



# REAL ACADEMIA DE DOCTORES

---

## Epidemias de asma en Barcelona causadas por inhalación de polvo de soja

•

Discurs d'ingrés de l'acadèmica numeraria electa

Excma. Sra. M<sup>a</sup> José Rodrigo Anoro

Doctora en Medicina

A l'acte de la seva recepció, 4 de maig de 1999, i

discurs de contestació de l'acadèmic de número

Excm. Sr. Josep Llord i Brull

Doctor en Ciències Econòmiques

Barcelona

1999







Dra. M<sup>a</sup> José Rodrigo Anoro

Epidemias de asma en Barcelona  
causadas por inhalación de polvo de soja

REAL ACADEMIA DE DOCTORS

-Publicacions-



Excm. Senyor Degà – President  
Excms. Senyors Acadèmics  
Senyores i Senyors

Les meves primeres paraules seran d'agraïment a aquesta Il.lustre Corporació que tant dignament presideix l'Excm. Senyor Doctor Josep Casajuana i Gibert, per acollir-me en el seu sí com a membre numerari. El prestigi que amb tant de mereixement l'envolta, fa que em senti altament gratificada amb aquest honor, que molt aprecio.

A l'hora d'escollir el tema pel meu discurs protocolari m'he decidit pel de "EPIDEMIAS DE ASMA EN BARCELONA CAUSADAS POR INHALACIÓN DE POLVO DE SOJA".

## INTRODUCCION

En los últimos años se han descrito algunos episodios en los que numerosos asmáticos de una determinada área geográfica desarrollan una crisis de asma en un período corto de tiempo, en ocasiones de gran intensidad y de consecuencias fatales. Clásicamente, en Medicina, el concepto de epidemia se ha relacionado con enfermedad infecciosa, en la que se produce el contagio de un gran número de personas de manera simultánea. Sin embargo, aunque el asma no es una enfermedad infecciosa y en la mayoría de los casos estas crisis asmáticas son causadas por la inhalación de una determinada sustancia ambiental que produce obstrucción de las vías aéreas en personas atópicas, los hechos, ya citados anteriormente, hacen que se les pueda considerar epidemias<sup>1</sup>.

Las epidemias de asma bronquial, llamadas también brotes de asma, son pues un fenómeno descrito en la literatura médica. Las primeras que se describieron y únicas hasta la actualidad, en las que se ha establecido bien su etiología, fueron las detectadas en: Toledo, Ohio (USA) y ciudades de Brasil y Sudáfrica. En las tres, la causa fue la inhalación de polvo de ricino procedente de molinos de grano ubicados en el interior de las ciudades o próximos a las mismas. Posteriormente, el fenómeno se ha descrito en New Orleans (USA), atribuyéndose a diversos aerolergenos naturales, en especial polen de ambrosía, diversas esporas fúngicas y partículas amorfas parecidas a detritos vegetales. Más tarde se han descrito en New York (USA) y Birmingham (UK), y aunque en ambas se descartó su relación con agentes químicos ambientales, tampoco se ha podido establecer la causa<sup>2,3</sup>.

## CONCEPTO DE ASMA

Antes de describir las diferentes etapas del estudio que condujeron al conocimiento de la etiología de las epidemias de asma de Barcelona, creo interesante empezar haciendo una breve descripción del asma bronquial; ya que aunque es una entidad clínica reconocida desde hace mucho tiempo, es una enfermedad difícil de definir con precisión puesto que existen entidades que tienen características clínicas comunes a la misma. La mayoría de las definiciones propuestas hasta ahora incluyen tres criterios considerados los más característicos, como son: obstrucción bronquial reversible, hiperreactividad e inflamación. Teniendo en cuenta estas características, actualmente se la define como una enfermedad inflamatoria de las vías respiratorias con intensa hiperreactividad bronquial frente a estímulos diversos, físicos, químicos y/o inmunológicos. Estos estímulos en un individuo no asmático no producen ninguna respuesta o bien esta es mínima<sup>4</sup>.

El asma es un importante problema de salud a nivel mundial y se la considera una enfermedad relacionada con el progreso y el desarrollo de los países industrializados. Según la mayoría de estudios epidemiológicos afecta al 3-7% de la población adulta. La prevalencia mundial del asma es muy variable, oscilando desde su casi ausencia entre los esquimales canadienses hasta una prevalencia de alrededor del 35% de los habitantes de la isla Tristán da Cunha. Es más frecuente en la infancia (2-20%), con una relación 2:1 entre niños y niñas. En los adultos esta frecuencia disminuye (5-10%), afectando más a las mujeres. Esta predominancia desaparece en los ancianos, en los que se presenta con una frecuencia parecida entre ambos sexos<sup>4,5</sup>.

En los últimos años se ha observado un incremento en la prevalencia y en la gravedad de la enfermedad y por tanto en el número de hospitalizaciones por esta causa. Esto se ha atribuido a diversos factores entre los que cabe destacar la polución atmosférica, un incremento del hábito tabáquico y un aumento de la concentración y número de alérgenos ambientales. Estudios

sobre el coste sanitario global que supone un paciente asmático demuestran que se sitúa en alrededor del 14% del presupuesto familiar<sup>4,5</sup>.

El asma bronquial es una enfermedad multifactorial, en cuya aparición se cree que tiene un papel importante la genética, una disregulación entre el sistema nervioso simpático y parasimpático, la inflamación de la pared bronquial por diversos estímulos, la influencia de agentes irritantes de la mucosa bronquial, factores infecciosos, psico-emocionales y la atopia.

Los factores que pueden desencadenar una crisis asmática son muchos y actúan por vías y mecanismos heterogéneos. La alergia es el desencadenante más frecuente de asma bronquial. Los antígenos que inducen una reacción alérgica se denominan alérgenos. Estas reacciones alérgicas o reacciones de hipersensibilidad tipo I, según la clasificación de Gell y Coombs, están mediadas por anticuerpos IgE y constituyen reacciones inflamatorias de instauración inmediata, causadas por la liberación de mediadores inflamatorios por dos tipos de células, mastocitos y basófilos<sup>6</sup>.

Los anticuerpos IgE se fijan por su extremo Fc a receptores específicos localizados en la membrana de dichas células sensibilizándolas, y donde pueden permanecer varias semanas. Cuando se produce un nuevo contacto con el alérgeno, este se une a dos o más moléculas de IgE fijadas a las membranas celulares, lo que desencadena la degranulación de las mismas y liberación de sus mediadores. Tales mediadores inflamatorios son los que causan las manifestaciones clínicas, las cuales según la vía de acceso y el grado de difusión en el interior del organismo, pueden adoptar una forma localizada, como es la rinitis y el asma, o generalizada como son las reacciones anafilácticas desencadenadas por medicamentos, picaduras de insectos o ciertos alimentos<sup>6</sup>.

Los individuos proclives a las reacciones de hipersensibilidad inmediata se llaman atópicos y suelen tener una mayor

concentración sérica de IgE y más receptores de IgE por mastocito que los individuos no atópicos. La síntesis de IgE esta regulada por: la herencia, la exposición al antígeno, la naturaleza del mismo, los linfocitos T cooperadores y las citocinas segregadas por los mismos. El patrón de herencia completo es multigénico y los estudios familiares han demostrado que la transmisión de la atopia es autosómica. Los individuos atópicos, además de tener una concentración plasmática de IgE elevada, por un control antígeno-inespecífico, llamado superregulación de la producción de IgE, que no esta ligado al complejo mayor de histocompatibilidad (MHC), también heredan la capacidad de sintetizar anticuerpos IgE específicos frente a determinados antígenos y esta capacidad puede estar unida a alelos particulares de la clase II del MHC<sup>7</sup>.

Los alérgenos son sustancias ubicuas a las que todos los individuos están expuestos y su antigenicidad no depende de propiedades intrínsecas de los mismos sino de la capacidad de ciertos individuos de desarrollar una respuesta de tipo IgE frente a ellos. Su naturaleza es muy diversa y son varias las vías por las que dichos antígenos entran en contacto con el organismo, siendo la más común la vía aérea, pero sin descartar la digestiva y la intracutánea<sup>6</sup>. A pesar de que el rápido desarrollo de tecnologías para el análisis de ADN y proteínas ha hecho posible que algunos alérgenos importantes sean clonados y expresados como proteínas recombinantes homogéneas, que en muchos casos tienen una actividad alérgica comparable a la proteína alérgica natural, son pocos los que se han aislado, purificado y secuenciado. La obtención de alérgenos purificados necesita de procedimientos complejos, además de una infraestructura de laboratorio muy especializada. Las características moleculares de los mismos hacen que en muchos casos sea difícil su obtención. Clásicamente los alérgenos se aíslan a partir de extractos antigénicos que son las soluciones derivadas del tratamiento de la sustancia nativa que los contiene, con soluciones acuosas.

En dichos extractos antigénicos se hallan: 1) sustancias alérgicas, 2) sustancias irrelevantes, desde el punto de vista aler-

génico y 3) sustancias irritantes inespecíficas, lo que determina que la proporción de la sustancia alergénica en dichas mezclas, sea baja. Entre los alergenos purificados, la mayoría no parecen tener ninguna propiedad fisicoquímica característica; ya que, el análisis de aminoácidos e incluso su secuencia, no han revelado ninguna característica única en la estructura de los mismos. Sin embargo, hay que resaltar que los alergenos más potentes son proteínas o glicoproteínas y en algunos casos, polisacáridos de origen fúngico. Entre las propiedades físicas es importante el tamaño de los mismos; ya que la mucosa de las vías respiratorias ejerce una función de defensa que impide que partículas de más de 20  $\mu\text{m}$  alcancen el árbol bronquial de forma que las que alcanzan los alvéolos no son más grandes de 3  $\mu\text{m}$ . Otros factores importantes en cuanto a la sensibilización son: 1) el tipo de polinización de las plantas. Las anemófilas, en las que el polen es transportado por el aire, son más sensibilizantes que las plantas en las que los insectos transportan los granos de polen y 2) la climatología, ya que el grado de humedad y las temperaturas son importantes en la germinación. Por ello, se realizan estudios estacionales y anuales de partículas reactivas para información de los enfermos alérgicos. Los alergenos causantes de esta enfermedad varían dependiendo del ecosistema en el que vive el paciente.

