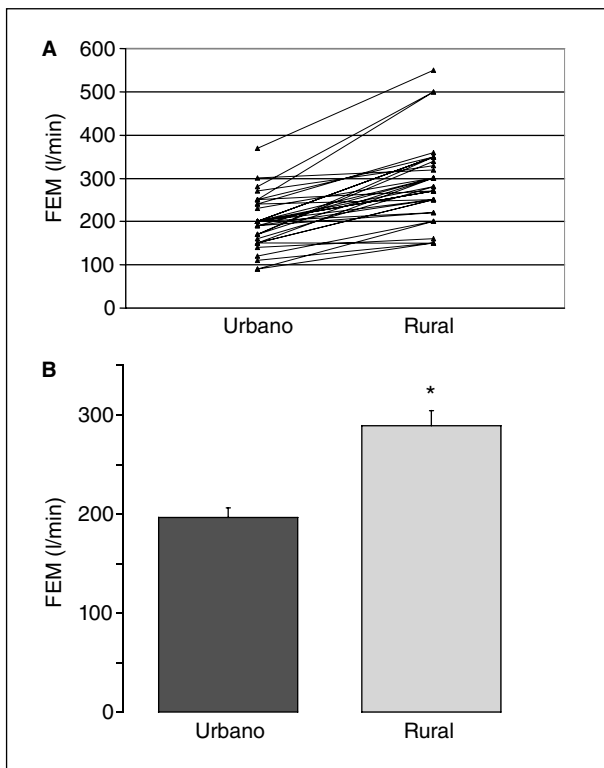


Fig. 4. FEM medido antes y una semana después de la reubicación de un ambiente urbano más contaminado a un ambiente rural menos contaminado. A, diagramas de puntos apareados que muestran el cambio individual en los pacientes. B, comparación de los valores medios ( $\pm$  EEM). FEM: flujo espiratorio máximo. \* $p < 0,001$ .

nación atmosférica al aire libre sobre la salud respiratoria en la infancia. Sus resultados indican que aminorar la exposición de los niños asmáticos alérgicos a los contaminantes atmosféricos se sigue rápidamente de mejoras mensurables de la inflamación y la función de las vías respiratorias. Los eosinófilos nasales fueron el marcador biológico de mayor sensibilidad en el control de la inflamación de las vías respiratorias inducidas por la contaminación, disminuyendo hasta valores prácticamente normales al cabo de una semana de la reubicación real de un ambiente urbano más contaminado a un ambiente rural menos contaminado. También disminuyó significativamente la concentración de la  $FE_{NO}$  tras la reubicación en los niños con una inflamación más activa de las vías respiratorias bajas cuando vivían en un ambiente urbano intensamente contaminado.

Los recuentos de eosinófilos nasales son principalmente un marcador de la inflamación alérgica de las vías respiratorias altas<sup>23</sup>, mientras que la  $FE_{NO}$  está íntimamente relacionada con el grado de inflamación eosinofílica y la capacidad de respuesta de metacolina de las vías respiratorias bajas<sup>24</sup>. Estos marcadores biológicos son conocidos indicadores directos de la inflamación, aunque su relevancia clínica y grado de correlación con la actividad de la enfermedad siguen siendo tema de debate. Aunque optamos por no obtener un esputo inducido para reducir al mínimo la incomodidad de nuestros

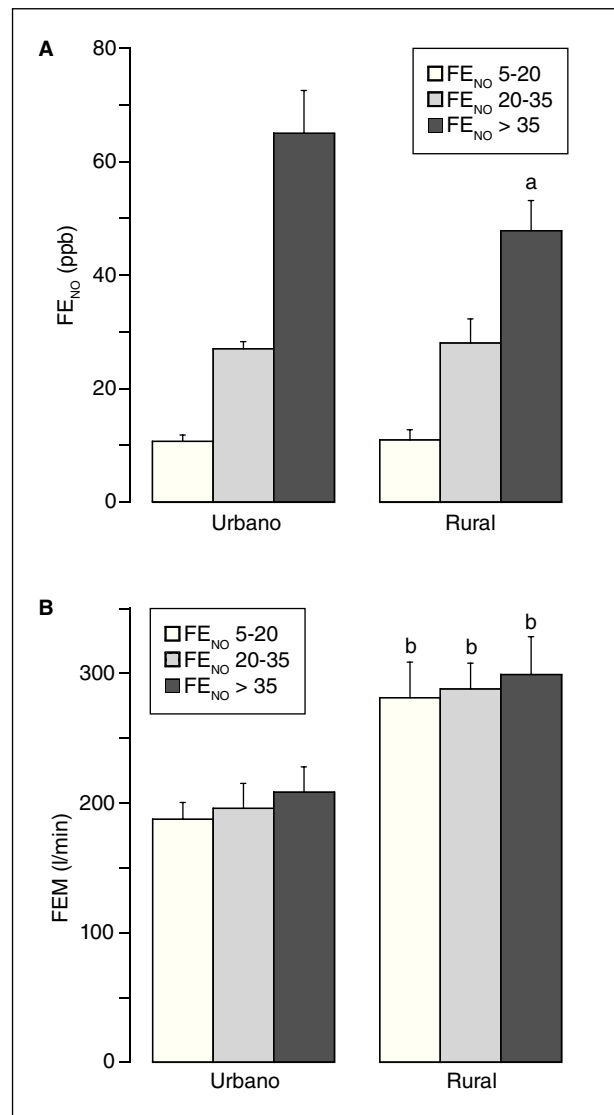


Fig. 5. Comparación de los cambios inflamatorios y funcionales tras dividir a la población de estudio según las concentraciones urbanas iniciales de  $FE_{NO}$ . A,  $FE_{NO}$ . B, FEM (media  $\pm$  EEM). FEM: flujo espiratorio máximo;  $FE_{NO}$ : concentración fraccionada de óxido nítrico espirado. \* $p < 0,01$ ; \* $p < 0,001$ .

jóvenes pacientes y por su menor fiabilidad en los niños con asma leve<sup>25,26</sup>, la  $FE_{NO}$  ha mostrado muy buena correlación con el número de eosinófilos en el esputo<sup>24</sup>. Como en varios estudios anteriores<sup>26,27</sup>, no encontramos una correlación significativa entre la  $FE_{NO}$  y las mediciones de la función pulmonar, lo que indica que estas pruebas reflejan distintos mecanismos fisiopatológicos del asma.

Es importante señalar que respirar un aire más limpio está asociado, en la mayoría de los niños, con una rápida y muy significativa mejoría funcional del flujo aéreo espiratorio. Los sujetos de este estudio eran conocidos pacientes de la consulta de asma y, por ello, muy expertos en el empleo de los medidores del flujo máximo, que se les solicitaba 2 o 3 veces a la semana cuando estaban

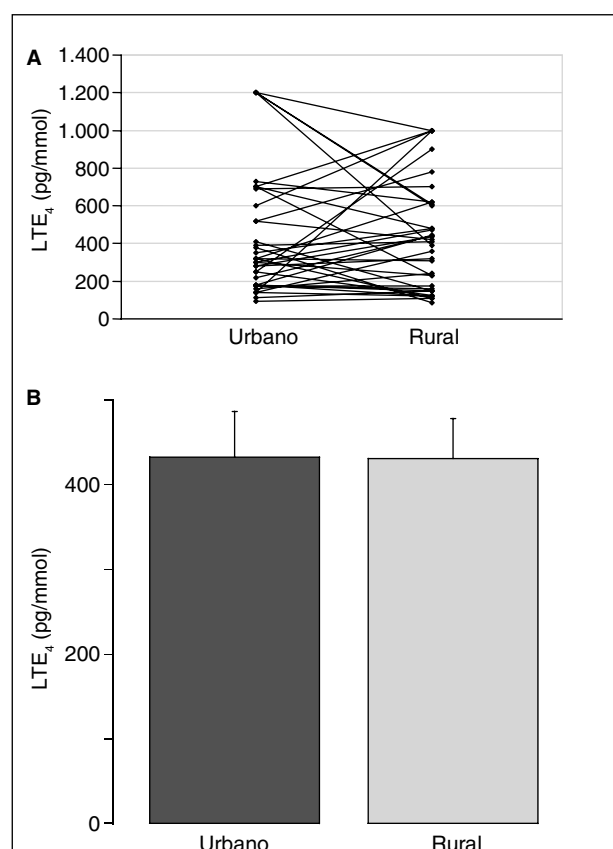


Fig. 6. LTE<sub>4</sub> medido en las muestras urinarias tomadas antes y una semana después de la reubicación de un ambiente urbano más contaminado a un ambiente rural menos contaminado. A, diagramas de puntos apareados que muestran el cambio individual en los pacientes. B, comparación de los valores medios (± EEM). LTE<sub>4</sub>: leucotrieno E<sub>4</sub>.