En la tabla 1 se describen algunos de los alergenos más importantes de nuestro medio, susceptibles de causar asma<sup>6</sup>.

Tabla 1. Algunos de los principales alergenicos más importantes susceptibles de causar asma alérgico <sup>4,6</sup>.

ALERGENO	ANTIGENO PRINCIPAL	PM (KDa)
<b>1. Polenies</b>		
<i>Criptomeria japonica</i> (cedro)	<i>Cry j 1</i>	45
<i>Quercus alba</i> (roble)	<i>Que a 1</i>	17
<i>Betula verrucosa</i> (abedul)	<i>Bet v 1</i>	17
	<i>Bet v 2</i>	15
<i>Olea europea</i> (olivo)	<i>Ole e 1</i>	19
<i>Phleum pratense</i> (h. timotea)	<i>Phl p 1</i>	34
<i>Dactylis glomerata</i> (grama)	<i>Dac g 1</i>	31
<i>Lolium perenne</i> (ballico)	<i>Lol p 1</i>	34
<i>Parietaria judaica</i>	<i>Par j 1</i>	12
<i>Parietaria officinalis</i>	<i>Par o 1</i>	14
<b>2. Acaros</b>		
<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>	<i>Der p 1</i>	25
	<i>Der p 2</i>	14
	<i>Der p 3</i>	28 - 30
	<i>Der p 4</i>	60
	<i>Der p 5</i>	14
	<i>Der p 6</i>	25
	<i>Der p 7</i>	22 - 28
<i>Dermatophagoides farinae</i>	<i>Der f 1</i>	25
	<i>Der f 2</i>	14
	<i>Der f 3</i>	30
<i>Euroglyphus manei</i>	<i>Eur m 1</i>	25
<b>3. Animales</b>		
<i>Felis domesticus</i> (gato)	<i>Fel d 1</i>	35
<i>Rattus norvegicus</i> (rata)	<i>Rat n 1</i>	17
<b>4. Hongos</b>		
<i>Aspergillus fumigatus</i>	<i>Asp f 1</i>	18
	<i>Asp f 2</i>	90
	<i>Asp f 3</i>	55
<i>Alternaria alternata</i>	<i>Alt a 1</i>	28

En la etiología del asma, como enfermedad con un importante componente alérgico, la genética juega un papel predominante. A pesar de ello, hasta hace poco tiempo no se han podido conocer los genes relacionados con el asma y sus fenotipos asociados (ej: atopia, hiperreactividad bronquial), y como influyen en el desarrollo de la enfermedad. Hoy se sabe que participa un complejo de múltiples genes que intervienen tanto en el origen como en la severidad de dicha enfermedad<sup>8</sup>.

Otros factores desencadenantes de la enfermedad son: el ejercicio físico, las infecciones pulmonares (especialmente las causadas por virus), factores climáticos y polución ambiental, factores psíquicos y determinados medicamentos antiinflamatorios; de ellos hay que resaltar el ácido acetilsalicílico como agente causal del 5-20% de pacientes asmáticos<sup>1</sup>. La interacción entre la susceptibilidad multigénica e influencias ambientales, es pues lo que determina el inicio y el desarrollo del asma<sup>8</sup>.

Clásicamente se ha dividido el asma en los siguientes tipos <sup>1,9</sup>:

1) Asma extrínseca: En este tipo, la constricción de las vías aéreas esta causada por una reacción inmunológica de hipersensibilidad tipo I o alérgica, mediada por anticuerpos de tipo IgE, según la clasificación de Gell y Coombs. Este tipo de asma, debuta normalmente en la infancia, en el seno de familias con otros miembros afectados de algún proceso alérgico. Las crisis suelen presentarse con una periodicidad estacional coincidiendo con la presencia del alérgeno causal en el ambiente.

2) Asma intrínseca: En este término se engloban los enfermos asmáticos en los que no se puede identificar ningún factor ambiental o etiología inmunológica. Suele iniciarse en la edad adulta e incluso en la vejez, con tendencia a convertirse en una enfermedad crónica y con escasas variaciones en el tiempo. Las crisis, al contrario del asma extrínseco, no presentan una determinada periodicidad. Sin embargo, estudios epidemiológicos recientes atribuyen un componente alérgico a este tipo de asma,

ya que mínimas concentraciones de un determinado alérgeno son suficientes para desencadenar una crisis asmática y el no detectarlo puede ser un fallo de sensibilidad de los métodos diagnósticos. Suele caracterizarse por una mala respuesta a los broncodilatadores, pero buena a los corticoides.

Aunque esta clasificación está muy extendida tiene, sin embargo, un valor relativo y confiere una excesiva importancia a los mecanismos alérgicos. No hay que olvidar que el asma es una enfermedad que puede desencadenarse por múltiples factores en individuos con hiperreactividad bronquial y el componente alérgico es uno más de estos factores. De hecho, en muchas ocasiones ante una determinada crisis asmática, tanto en pacientes extrínsecos como intrínsecos, no puede precisarse cual ha sido el agente desencadenante, ya que cualquiera de ellos puede ser el responsable al actuar sobre un fondo de inflamación progresiva de la mucosa bronquial.

3) Asma laboral: En este tipo de asma las crisis asmáticas se producen por la inhalación de sustancias utilizadas en el ambiente laboral del paciente. Su frecuencia se va incrementando debido a que cada vez hay un mayor número de sustancias utilizadas en la industria capaces de desencadenar este tipo de reacciones. La enfermedad puede ser inducida por reacciones alérgicas, por un efecto irritativo sobre los receptores del epitelio bronquial o por mecanismos todavía no bien conocidos<sup>4</sup>.

La manifestación clínica del asma es una combinación de disnea, sibilancia, tirantez torácica con sensación de molestia en la zona central del tórax y tos de intensidad variable. Los síntomas pueden ser muy intensos y severos en las crisis o agudizaciones de la enfermedad, hasta prácticamente ausentes en los períodos o fases de remisión o entre crisis de la misma<sup>9</sup>.

En algunas ocasiones, las crisis asmáticas pueden acompañarse de obstrucciones bronquiales importantes que comienzan bruscamente, o por el contrario se incrementan de forma progresiva durante varios días y su resolución precisa de un trata-

miento y vigilancia médica continuada, ya que de lo contrario puede tener consecuencias fatales. Este cuadro es la principal complicación del asma y se conoce como agudización grave del asma, en la que el grado de obstrucción de los bronquios puede ser máximo<sup>4</sup>.

Las formas clínicas del asma se pueden clasificar en tres tipos<sup>4,9</sup>:

1) Asma intermitente: Es la forma más frecuente y se caracteriza por su presentación en forma de crisis paroxísticas con períodos asintomáticos. Las crisis de asma pueden estar relacionadas con factores desencadenantes diversos: 1) alérgicas, como el asma polínico. Los síntomas aparecen en las épocas de polinización de las plantas, principalmente en primavera y verano, luego el individuo permanece asintomático, 2) no alérgicas, como después de un ejercicio intenso, exposiciones a tóxicos ambientales y a determinadas sustancias en el medio de trabajo, infecciones víricas, etc. También es variable la intensidad de las crisis desde episodios leves, que se solucionan en el domicilio hasta formas graves que precisan atención médica hospitalaria. En general, el asma intermitente tiene buen pronóstico.

2) Asma persistente o crónica: Es la forma más frecuente en los pacientes que inician sus síntomas en la edad adulta y es poco frecuente en los niños. Se caracteriza por la presencia casi diaria de síntomas continuos en forma de tos, sibilancias y disnea oscilante, de intensidad variable. Los síntomas suelen aumentar por las noches, en especial durante las primeras horas de la madrugada, con agudizaciones intensas y frecuentes que limitan la actividad física. El control continuado de la función respiratoria demuestra que la obstrucción bronquial sigue un ritmo circadiano, acentuándose por las mañanas. No se conoce la causa de estas oscilaciones y se atribuyen a la ampliación exagerada de un fenómeno que ocurre en las personas sanas. En dichas oscilaciones, las resistencias bronquiales también oscilan, pero menos acentuadas que en los asmáticos. Muchas veces la enfermedad se inicia con un episodio catarral de etiología aparentemente vírica.

Aunque la alergia, como causa desencadenante en este tipo de asma, no suele ser importante comparándola con el asma intermitente, la exposición continua a aeroalergenos y alergenolaborables es en muchos casos la causa desencadenante de asma persistentes. Este tipo de asma tiene peor pronóstico que el asma intermitente. Es una forma que no suele curarse y el paciente requiere tratamiento y supervisión médica de por vida<sup>4,5</sup>.

3) Asma atípica: Este término se aplica a pacientes en los que los síntomas no son los habituales, tales como tos persistente aislada, disnea de esfuerzo u opresión torácica. En muchos de estos casos es difícil hacer un diagnóstico correcto<sup>4,9</sup>.

El diagnóstico de asma bronquial incluye un interrogatorio minucioso de los síntomas, pruebas funcionales respiratorias y pruebas inmunológicas, las cuales confirman si un asmático tiene un componente alérgico. Las pruebas inmunológicas comprenden pruebas *in vivo* e *in vitro*.

Las pruebas *in vivo* incluyen: 1) pruebas cutáneas, que consisten en la aplicación tópica del alérgeno en la piel. Hay dos modalidades, la más utilizada es la llamada *prick-test* que se basa en el depósito de una gota de extracto alérgico sobre la piel, generalmente en la cara anterior del antebrazo, y con una lanceta se practica una finísima escarificación. Se considera la prueba positiva si transcurridos 10 minutos, se produce en dicha zona una reacción significativa de la piel en forma de pápula. Una prueba positiva frente a un alérgeno indica que los mastocitos de la piel están sensibilizados con anticuerpo IgE específicos frente al alérgeno probado; 2) pruebas de provocación bronquial y nasal, que consisten en la administración local y deliberada de un alérgeno en los bronquios o la nariz de un paciente, para provocar una respuesta equivalente a la situación clínica producida cuando se expone el individuo al alérgeno de forma natural.

Las pruebas *in vitro* incluyen: 1) medida de los niveles séricos de IgE total, 2) medida de los anticuerpos IgE frente al aler-

geno específico, 3) medida de la capacidad de los basófilos para liberar histamina u otros mediadores inflamatorios, 4) determinación de mediadores liberados por los eosinófilos y 5) determinación de citocinas liberadas por las células responsables de la reacción anafiláctica<sup>6</sup>.

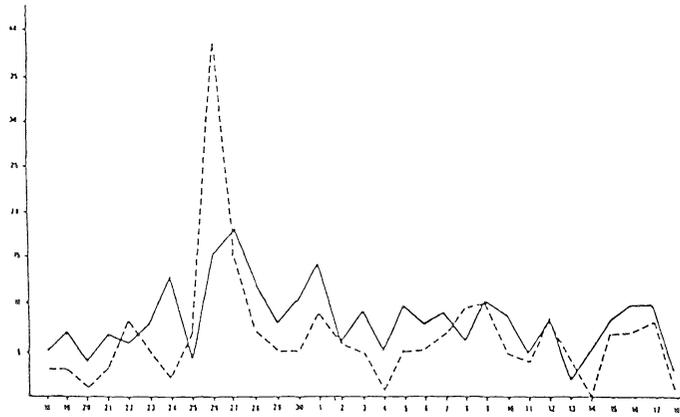
Dentro de las pruebas *in vitro* las más utilizadas son la determinación de IgE total e IgE específica a el /los alérgeno/ os a estudiar. Como se ha comentado, la inmunoglobulina E es el anticuerpo que mediatiza las reacciones alérgicas y cuyo aumento en plasma demuestra que en aquel individuo se ha producido una reacción alérgica<sup>6</sup>.

La mayoría de las veces la positividad de la IgE específica se produce frente a varios alérgenos y el asmático se califica de asmático con componente extrínseco y de tipo atópico. Alguna vez la positividad se produce sólo frente a un alérgeno y en este caso, si se correlaciona con la clínica, se califica de asmático con componente extrínseco pero de tipo no atópico. Este último, es el caso del asma laboral-ocupacional o ambiental, producida por una sola sustancia antigénica. Aquí, los incrementos de IgE son específicos para un sólo alérgeno y es el tipo de asma sobre el que enfocamos nuestro estudio, puesto que está producido por una sola sustancia. En estos casos, se considera de interés la continuación del estudio, enfocado a la caracterización del antígeno responsable, mediante técnicas inmunoquímicas que más adelante comentaré.

## ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LAS EPIDEMIAS DE ASMA DE BARCELONA

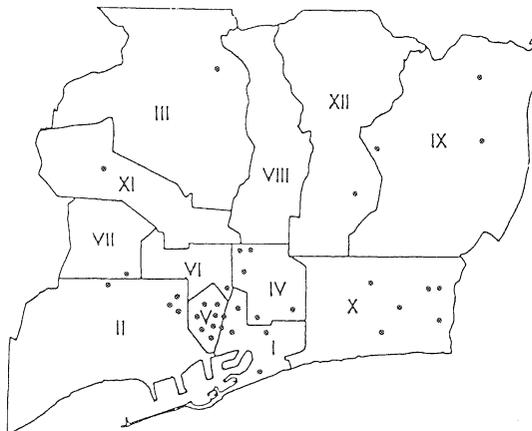
Las epidemias de asma bronquial ocurridas en Barcelona ocasionaron que un grupo de individuos padecieran crisis de asma alérgico debidas a un agente desconocido. Globalmente, entre los años 1981-87, en Barcelona se detectaron un total de 26 epidemias de asma severo que afectaron a 687 pacientes y causaron 1155 ingresos en los Servicios de Urgencias de los 6 Hospitales más grandes de la ciudad. Estas epidemias causaron al menos 15 muertes debidas a asma agudo severo antes del ingreso de los pacientes en el Hospital. Una característica de estas epidemias, como el resto de epidemias de asma descritas en la literatura, es que fueron detectadas por los médicos de los Servicios de Urgencias de los Hospitales, al observar un número elevado de enfermos afectados por crisis súbitas de asma bronquial. Estos enfermos, en la mayoría de los casos, son alérgicos a diversos antígenos ambientales, por lo que la identificación de la etiología, sobre todo en el caso de los antígenos ambientales vegetales, puede contribuir a solucionar un problema de salud pública<sup>10,11</sup>.

En concreto, en dichos días se detectaron un número de ingresos por asma de 40 pacientes, siendo la media diaria de admisiones habituales en los Servicios de Urgencias por esta patología de 1 a 9 (figura 1). Esta diferencia, en el número de ingresos por asma, resultó ser estadísticamente muy significativa. Por el contrario, no se observaron incrementos significativos en el número de niños visitados en los Servicios de Urgencias por asma bronquial<sup>11</sup>. En resumen, durante estas epidemias, el número de ingresos por asma en los Servicios de Urgencias se incrementaron hasta 7 veces, incrementos que se observaron mucho más en adultos que en niños, sin diferencias entre sexos.



**Figura 1.** Número de casos diarios de asma en Barcelona. Registro realizado durante dos meses, en uno de los años en que ocurrieron dichas epidemias <sup>11</sup>.

La mayoría de los ingresos en los Servicios de Urgencias de los 6 hospitales más grandes de la ciudad se produjeron en un período corto de tiempo, de aproximadamente 4 horas, entre mediodía y las cuatro de la tarde. No sé sabía porque afectaba más a adultos que a niños. Para explicarlo, se barajaron diversas hipótesis, sin llegar a ninguna conclusión.



**Figura 2.** Mapa de los distritos de Barcelona. Los puntos o círculos indican los lugares, situados en los distritos I, V y VI, cercanos al puerto, donde los pacientes notaron los primeros síntomas de asma <sup>11</sup>.

La distribución de las áreas geográficas en las que los pacientes asmáticos primero notaron síntomas, mostraron una agrupación en una área restringida de la ciudad, cercana al puerto; en cambio, los pacientes menores de 14 años no mostraron esta concentración en el espacio, distribuyéndose ampliamente por la ciudad<sup>11</sup>.

La asociación espacial y temporal de estas crisis de asma resultó muy significativa e hizo pensar que podría tratarse de una epidemia de asma originada en una zona determinada de la ciudad, y por tanto con un punto de origen concreto<sup>11</sup>.

La repetición de dichas epidemias y la gravedad de las crisis de asma bronquial en algunos de los pacientes, estimuló la creación de un grupo de trabajo multicéntrico y multidisciplinario que se llamó "Grup Col.laboratiu per a l'estudi de l'Asma de Barcelona". Dicho grupo estaba constituido por neumólogos, epidemiólogos, meteorólogos, bioquímicos e inmunólogos. El equipo inició su investigación en 1985 y diseñó un estudio que pretendía, además de investigar el posible papel etiológico de la contaminación atmosférica en las epidemias, confirmar su existencia real y describir sus características. Para ello, se diseñó un registro de urgencias respiratorias que permitía conocer prospectivamente el número diario de urgencias por asma de toda la ciudad. En este estudio, como ya se ha comentado, participaron 6 hospitales de la ciudad: Sant Pau, Sant Joan de Deu, Vall d'Hebron, Mar, Esperança y Clinic, que cubrían el 90% de las admisiones de urgencias médicas de la ciudad<sup>12</sup>.

La definición de urgencias por asma bronquial, difícil de hacer, se realizó por consenso entre neumólogos de los diferentes hospitales participantes en el estudio<sup>11,12</sup>. La característica clínica más destacada de estas crisis de asma atendidas en los días epidémicos era la aparición súbita, de forma severa y grave, de los síntomas que remitían tras la instauración del tratamiento<sup>9</sup>.

## ESTUDIOS ETIOLOGICOS DE LAS EPIDEMIAS DE ASMA

La primera sospecha sobre la etiología de estas epidemias, como ha ocurrido con otras epidemias de asma, se atribuyó a la contaminación atmosférica. La coincidencia horaria entre la llegada de pacientes a los Servicios de Urgencias en una epidemia ocurrida en el año 1983 y la concentración de óxidos de nitrógeno (aproximadamente entre 10 y 11 de la mañana) detectada en el aire de la ciudad, permitió establecer la hipótesis de que las epidemias podrían ser producidas por un aumento esporádico de los niveles de contaminantes atmosféricos, fundamentalmente de dióxido de nitrógeno<sup>12,13</sup>. En dicho día, las condiciones meteorológicas se caracterizaron por la presencia de presiones atmosféricas altas, con temperaturas entre 12 y 19 °C y velocidad del viento inferior a 5 m/seg, de dirección sur<sup>3</sup>.

Sin embargo, posteriormente y en cuanto a la contaminación atmosférica, considerada en el inicio del estudio como la causante de estas epidemias, se demostró, que tanto el nivel de contaminación atmosférica como las condiciones meteorológicas eran semejantes a los otros días considerados epidémicos, pero no diferían de otros días no epidémicos.