clínicamente estables y 3 veces al día durante las exacerbaciones. Por lo tanto, es muy poco probable que el mejor rendimiento contribuyese al aumento del FEM observado durante el estudio.

Limitamos deliberadamente nuestro estudio a los niños con asma leve persistente y sin tratamiento para evitar la posibilidad de que los medicamentos antiinflamatorios enmascarasen los efectos inducidos por el ambiente sobre los marcadores biológicos inflamatorios y funcionales, y que nuestros datos se vieran confundidos por un cumplimiento variable del tratamiento. Por otra parte, recientes estudios en los adultos<sup>28</sup> indican que la magnitud de los cambios medidos en nuestros resultados sería mucho mayor en los pacientes con asma más grave y una función más comprometida de las vías respiratorias. Además, algunos cambios inflamatorios y funcionales pueden ir varios días rezagados respecto a las modificaciones ambientales causales<sup>29</sup> y, por ello, omitirse en un estudio a corto plazo, aunque estudios similares han mostrado cambios importantes al cabo de unas horas de la exposición<sup>28</sup>.

Todos los niños incluidos en este estudio cumplieron los criterios de la Global Initiative for Asthma del diagnóstico de asma leve persistente y, conforme a estas pau-

tas, recibían tratamiento regular con corticoides inhalados, que se suspendió al menos 3 semanas antes del estudio. Los protocolos adoptados por la consulta de asma en que se captó a estos niños prescriben un tratamiento con corticoides inhalados durante 6 meses tras el diagnóstico de asma leve persistente. Si el paciente está clínicamente estable tras este tratamiento, se suspende el tratamiento dirigido a conseguir el control y se reanuda combinado con un agonista  $\beta$  de acción corta sólo si recurren los síntomas. Aunque las pautas de tratamiento recomiendan el empleo sostenido de corticoides inhalados en los pacientes con asma leve persistente, estudios recientes indican que estos pacientes pueden no necesitar un tratamiento regular. Más bien, el empleo de corticoides inhalados según los síntomas sería tan eficaz como su empleo habitual y permitiría utilizar menores dosis acumuladas<sup>30,31</sup>.

Por lo tanto, creemos que el tratamiento de nuestros sujetos fue adecuado y estuvo basado en pruebas científicas sólidas, aunque pudo no seguir estrictamente las pautas adoptadas.

Nuestros resultados concuerdan con estudios recientes que demuestran la asociación entre exposiciones relacionadas con el tránsito y aumento de la inflamación de las vías respiratorias y disminución de la función pulmonar en los niños con asma<sup>32</sup>, y contribuyen a la idea de que esta influencia negativa puede ser rápidamente reversible. Otro estudio realizado en Atlanta durante los Juegos Olímpicos de verano de 1996 concluyó que la disminución de la contaminación atmosférica resultante de la instauración de estrategias alternativas de transporte coincidió con una disminución transitoria de la morbilidad por asma en los niños<sup>33</sup>. En conjunto, estas investigaciones subrayan el impacto de la contaminación atmosférica en el exterior sobre las vías respiratorias alérgicas durante la infancia, mientras que en el pasado se prestó más atención a la contaminación de interiores porque el niño medio pasó la mayor parte del tiempo en interiores. Sin embargo, ahora se reconoce que los contaminantes atmosféricos en el exterior, especialmente el ozono y las partículas finas, pueden penetrar en los edificios y llegar al ambiente de interiores<sup>34-37</sup>, lo que ofrece otra clave que explique nuestros hallazgos. La naturaleza reversible de la inflamación de las vías respiratorias inducida por la contaminación subraya la importancia de la calidad del aire para los pacientes con asma y rinitis alérgica, e indica que se podría reducir al mínimo, o eliminar, las intervenciones farmacológicas cuando los niños asmáticos alérgicos viven en un ambiente más limpio.