El hecho de que la epidemia fuese considerada de tipo "punto de origen" y de que la contaminación atmosférica no parecía ser la causa, orientó la investigación etiológica a un agente biológico o químico procedente del puerto o de la zona franca de la ciudad, hecho apoyado porque: 1) las áreas más cercanas al puerto tenían los porcentajes más altos de estas crisis asmáticas y 2) por las condiciones de estabilidad atmosférica con presiones barométricas altas y estancamiento aéreo con vientos flojos de menos de 5 m/seg, y en dirección sur. Este patrón de condiciones atmosféricas era favorable al transporte sobre la ciudad de un hipotético agente ambiental emitido desde un foco del puerto de Barcelona.

La persistencia de dicha restricción geográfica en los casos de asma detectados, en áreas cercanas al puerto y al área indus-

trial, condujo a considerar estas áreas como las fuentes posibles de dichos brotes<sup>11</sup>.

Durante este tiempo, se estudiaron las actividades de descarga del puerto de Barcelona y se observó una coincidencia entre descarga de soja en el puerto y los brotes de asma<sup>3</sup>. Para comprobar dicha asociación, y a pesar de que se habían publicado pocos casos de asma debidos a la soja, en un número reducido de sueros de pacientes que padecieron asma durante uno de estos brotes, se determinó la presencia de IgE específica a más de 20 alérgenos comunes e industriales, así como a un extracto de soja comercial. Los resultados de este estudio, demostraron que un 72% de los sueros de estos pacientes, tenían niveles elevados de anticuerpos IgE frente al extracto de soja. Por el contrario, sólo un 15% de los sueros mostraron anticuerpos IgE específicos a algunos de los otros alérgenos estudiados.

Estos resultados, junto con la coincidencia ya citada de las descargas de soja con los brotes de asma, hizo plantear la hipótesis de que estas descargas podían ser la causa de las epidemias. En este caso la importancia del estudio radicó, no sólo en las propias epidemias de asma bronquial ocurridas en la ciudad y que afectaron a un gran número de individuos, sino también, a que la causa de las mismas se debiera a la semilla de soja, vegetal de gran importancia industrial y económica y al hecho de que hasta la actualidad no se hayan descrito efectos de esta magnitud en el área de la salud<sup>10</sup>.

Para demostrar la hipótesis de la causalidad de la soja, se realizaron dos estudios, básicamente epidemiológicos; el primero, dirigido a estudiar la asociación entre días epidémicos y descarga de diferentes productos en el puerto y el segundo, un estudio caso-control inmunológico con la finalidad de evaluar la relación entre episodio de asma y descarga de soja a nivel individual<sup>3,14</sup>. El estudio caso-control es uno de los diseños clásicos que utilizan los epidemiólogos para el estudio de la etiología de las enfermedades.

Mi participación como miembro integrante del “Grup Col·laboratiu per a l’estudi de l’Asma de Barcelona” consistió en la realización del estudio básico de laboratorio que aportó las evidencias inmunológicas que contribuyeron a la demostración de la etiología de estas epidemias de asma.

Los resultados del primer estudio epidemiológico, antes citado<sup>3</sup>, demostraron una asociación de dichos brotes únicamente con la descarga de soja, ya que en ese momento del estudio habían acontecido 13 días epidémicos, en la totalidad de los cuales se había producido descargas de soja. Por el contrario, no hubo ningún día epidémico en ausencia de descarga de soja. Entre muchos productos evaluados sólo el trigo tenía una asociación estadísticamente significativa con los días de asma epidémico; sin embargo, esta asociación significativa desaparecía al estratificar por las descargas de soja.

El estudio caso-control inmunológico consistió en la determinación de IgE total e IgE específica frente a extractos de soja y a un panel de alérgenos comunes y se realizó en dos grupos de pacientes: 86 asmáticos epidémicos y 86 asmáticos no epidémicos, entendiendo por no epidémicos los pacientes que ingresaron en los servicios de urgencias en días no epidémicos<sup>14</sup>.

Los resultados obtenidos confirmaron que 64 (74,4%) pacientes del total de los casos estudiados tenían IgE específica a un extracto antigénico de semilla de soja comercial, porcentaje que se incrementó al 84,9% cuando se utilizó un extracto de polvo de soja procedente de los silos de la ciudad que probablemente serían la causa de estos brotes de asma bronquial. Por el contrario, sólo el 5,8% de los pacientes asmáticos no epidémicos, presentaron valores detectables de IgE específica a la soja<sup>14</sup>.

## ALERGENICIDAD DE LA SEMILLA DE SOJA

La soja (*Glycine max*) es un miembro de la familia Papilionaceae. Es originaria de los pueblos del Este de Asia, formando parte de la dieta alimentaria básica de estos países. En el siglo XX, con el desarrollo de la industria aceitera y el consumo creciente de grasas vegetales el comercio de la misma se difundió por todo el mundo, siendo actualmente EEUU el principal productor y exportador. La soja es el cereal más importante del mundo, representando una de las fuentes de proteína más barata y abundante. La gran importancia económica de la misma ha hecho que la composición de su semilla sea bien conocida<sup>15-17</sup>.

Hoy se sabe que la semilla de soja puede producir alergia alimentaria y respiratoria, siendo los alérgenos responsables de ambas entidades diferentes. La utilización de la soja en la industria alimentaria, en especial en la elaboración de alimentos infantiles como sustituto de la leche de vaca, ha sido cada vez mayor, por lo que la alergia alimentaria causada por la ingestión de dichos productos está bien documentada. El principal alérgeno de soja responsable de la misma es una proteína de unos 20 kDa de peso molecular, conocida como inhibidor de la tripsina tipo Kunitz<sup>18-21</sup>. Por el contrario, la alergia respiratoria causada por la inhalación de polvo de soja es menos conocida; así desde 1934, en que se describe por primera vez en cinco individuos que trabajaban en una planta procesadora de soja, sólo se han descrito casos muy aislados de asma alérgico a consecuencia de la exposición a polvo de soja por vía respiratoria<sup>22-26</sup>.

## IDENTIFICACION Y CARACTERIZACION PARCIAL DE LOS ANTIGENOS DE LA SEMILLA DE SOJA

Una vez identificada la sustancia causante de las epidemias se consideró necesario proseguir los estudios para probar definitivamente que la soja descargada en el puerto de la ciudad era la causa de estas epidemias. La finalidad de dicho estudio era identificar las proteínas contenidas en diferentes extractos procedentes de varias partes de la semilla, que eran reconocidas por los anticuerpos IgE específicos a la soja contenidos en el suero de estos pacientes. Esto constituyó un complemento a los resultados del estudio preliminar de IgE específica. Para ello se inició un protocolo de estudio en la Mayo Clinic (Rochester, MN, USA), dirigido por el Dr. C.E. Reed responsable del Allergic Diseases Research Laboratory de dicho hospital. Este protocolo de estudio se realizó utilizando diversas técnicas inmunológicas y concluyó con la demostración de que la soja descargada en el puerto de la ciudad de Barcelona era la causa de dichas epidemias de asma<sup>27,28</sup>.

Describiré de forma más detallada esta etapa del estudio que supuso mi mayor aportación a la investigación.

El protocolo de estudio comprendía las siguientes etapas:

1. Preparación de extractos antigénicos de diferentes partes de la semilla de soja.
2. Determinación de anticuerpos IgE específicos, frente a los diferentes extractos antigénicos de la semilla de soja, en el suero de los pacientes asmáticos.
3. Estudio de la semejanza antigénica de los diferentes extractos, obtenidos de las distintas partes de la semilla.
4. Comparación cualitativa de los alergenos de dichos extractos, reconocidos por los anticuerpos IgE específicos de los pacientes asmáticos, mediante técnicas de Western blot. Previa-

mente se realizaron estudios electroforéticos de los extractos antigénicos en geles de poliacrilamida que separan e identifican las proteínas contenidas en los mismos, por su carga eléctrica (IEF) y por su peso molecular (SDS-PAGE).

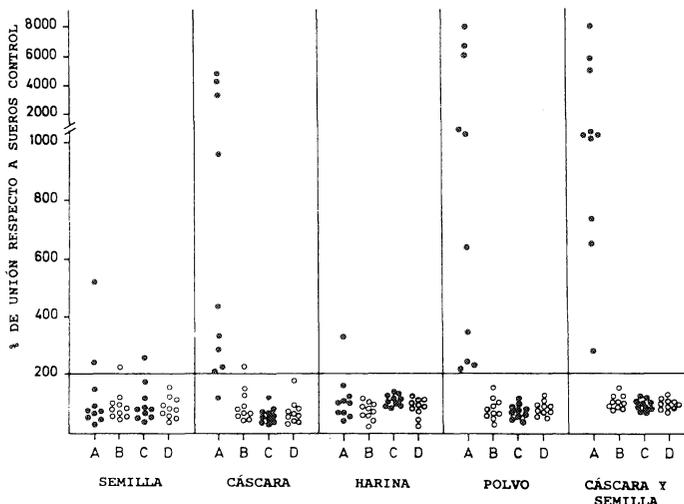
Para realizar este protocolo se estudió un número reducido de individuos englobados en 4 grupos distintos:

- A) 10 asmáticos epidémicos.
- B) 10 asmáticos no epidémicos.
- C) 10 asmáticos residentes fuera de la ciudad de Barcelona.
- D) 10 individuos sanos.

Todos los individuos de cada grupo estaban emparejados por edad y sexo.

Siguiendo el protocolo antes citado, en primer lugar se prepararon extractos antigénicos frente a diferentes fuentes de soja: soja nativa, soja limpia, harina, escamas, cáscara, polvo de soja y desperdicios constituidos por una mezcla del polvo y cáscara de soja fundamentalmente. Una vez preparados los diferentes extractos antigénicos se determinaron los anticuerpos IgE específicos en los sueros de los 4 grupos de individuos estudiados, por un método estandarizado en el laboratorio. Los resultados de este estudio demostraron que sólo el grupo de pacientes asmáticos epidémicos tenían niveles elevados de IgE específica a la soja y que dicha antigenicidad se encontraba principalmente en la cáscara de soja.

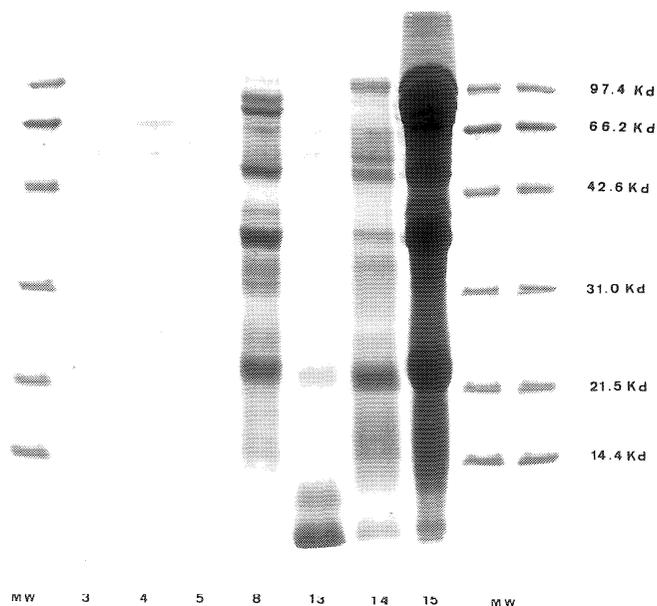
Paralelamente, se estudió la semejanza antigénica de los diferentes extractos mediante experimentos de competición, llamados ensayos de inhibición del RAST. Estos métodos se utilizan para estudiar el grado de similitud en la composición antigénica de diferentes antígenos. Los experimentos demostraron que los extractos antigénicos obtenidos de las diferentes fuentes de la semilla de soja, compartían antígenos comunes y confirmaron que la cáscara de soja contenía el antígeno más potente.



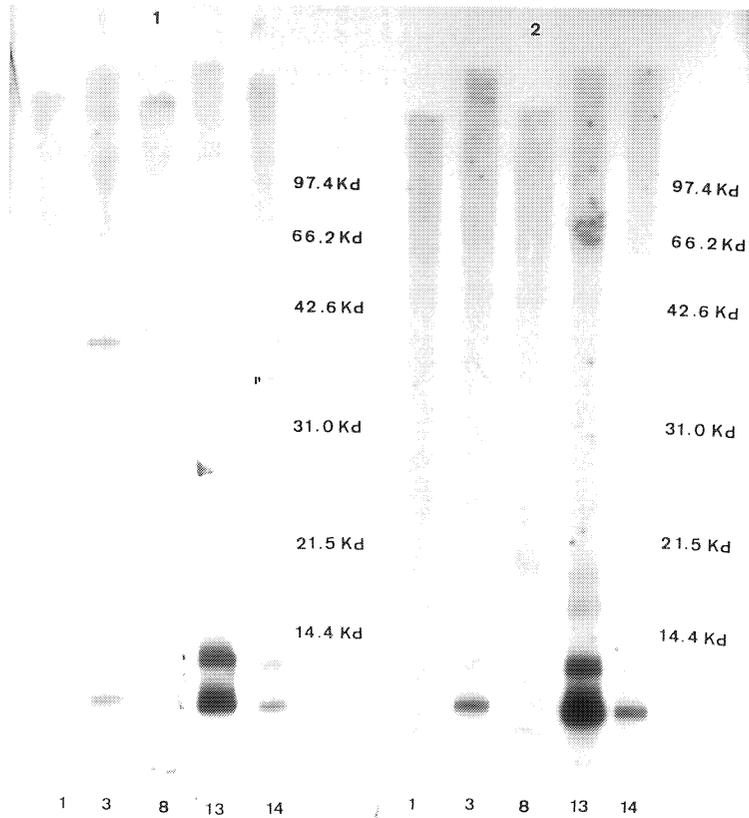
**Figura 3.** Resultados de anticuerpos IgE específica en los 4 grupos de individuos estudiados (A,B,C y D) a los siguientes extractos antigénicos: semilla de soja, cáscara, harina, polvo y mezcla de polvo y cáscara de soja. Sólo los sueros del grupo A (grupo de pacientes asmáticos epidémicos), mostraron resultados positivos, principalmente a cáscara (90%), y a polvo y mezcla de polvo y cáscara(100%)<sup>28</sup>.

Finalmente, se llevó a cabo el estudio de la caracterización de los diferentes extractos, para comprobar que proteínas de estos eran las reconocidas por los anticuerpos IgE específicos de los pacientes. La obtención de los patrones de proteínas que reconocían los sueros de estos pacientes precisaba conocer previamente la composición de dichos extractos. Esto se realizó mediante dos técnicas electroforéticas. Estas técnicas caracterizan las proteínas en función de su peso molecular (SDS-PAGE) y de su punto isoeléctrico (IEF). La combinación de ambos métodos demostró que los diferentes extractos estaban constituidos por más de 30 proteínas con un amplio rango de pesos moleculares comprendidos entre 94.4 kDa e inferiores a 14.4 kDa, la mayoría de ellas con pHs ácidos en un rango entre 4 y 6. Los extractos con un mayor contenido de proteínas de bajo peso molecular eran los de cáscara y polvo.

Sin embargo, no todos los pacientes reaccionaban a las mismas proteínas. Al aplicar técnicas de *immunoblotting*, las cuales permiten conocer patrones de reactividad, se obtuvieron varios perfiles. Uno de ellos, identificó bandas de proteínas para los extractos de la cáscara de aproximadamente 42 kDa, e inferiores a 14.4 kDa y sólo proteínas inferiores a 14.4 kDa para los extractos de polvo y desperdicios (mezclas de polvo y cáscara de soja fundamentalmente). Un segundo patrón, más frecuente, sólo mostró bandas de proteínas con PM inferiores a 14.4 kDa. En conclusión, la mayoría de los sueros de los pacientes reaccionaban fuertemente con glicoproteínas de bajos pesos moleculares, inferiores a 14,4 kDa, y pHs inferiores a 6, por lo que se consideró que estas proteínas podían ser los antígenos mayores (se considera antígeno mayor a aquel que es reconocido por los anticuerpos de más del 90% de los individuos afectados). Este hallazgo, corroboró los hechos descritos en la literatura de que las proteínas que causan atopia son característicamente de bajo peso molecular y pH ácido.



**Figura 4.** SDS-PAGE extractos de soja de diferentes partes de la misma. Se observa un alto contenido de proteínas con un rango amplio de pesos moleculares<sup>28</sup>.



**Figura 5.** Patrones más frecuentes de bandas de proteínas reconocidas por los sueros de los pacientes asmáticos epidémicos con anticuerpos IgE específicos a soja, obtenidas por un método de Western- blot, para los extractos de semilla entera, cáscara, harina, polvo y polvo más cáscara. Todos los sueros reaccionan con proteínas de peso molecular inferiores a 14,4 kDa, para los extractos de cáscara, polvo y polvo más cáscara. Sólo, algunos sueros reaccionan con proteínas con un rango de pesos moleculares comprendidos entre 42,6 y 21,5 kDa, principalmente para los extractos de cáscara<sup>28</sup>.

Aunque estas proteínas pueden encontrarse en diferentes partes de la semilla, su localización predominante fue en la cáscara de la semilla de soja<sup>27,28</sup>.

Debido al hecho de la escasez de casos de asma por soja publicados en granjeros o trabajadores en plantas procesadores de dicha semilla en EEUU, país importante productor de soja, y con el objeto de demostrar que el alérgeno forma parte de la semilla de soja, se realizó un estudio para determinar el momento en el que este alérgeno causante de las epidemias se asociaba a la cáscara de soja. Se realizaron extractos de semillas de soja en varios estadios de crecimiento y después del almacenamiento de la semilla madura. Los resultados de dichos estudios demostraron que estas proteínas aparecían durante el crecimiento de la planta en las primeras fases del desarrollo; siendo la cáscara la fuente más importante de dicho alérgeno<sup>29</sup>.

Actualmente se ha identificado y secuenciado uno de los alérgenos mayores de la soja. Este alérgeno es un isoalérgeno con dos variantes de la proteína, denominadas *Gly m 1.0101* y *Gly m 1.0102* con pesos moleculares de 7.5 y 7 kDa y pHs de 6.8 y 6.1-6.2, respectivamente. Ambos, presentan una composición total de aminoácidos muy parecida y una secuencia N-terminal casi idéntica<sup>30</sup>. El estudio de la actividad alérgica ha demostrado que ambas proteínas son reconocidas por la IgE específica del 95% de los pacientes que sufrieron asma epidémico.

Posteriormente, los mismos autores<sup>31</sup> han demostrado una identidad completa de la secuencia N-terminal de los isoalérgenos *Gly m1A* y *Gly m1B* con la llamada *Hydrophobic soybean protein* (HSP), descrita por Odani y cols<sup>32</sup> y concluyen que *Gly m 1* y HSP son esencialmente la misma proteína, aunque su función biológica permanece desconocida. La HSP es un miembro de una familia de proteínas ricas en residuos de cisteína<sup>33</sup>. Su estructura tridimensional, determinada por métodos de difracción de rayos X, es de una molécula con una cuádruple hélice H1/H2 y H3/H4, formando 2 hélices antiparalelas que junto con los puentes de conexión forman una espiral por lo que la superficie final es similar a la encontrada en proteínas de mucha más baja hidrofobicidad. Esto explicaría, el porqué la proteína se libera fácilmente de la cáscara de soja y por tanto, puede penetrar en las membranas mucosas del tracto respiratorio para producir las reacciones asmáticas<sup>31</sup>.