El impacto de la contaminación atmosférica sobre la morbilidad por asma en los niños preocupa particularmente en Italia y en otros países europeos. En los últimos años, la concentración de algunos contaminantes, como el CO, el dióxido de azufre y el benceno, ha disminuido significativamente en la mayoría de las ciudades europeas por la mayor eficiencia de las máquinas y los combustibles. Sin embargo, al contrario que la tendencia nacional a la disminución notificada por la US Environmental Protection Agency, las concentraciones de ozono, NO<sub>2</sub> y especialmente PM<sub>10</sub> siguen siendo elevadas en la mayoría de las áreas urbanas de Europa del norte y del sur, superando con frecuencia los umbrales de seguridad fijados por la Unión Europea. Pese a la mejora de la calidad del aire conseguida en Estados Unidos

mediante la Clean Air Act, los problemas de la contaminación atmosférica persisten en muchas zonas del país y obligan al desarrollo de nuevas estrategias para disminuir aún más las emisiones.

Nuestros hallazgos no pueden ser explicados por distintos patrones de estimulación alérgica, ya que la única diferencia significativa fue el aumento del polen de *Fagaceae* en el ambiente rural sin la correspondiente sensibilización. Tampoco es probable la participación del ambiente de interiores, porque estos niños vivían en familias educadas por el personal de la consulta de asma y su ambiente domiciliario estaba muy controlado con estrategias para evitar las exposiciones a los alérgenos y los contaminantes habituales, en especial los ácaros del polvo. Este grado de control ambiental de interiores sería logísticamente imposible en un hotel, por lo que si predominasen las influencias de interiores deberíamos haber observado un empeoramiento de la inflamación y la función de las vías respiratorias en el área rural, en vez de la mejoría que medimos en la realidad.

Resulta sorprendente que la mejoría de la inflamación y la función de las vías respiratorias, observada tras la reubicación en el ambiente rural, no estuviera reflejada por cambios predecibles de la concentración urinaria de LTE<sub>4</sub>, que es el producto final del metabolismo de los cisLT en los mastocitos, los eosinófilos y los monocitos activados<sup>38-40</sup>. La falta de respuesta constante a la modulación ambiental indica que la producción de cisLT está estrictamente controlada por mecanismos intrínsecos a la fisiopatología de la inflamación alérgica o, de forma alternativa, que esta vía muestra una respuesta más lenta a los cambios ambientales extrínsecos.

Desde luego, nuestro estudio tiene varias limitaciones, derivadas en gran medida del abordaje que tanto nosotros como otros autores<sup>38</sup> hemos adoptado para imitar en lo posible la vida real y evitar los numerosos artefactos inherentes al empleo de las cámaras de exposición. En particular, es imposible descartar una contribución potencialmente beneficiosa de los factores psicógenos asociados con el cambio de ambiente. Sin embargo, esta interacción es menos probable porque, en la mayoría de los niños de nuestro estudio, el campamento escolar coincidió con su primera experiencia lejos del domicilio y de sus padres; por lo tanto, fue más probable el aumento en lugar de la disminución del estrés. Además, estudios anteriores sobre el efecto del estrés psicológico en los niños asmáticos no pudieron demostrar cambios significativos de la función pulmonar<sup>41</sup>, mientras que nuestro estudio demuestra una clara mejoría del flujo aéreo espiratorio.

## AGRADECIMIENTOS

El coste del campamento escolar de los sujetos y del personal de este estudio (total: 12.500 euros) fue abonado por las familias de los participantes (90%) y una pequeña beca (10%) de una fundación sin ánimo de lucro (Aspra Onlus, Pescara, Italia). La misma fundación aportó material formativo sobre enfermedades alérgicas (500 euros) y un reembolso para el personal médico (1.000 euros). ARTA de Pescara, Italia, ofreció fondos y tecnología para todas las mediciones ambientales. El Departamento de Pediatría del Hospital Civil de Pescara, Italia, pagó todos los estudios clínicos. El Dr. Giovanni Piedimonte estuvo financiado, parcialmente, por becas de los US National Institutes of Health (National Heart, Lung, and Blood Institute HL-61007 y National Institute of Child Health and Human Development NCS-07-11).

## BIBLIOGRAFÍA

1. Teague WG, Bayer CW. Outdoor air pollution: asthma and other concerns. *Pediatr Clin North Am.* 2001;48(5):1167-83.
2. Berkowitz GS, Wolff MS, Matte T, Susser E, Landrigan PJ. The rationale for a national prospective cohort study of environmental exposure and childhood development. *Environ Res.* 2001;85(2):59-68.
3. Rasmussen F, Taylor DR, Flannery EM, et al. Risk factors for airway remodeling in asthma manifested by a low post-bronchodilator FEV1/vital capacity ratio: a longitudinal population study from childhood to adulthood. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165(11):1480-8.
4. Anderson HR, Ponce de Leon A, Bland JM, Bower JS, Emberlin J, Strachan DP. Air pollution, pollens, and daily admissions for asthma in London 1987-92. *Thorax.* 1998;53(10):842-8.
5. 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 London for respiratory complaints. *Eur Respir J.* 1999;13(2):257-65.
6. Lipsett M, Hurley S, Ostro B. Air pollution and emergency room visits for asthma in Santa Clara County, California. *Environ Health Perspect.* 1997;105(2):216-22.
7. Peters A, Dockery DW, Heinrich J, Wichmann HE. Short-term effects of particulate air pollution on respiratory morbidity in asthmatic children. *Eur Respir J.* 1997;10(4):872-9.
8. Van der Zee S, Hoek G, Boezen HM, Schouten JP, Van Wijnen JH, Brunekreef B. Acute effects of urban air pollution on respiratory health of children with and without chronic respiratory symptoms. *Occup Environ Med.* 1999;56(12):802-12.
9. Jörres R, Nowak D, Magnussen H. The effect of ozone exposure on allergen responsiveness in subjects with asthma or rhinitis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;153(1):56-64.
10. Kehrl HR, Peden DB, Ball B, Folinsbee LJ, Horstman D. Increased specific airway reactivity of persons with mild allergic asthma after 7.6 hours of exposure to 0.16 ppm ozone. *J Allergy Clin Immunol.* 1999;104(6):1198-204.
11. Molfino NA, Wright SC, Katz I, et al. Effect of low concentrations of ozone on inhaled allergen responses in asthmatic subjects. *Lancet.* 1991;338(8761):199-203.
12. D'Amato G, Liccardi G, D'Amato M, Cazzola M. Respiratory allergic diseases induced by outdoor air pollution in urban areas. *Monaldi Arch Chest Dis.* 2002;57(3-4):161-3.
13. Fusco D, Forastiere F, Michelozzi P, et al. Air pollution and hospital admissions for respiratory conditions in Rome, Italy. *Eur Respir J.* 2001;17(6):1143-50.
14. Thompson AJ, Shields MD, Patterson CC. Acute asthma exacerbations and air pollutants in children living in Belfast, Northern Ireland. *Arch Environ Health.* 2001;56(3):234-41.
15. Hiltermann TJ, de Bruijne CR, Stolk J, et al. Effects of photochemical air pollution and allergen exposure on upper respiratory tract inflammation in asthmatics. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;156(6):1765-72.
16. Delfino RJ, Staïmer N, Gillen D, et al. Personal and ambient air pollution is associated with increased exhaled nitric oxide in children with asthma. *Environ Health Perspect.* 2006;114(11):1736-43.
17. Ogawa Y, Calhoun WJ. The role of leukotrienes in airway inflammation. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;118(4):789-98.
18. Hirst JM. An automatic volumetric spore trap. *Ann Appl Biol.* 1952;39:257-65.
19. McGill C, Malik G, Turner SW. Validation of a hand-held exhaled nitric oxide analyzer for use in children. *Pediatr Pulmonol.* 2006;41(11):1053-107.
20. Anonymous. ATS/ERS recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171(8):912-30.