Como ya se ha comentado, dado que el diagnóstico de asma bronquial por soja es muy raro en los trabajadores de las plantas procesadoras de dicha semilla en EEUU, y sólo se han descrito casos aislados<sup>34-37</sup>, se estudió la presencia de ácaros y hongos en la cáscara y polvo de soja almacenados en los silos del puerto de Barcelona, con el objeto de investigar si alguno de los contaminantes de la semilla de soja, durante su almacenamiento, pudieran tener algún papel en la etiología de dichas epidemias de asma.

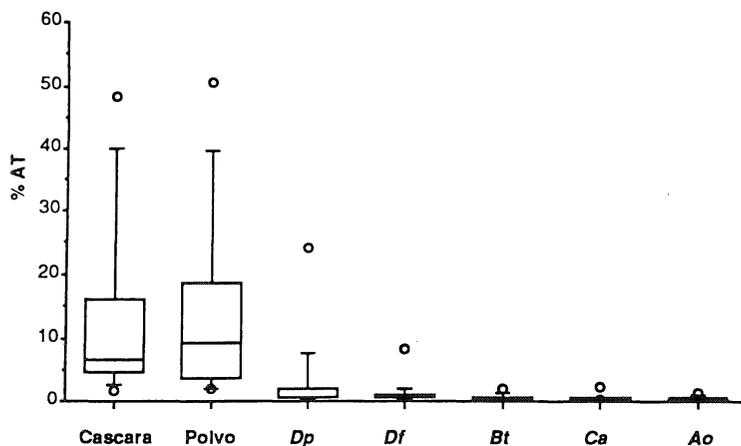
En muchos casos de enfermedades pulmonares alérgicas, los agentes causales son hongos o bacterias, o bien microorganismos eucariotas como insectos o arácnidos. Además, es habitual que los granos almacenados puedan ser contaminados por diversas especies de ácaros y hongos.

Se realizaron dos estudios: un estudio acarológico de la cáscara y polvo de soja almacenada y un estudio de valoración de anticuerpos IgE específicos a 5 especies de ácaros, en el suero de pacientes asmáticos a la soja: las tres especies de ácaros más comunes que se desarrollan en las semillas almacenadas: *Blomia tropicalis*, *Aleuroglyphus* y *Chortoglyphus arcuatus* y las dos más comunes del polvo doméstico: *Dermatophagoides pteronyssinus* y *farinae*, mediante un método de enzimoimmunoensayo<sup>38</sup>.

El estudio acarológico se realizó inmediatamente después de la recolección de las muestras de cáscara y polvo de soja procedentes de la descarga que ocasionó la epidemia de asma en septiembre de 1987. La presencia de ácaros en dichos materiales, se evaluó mediante lupa binocular y microscopia óptica y además se estudiaron los niveles de los alérgenos *Der p1* y *Der f 1* procedentes de *Dermatophagoides pteronyssinus* y *D. farinae* que son los principales alérgenos del polvo doméstico, mediante un método de enzimoimmunoensayo.

Los resultados del estudio acarológico, demostraron una ausencia de contaminación de ambas muestras de soja. Tam-

co se hallaron en el suero de los pacientes resultados detectables de IgE específica frente a las 5 especies de ácaros.



**Figura 6.** Box-plot de los resultados de anticuerpos IgE específicos a los extractos de cáscara, polvo de soja y 5 especies de ácaros, en un grupo de pacientes asmáticos a la soja<sup>38</sup>.

Los estudios encaminados a detectar la presencia de hongos en dichas semillas, descartaron también su posible papel en la etiología de las epidemias<sup>28</sup>.

En conclusión, los resultados de ambos estudios descartaron que la causa de las epidemias descritas se debiera a posible contaminación de la semilla durante el transporte y almacenamiento de las mismas<sup>29</sup>.

## INTERVENCIÓN AMBIENTAL Y CESE DE LAS EPIDEMIAS

Las semillas oleaginosas y en concreto la de soja, se transportan por barco y su descarga se realiza normalmente a través de aspiración neumática, que transporta la semilla desde la bodega del barco hasta una serie de transportadores mecánicos que la distribuyen al lugar de su almacenamiento. Este sistema de aspiración no libera polvo, ya que si lo hiciera estallarían su propia bomba aspiradora.

La soja una vez descargada en el puerto de Barcelona es almacenada en dos silos. Cuando se estudió el lugar de la descarga de soja, se comprobó una asociación muy significativa de los brotes de asma con las descargas en el silo A, pero no para el silo B. El silo A estaba más cercano a la ciudad y al contrario de lo que ocurría en el silo B, las descargas de soja producían una emisión a la atmósfera de grandes cantidades de polvo que aparecía como una nube visible. Esto era debido a que dicho silo no disponía de un sistema de absorción de polvo. Estos sistemas están constituidos por filtros compuestos por mangas de material poroso situados en los puntos críticos de producción de polvo y a través de ellos pasa el polvo antes de ser vertido a la atmósfera. Para la descarga, el silo A disponía sólo de un sistema de ciclones que separaban las partículas de mayor peso para poderlas verter de nuevo a los depósitos de soja<sup>3,14</sup>. Los puntos de producción de polvo radicaban en las zonas en las que el grano cae de una cadena de transmisión a otra.

Debido a la demostración de la existencia de fugas en los sistemas de descarga y almacenamiento de la semilla de soja en uno de los silos, y paralelamente a los estudios de caracterización antigénica, se colocaron 2 estaciones de control atmosférico, cercanas a la zona de descarga del puerto que son zonas muy pobladas de la ciudad en las que se identificaron muchos casos epidémicos, con 2 objetivos: 1) obtener evidencias de la presencia del agente responsable de estos episodios en partículas de aire urbano y 2) desarrollar un método para la monitorización de este alérgeno en atmósferas muy polucionadas.

Las muestras de aire urbano de ambas estaciones se recogieron en filtros de microfibras de vidrio y fueron sometidas a análisis de alcoholes, esteroides y medida de la concentración de aeroalergeno mediante un método inmunológico (inhibición del RAST). Los resultados de este ensayo demostraron que en días epidémicos los niveles ambientales de soja oscilaban en un rango de valores comprendidos entre 1600 y 10590 U/m<sup>3</sup> que contrastaban con los valores muy bajos con un rango entre 0.3 y 320 U/m<sup>3</sup> observados en días no epidémicos. Estos resultados sugirieron la necesidad de monitorizar de forma regular las partículas de soja en la atmósfera en áreas cercanas a plantas procesadoras de soja<sup>39</sup>.

Una vez se tuvo la evidencia de que la etiología de dichas epidemias se debía a la inhalación de polvo procedente de la descarga de la semilla de soja en uno de los silos del puerto de Barcelona, el más cercano a la ciudad, y demostrado que el efecto de las proteínas contenidas en la semilla de soja se producía a través de un mecanismo alérgico de hipersensibilidad tipo I similar al del polen, ácaros o alérgenos ocupacionales; el Departamento de Salud Pública de la ciudad ordenó la cancelación de todas las actividades en dicho silo, hasta la instalación de filtros de manga en los sistemas de descarga, que evitasen la expansión de polvo de soja a la atmósfera.

Esta medida se adoptó puesto que es conocido que la evitación de los alérgenos es el tratamiento de elección para el asma inducida por los mismos; es decir, para el asma alérgica<sup>40</sup>. La mayoría de estudios inmunológicos realizados antes y después de la eliminación de los desencadenantes de esta patología provienen de la Epidemiología Ocupacional<sup>41-45</sup>. Para valorar la efectividad de las medidas modificadoras de la descarga de soja se definieron los siguientes conceptos:

1) Día de asma inusual, se consideró como un día en el que el n° de visitas en urgencias por asma era tan alto que la probabilidad de ser debido al azar era igual o inferior a 0.025 y 2) Día de asma epidémico, como un día de asma inusual en el que las

visitas en urgencias por asma, durante un período de 4 horas, era tan alta que la probabilidad de ser debido al azar era igual o inferior 0.025.

Así, en un período de 982 días antes de modificar las instalaciones del silo responsable de dichos brotes de asma se detectaron 40 días de asma inusual; de los cuales 19 días cumplían los criterios de día de asma epidémico. Por el contrario, en un período de 844 días, después de las actividades de intervención en el silo, se observaron 18 días de asma inusual de los cuales ninguno se pudo catalogar de día de asma epidémico<sup>46</sup>.

En cuanto a las admisiones por asma bronquial en los Servicios de Urgencias de los diferentes hospitales de la ciudad, con la intervención en los sistemas de descarga del silo asociado a los brotes de asma, se eliminaron aproximadamente 230 ingresos urgentes de asma como promedio anual. Esta reducción fue incluso mayor en el número de ingresos en Cuidados Intensivos por asma, los cuales se redujeron en un promedio anual de un 23% en 4 de los hospitales de la ciudad (Antó JM, comunicación personal).

## ESTUDIO CASO-CONTROL POST-EPIDEMIAS

Después de la desaparición de las epidemias y asumiendo una eliminación total de la exposición al polvo de soja de la atmósfera, se esperaba que estos enfermos experimentaran un descenso de sus niveles séricos de IgE específica a la soja. En consecuencia, la monitorización de dichos valores podría ser interesante tanto desde el punto de vista teórico (eliminar el agente causal de la enfermedad) como de evaluación de la efectividad biológica de las medidas de control establecidas para las descargas de soja en el puerto de la ciudad.