21. Taylor DR, Pijnenburg MW, Smith AD, De Jongste JC. Exhaled nitric oxide measurements: clinical application and interpretation. *Thorax*. 2006;61(9):817-27.
22. Piedimonte G, Renzetti G, Auais A, et al. Leukotriene synthesis during respiratory syncytial virus bronchiolitis: influence of age and atopy. *Pediatr Pulmonol*. 2005;40(4):285-91.
23. Eliashar R, Levi-Schaffer F. The role of the eosinophil in nasal diseases. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2005;13(3):171-5.
24. Jatakanon A, Lim S, Kharitonov SA, Chung KF, Barnes PJ. Correlation between exhaled nitric oxide, sputum eosinophils, and methacholine responsiveness in patients with mild asthma. *Thorax*. 1998;53(2):91-5.
25. Gibson PG, Henry RL, Thomas P. Noninvasive assessment of airway inflammation in children: induced sputum, exhaled nitric oxide, and breath condensate. *Eur Respir J*. 2000;16(5):1008-15.
26. Paro-Heitor ML, Bussamra MH, Saraiva-Romanholo BM, Martins MA, Okay TS, Rodrigues JC. Exhaled nitric oxide for monitoring childhood asthma inflammation compared to sputum analysis, serum interleukins and pulmonary function. *Pediatr Pulmonol*. 2008;43(2):134-41.
27. Strunk RC, Szeffler SJ, Phillips BR, et al. Relationship of exhaled nitric oxide to clinical and inflammatory markers of persistent asthma in children. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;112(5):883-92.
28. McCreanor J, Cullinan P, Nieuwenhuijsen MJ, et al. Respiratory effects of exposure to diesel traffic in persons with asthma. *N Engl J Med*. 2007;357(23):2348-58.
29. Ko FWS, Tam W, Wong TW, et al. Effects of air pollution on asthma hospitalization rates in different age groups in Hong Kong. *Clin Exp Allergy*. 2007;37(9):1312-9.
30. Boushey HA, Sorkness CA, King TS, et al. Daily versus as-needed corticosteroids for mild persistent asthma. *N Engl J Med*. 2005;352(15):1519-28.
31. Papi A, Canonica GW, Maestrelli P, et al. Rescue use of beclomethasone and albuterol in a single inhaler for mild asthma. *N Engl J Med*. 2007;356(20):2040-52.
32. Holguin F, Flores S, Ross Z, et al. Traffic-related exposures, airway function, inflammation, and respiratory symptoms in children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176(12):1236-42.
33. Friedman MS, Powell KE, Hutwagner L, Graham LM, Teague WG. Impact of changes in transportation and commuting behaviours during 1996 Summer Olympic Games in Atlanta on air quality and childhood asthma. *JAMA*. 2001;285(7):897-905.
34. Dockery D, Spengler J. Indoor-outdoor relationships of respirable sulfates and particles. *Atmos Env*. 1981;15(3):335-43.
35. Long CM, Suh HH, Catalano PJ, Koutrakis P. Using time- and size-resolved particulate data to quantify indoor penetration and deposition behavior. *Environ Sci Technol*. 2001;35(10):2089-99.
36. Weschler CJ, Shields HC, Naik DV. Indoor ozone exposures. *JAPCA*. 1989;39(12):1562-8.
37. Abt E, Suh HH, Catalano PJ, Koutrakis P. Relative contribution of outdoor and indoor particle sources to indoor concentrations. *Env Sci Tech*. 2000;34:3579-87.
38. Macclouf J, Antoine C, De Caterina R, et al. Entry rate and metabolism of leukotriene C4 into vascular compartment in healthy subjects. *Am J Physiol*. 1992;263(1 Pt 2):H244-9.
39. Huber M, Muller J, Leier I, et al. Metabolism of cysteinyl leukotrienes in monkey and man. *Eur J Biochem*. 1990;194(1):309-15.
40. Kumlin M, Stensvad F, Larsson L, Dahlen B, Dahlen SE. Validation and application of a new simple strategy for measurements of urinary leukotriene E4 in humans. *Clin Exp Allergy*. 1995;25(5):467-79.
41. Liu LY, Coe CL, Swenson CA, Kelly EA, Kita H, Busse WW. School examination enhance airway inflammation to antigen challenge. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165(8):1062-7.