Dos años después de adoptar las medidas de control ambiental se diseñó un nuevo estudio caso-control, como una continuación del estudio caso control realizado en 1987, donde se demostró la etiología de las epidemias de asma; con la finalidad de determinar porque algunos pacientes fueron reactivos a la soja y por tanto afectados por dichas epidemias de asma y otros no, y para identificar las posibles diferencias clínicas, funcionales e inmunológicas entre los pacientes con asma epidémico y los asmáticos no epidémicos<sup>47</sup>. Este estudio incluyó: 1) administración de un cuestionario respiratorio estandarizado, 2) evaluación de atopía mediante pruebas cutáneas frente a una batería de alérgenos muy ubicuos, 3) concentración de IgE total y 4) pruebas de broncoprovocación con metacolina.

Los resultados de dicho estudio<sup>47</sup> demostraron que dos años después del cese de las epidemias por la implantación de las medidas control en el silo que las ocasionó, los pacientes asmáticos a la soja tenían un pronóstico favorable, con una disminución de los síntomas respecto al grupo control de asmáticos no epidémicos. También disminuyó el número de admisiones de urgencias por asma y la necesidad de tratamiento con esteroides inhalados, comparado con el grupo control. Sin embargo, no se hallaron diferencias en la capacidad ventilatoria y los resultados del test de broncoprovocación con metacolina. Por el contrario, los resultados de las pruebas cutáneas y la concentración de IgE total fueron significativamente más elevadas en los

pacientes que en el grupo control; es decir, a pesar de la mejoría clínica los pacientes seguían sensibilizados a las proteínas de soja. Esto, hizo pensar que la severidad de las crisis de asma en dichos pacientes podría ser el resultado de una interacción compleja entre el huésped y las condiciones de exposición y/o naturaleza del alérgeno.

Con el objeto de estudiar otros factores de riesgo, distintos a la exposición a la soja, que en los individuos sensibilizados a las proteínas de la semilla incrementan el riesgo de padecer dichas crisis de asma, se realizaron otros estudios con el mismo diseño que el comentado anteriormente<sup>48,49</sup>, que demostraron que los pacientes afectados por los brotes de asma, tenían edades superiores a los individuos utilizados como controles. Los individuos que vivían en áreas epidémicas, así como los que dijeron andar diariamente por áreas cercanas al puerto mostraron un riesgo dos veces superior a los que vivían en áreas más alejadas, aunque ninguno de estos riesgos fueron estadísticamente significativos. Sin embargo, sí que se observó una asociación significativa con el tabaco, con una relación dosis-respuesta. Los resultados de dicho estudio sugirieron que el asma epidémico es un proceso multifactorial en el que la atopia y el tabaco juegan un papel sinérgico importante en el asma mediada por IgE.

Como en el estudio previo, se realizó un estudio medio ambiental del aeroalérgeno de soja retenido en filtros de fibra de vidrio colocados en captadores de alto volumen en diferentes lugares de la ciudad. Los resultados de dicho estudio demostraron que los niveles descendieron significativamente después de las medidas adoptadas para evitar la difusión de polvo de soja a la atmósfera, siendo el valor de  $165 \text{ U/m}^3$ , el más alto detectado en 22 días de descarga de soja<sup>46</sup>.

Paralelamente a estos estudios, es decir dos años después de la última epidemia, y con objeto de evaluar la utilidad de las pruebas *in vitro* en el diagnóstico de asma por soja, frente a las pruebas *in vivo* (pruebas cutáneas) consideradas más sensibles<sup>6</sup>; se realizó un estudio de pruebas cutáneas y determinación de

anticuerpos IgE específicos a extractos de cáscara de soja en 90 pacientes asmáticos epidémicos y 95 asmáticos no epidémicos. Dicho estudio demostró, por ambos métodos, que aproximadamente más del 50% de los pacientes asmáticos a la soja seguían sensibilizados a la misma<sup>50</sup>.

En la etiología del asma atópico, como ya se ha comentado, la herencia tiene un importante papel. Actualmente el estudio de la genética del asma se concentra principalmente en tres áreas: 1) relación entre atopia/respuesta bronquial y algunos marcadores en el cromosoma 11q; 2) la relación entre respuesta bronquial/producción de IgE total y algunos marcadores en el cromosoma 5q y 3) asociación entre asma alérgico y algunos antígenos leucocitarios humanos (HLA) en el cromosoma 6<sup>51</sup>.

Durante las descargas de semilla de soja en el puerto y a pesar de que la exposición al polvo de soja se extendió a toda la ciudad, sólo una pequeña proporción de los asmáticos que vivían en ella, expresaron el fenotipo epidémico. Esto, unido a la semejanza del asma epidémico con el asma ocupacional y la conocida relación de determinados alérgenos ocupacionales o ambientales con el sistema mayor de histocompatibilidad (HLA) clase II apoyó la realización de un estudio genético, con la finalidad de investigar si la susceptibilidad o resistencia al asma epidémico por soja estaba asociado a genes HLA-DR o DQ específicos.

Dicho estudio se realizó en tres grupos de individuos: 1) asmáticos epidémicos, 2) asmáticos no epidémicos y 3) un grupo control. Los resultados de dicho estudio demostraron que sólo el grupo de pacientes sensibles a la soja mostró una determinada combinación de genes, concretamente, los haplotipos DRB1\*05-05, DRB1\*05-06 o DR1\*06-06, lo que podría explicar en parte, el porque sólo una proporción de individuos asmáticos residentes en Barcelona padecieron estas crisis<sup>51</sup>.

## ESTUDIO DE SEGUIMIENTO POST-EPIDEMICO

Como se ha comentado anteriormente, la evitación de los alérgenos es el tratamiento de elección para el asma inducida por los mismos, pero sólo en algunos casos pueden ser eliminados completamente del ambiente del individuo, siendo la mayoría de veces imposible su abolición completa. Sin embargo, hay que tener en cuenta, que el minimizar la exposición a los mismos supone una medida importante y útil en el tratamiento de los pacientes sensibilizados a esas sustancias. Además, los estudios en relación a la evitación de los alérgenos son particularmente escasos y los resultados contradictorios<sup>52</sup>.

A pesar de que la instalación de los filtros de manga en dicho silo redujo de forma drástica la difusión de polvo de soja, la expansión del mismo a la atmósfera no se ha podido eliminar completamente y sigue liberándose polvo de soja en muy bajas concentraciones. Además, los resultados del estudio caso control, realizados a los dos años de la desaparición de las epidemias, demostraron que los pacientes asmáticos mantenían un alto porcentaje de positividad a la soja. Por otro lado, estudios de asma ocupacional evidencian que dicha enfermedad puede persistir después de eliminar la exposición. Así, un estudio de seguimiento realizado por Newman Taylor y cols.,<sup>41</sup> sobre los efectos de la evitación del alérgeno a largo plazo, realizado en trabajadores que desarrollaron asma ocupacional causada por diversos agentes (isocianatos, ácido ptálico), demostró que el asma persistió en aproximadamente el 50% de los casos durante años y posiblemente de forma indefinida.

Otro punto de interés y también poco conocido es el hecho de hasta que punto puede afectar a asmáticos ya sensibilizados la exposición de polvo de soja a concentraciones bajas. Todo ello y teniendo en cuenta que el asma epidémico por soja se ha considerado un modelo útil de asma ambiental comparable al asma ocupacional<sup>53</sup>, justificó la realización de un nuevo estudio caso-control, con la finalidad de establecer un seguimiento de las personas afectas de asma por inhalación de polvo de soja. Este

estudio se realizó siguiendo el mismo protocolo que los realizados para demostrar que los brotes de asma eran causados por descargas de soja y para observar la efectividad de las medidas adoptadas a los dos años de dicha intervención.

Los resultados preliminares demostraron que 8 años después de las epidemias, un porcentaje alto (aproximadamente del 50%) de pacientes siguen sensibilizados a la soja, es decir con niveles detectables de anticuerpos IgE específicos a este alergeno. Este porcentaje de positividad es prácticamente idéntico al observado en el estudio realizado dos años después de la desaparición de dichas epidemias; a pesar de que los niveles de aeroalergeno de soja atmosférico en muestras de 39 días de descarga de soja en el puerto se mantuvieron en un rango entre 31 y 269 U/m<sup>3</sup>, significativamente mucho más bajos que los niveles detectados en un día epidémico (1,500 U/m<sup>3</sup>)<sup>54</sup>.

En resumen, ocho años después de la última epidemia de soja y de haberse producido una fuerte reducción de los niveles de alergeno de soja ambiental, todavía hay un porcentaje alto de pacientes sensibilizados<sup>54</sup>.

Esto parece indicar que a pesar de la efectividad de la intervención en las instalaciones del silo, que tuvo como consecuencia la desaparición de dichas epidemias de asma bronquial, en la actualidad, aún existen pequeños estímulos que mantienen estos valores de anticuerpos IgE específicos, por lo que se puede sospechar que el nivel de soja en el aire a pesar de ser mínimo, todavía puede tener una influencia en los síntomas y crisis agudas de los pacientes asmáticos de la ciudad. Esto justifica la necesidad de mantener constante el control ambiental de emisión del polvo de soja, para valorar la eficacia de dichas medidas y así prevenir que puedan ocurrir nuevas epidemias de asma.

## MONITORIZACIÓN Y CONTROL AMBIENTAL DEL AEROALERGENO DE SOJA

Es pues necesaria, la adopción de medidas ambientales correctoras que garanticen el mantenimiento de niveles de soja mínimos, del orden de los obtenidos en días de no descarga o inferiores si ello fuese posible, de forma que exista un margen de seguridad suficiente para la no aparición de nuevas epidemias, la no existencia de efectos crónicos y la desensibilización de la población afectada.

El estudio del control ambiental de alergeno de soja, se inició en la Mayo Clinic, pero actualmente lo realizamos en Barcelona en el Laboratori de Recerca en Pneumologia dels Hospitals Vall d'Hebron<sup>55</sup>, utilizando un método modificado del utilizado en aquel centro. Este estudio se lleva a cabo mediante la colocación de filtros ubicados en muestreadores de alto volumen en los cuales se mide el alergeno de soja, utilizando un ensayo específico.

Los muestreadores utilizados son captadores de aire ambiental en los que se coloca un filtro de fibra de vidrio. En este filtro queda retenido el alergeno mediante el paso de un flujo de aire. Los muestreadores se mantienen en funcionamiento durante un período de 24 horas, momento en el que el filtro es sustituido. La sensibilidad del inmunoensayo utilizado posteriormente para valorar la concentración del alergeno de soja, es lo que determina el tiempo mínimo de muestreo necesario para conseguir una concentración de aeroalergeno en el filtro superior al límite de detección de la técnica. Por ello, las características de la técnica determinan en gran medida el protocolo de la toma de muestras<sup>56</sup>.

Los muestreadores se disponen en tres zonas de la ciudad (distritos I, V y VI) y se toma una muestra diaria en cada uno de ellos. Estas muestras son analizadas y la concentración obtenida se correlaciona posteriormente con otros parámetros como: condiciones atmosféricas, contaminación ambiental, días de descar-

ga, etc. Es por tanto un sistema de evaluación complejo lo que determina al final del proceso si la concentración obtenida esta en el rango de valores considerados como aceptables.

La medida del aeroalergeno de soja ambiental, es por consiguiente en la actualidad, un parámetro importante que permite establecer un control en la descarga de soja y que ha hecho posible valorar la eficacia de las intervenciones para reducir la exposición, evitando que el nivel atmosférico de dicho alergeno supere un nivel que pueda producir síntomas en los individuos sensibilizados.

La medida de la concentración de aeroalergeno de soja ambiental en la ciudad comprende tres etapas:

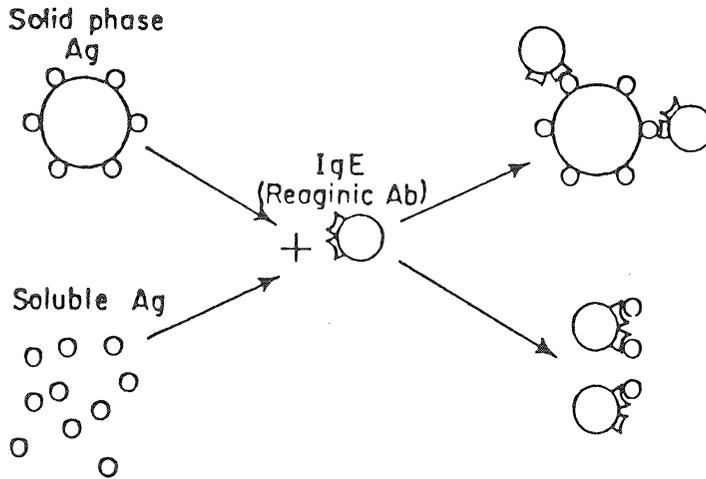
1.- En primer lugar, como ya se ha comentado, es necesaria la captura de las partículas ambientales para lo cual se requiere el muestreo de un volumen conocido de aire en un filtro, de manera que en este filtro queden retenidas las partículas de alergeno si las hay. Para este propósito, como ya se ha comentado, se han colocado en varias zonas de la ciudad unos muestreadores de aire automáticos de los cuales se obtienen los filtros ya mencionados.

2.- La segunda etapa, que como pueden suponer es crítica en el proceso, consiste en la extracción, mediante soluciones acuosas tamponadas, de los alergenios solubles del filtro.

Estas dos etapas, la de captura y de elución, son básicas en el proceso, puesto que se debe conseguir una concentración de alergeno en el eluido final que pueda ser detectada mediante el enzimoimmunoensayo utilizado para su determinación.

3.- Y la última etapa, es la medida de los niveles de aeroalergeno retenidos en el filtro por medio de un inmunoensayo específico que en este caso es un método llamado de inhibición del ELISA, cuya etapa principal se resume en la figura 7 y que esta basada en la comparación de la unión de las inmunoglobu-

linas específicas al material soluble extraído de los filtros, que actúa como antígeno, y a una fuente alérgica de referencia.



**Figura 7.** Esquema del fundamento del método de inhibición del ELISA para la medida de la concentración de aeroalergeno de soja en el medio ambiente de la ciudad<sup>57</sup>.

Previamente al desarrollo de este tipo de inmunoensayos específicos, se utilizaban otros métodos para estimar la concentración de alérgeno en el aire, como:

- Contaje de las partículas identificables morfológicamente mediante microscopia (ej: los granos de polen o las esporas de hongos).
- Cultivo de los filtros para estudio de bacterias y hongos.
- Ensayos químicos, como en el caso de sensibilización a isocianatos (alérgeno ocupacional).

Sin embargo, no es posible utilizar estos métodos en este caso, puesto que las proteínas alérgicas de soja no tienen morfología característica que sea identificable al microscopio, ni pueden ser valoradas mediante ensayos químicos.

La monitorización de forma regular de las concentraciones ambientales de aeroalergeno de soja en la atmósfera de la ciudad, nos permitirá, valorar la relación entre exposición al alergen de soja y el desarrollo de síntomas, además de conocer la relación entre concentración de este alergen y desarrollo de estos síntomas. En la actualidad, los niveles considerados como causantes de síntomas no están bien establecidos y se basan en las referencias de los días epidémicos y días de descarga de la semilla.

Finalmente, estas técnicas harán posible la monitorización del impacto de las medidas de control ambiental adoptadas en la ciudad para disminuir la concentración de soja en la atmósfera.

Las conclusiones extraídas de este estudio son las siguientes:

1. La identificación y caracterización de las proteínas alergénicas localizadas fundamentalmente en la cáscara de la semilla de soja demostró que la causa de estas epidemias era debida a la descarga de este cereal en el puerto de la ciudad de Barcelona.
2. La modificación del sistema de descarga de la semilla de soja de los barcos transportadores de la misma a los silos localizados en el puerto de Barcelona, tuvo como consecuencia el cese de dichas epidemias de asma.
3. El estudio medio ambiental derivó en el establecimiento de un control constante de la concentración de aeroalergenos de la soja, mediante la colocación de filtros en captadores de alto volumen, en diferentes puntos de la ciudad.

## BIBLIOGRAFIA

1. F. Morell, G. Sampol. Asma. Ed. Manuel Salvat Vilá, S.A., 1993.
2. Ussetti P, Roca J, Agusti AGN, Montserrat JM, Rodriguez-Roisin R, Agusti-Vidal A. Asthma outbreaks in Barcelona. Lancet 1983; 280-281.
3. Antó JM, Sunyer J, Rodriguez-Roisin R, Suarez-Cervera M, Vazquez L. Community outbreaks of asthma associated with inhalation of soybean dust. N Engl J Med 1989; 320:1097-1102.
4. C. Picado. Asma Bronquial. En: Medicina Interna. Eds: P. Farreras y C. Rozman. Ed. Mosby-Doyma Libros, S.A.,1995; 753-767.
5. P. Casan. Asma. En: Medicina Interna. Eds: J. Rodes y J. Guardia. Ed. Masson, S.A.,1997; 1084-1091.
6. C. Lahoz, M. Blanca, C. Picado. Reacciones alérgicas mediadas por anticuerpos IgE. En: Medicina Interna. Eds: P. Farreras y C. Rozman. Ed. Mosby-Doyma Libros, S.A.,1995;2753-2762.
7. AK Abbas, AH Lichtman, JS Pober. Mecanismos efectores de las reacciones inmunitarias iniciadas por la inmunoglobulina E. En: Inmunología celular y molecular. eds: AK Abbas, AH Lichtman, JS Pober. Ed: Interamericana McGraw-Hill 1995: 313-328.
8. Sandford AJ, Weir TD, Paré PD. Phenotypic heterogeneity in asthma and allergy. Clin Exp Allergy 1998; 28: 26-31.
9. A. Ferrer, A. Agustí. Evidencias clínico-funcionales. En: Las epidemias de asma de Barcelona. Estudios sanitarios. Ed. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid, 1990: 29-38.

10. JM Antó. Epidemias de asma en el mundo. En :Las epidemias de asma de Barcelona. Estudios sanitarios. Ed. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid, 1990: 71-81.
11. Antó JM, Sunyer J. A point-source asthma outbreak. *Lancet* 1986; 1:900-903.
12. Sunyer J, Antó JM. Evidencias inmunológicas. En: Las epidemias de asma de Barcelona. Estudios sanitarios. Ed. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid, 1990: 13-25.
13. Ussetti P, Roca J, Agustí AGN, Montserrat JM, Rodríguez Roisin R, Agustí-Vidal A. Another asthma outbreak in Barcelona. *Lancet* 1984; ii: 900-903.
14. Sunyer J, Antó JM, Rodrigo M<sup>a</sup>J, Morell F. Case-control study of serum immunoglobulin- IgE antibodies reactive with soybean in epidemic asthma. *Lancet*, 1989; 1:179-182.
15. Chapman MD. Purification of allergens. *Currents opinion in immunology* 1989; 1:647-653.
16. Strasburger E, Noll F, Schenck H, Schimper AFW. Sistemática y evolución. Subdivisión angiospermas. En Strasburger E, Noll F, Schenck H, Schimper AFW. eds. tratado de Botánica. VI ed. Marín, Barcelona, 1974: 615-696.
17. Cheftel JC, Cuq JL, Lorient D. las proteínas de la soja. En Cheftel JC, Cup JL, Lorient D, eds. Proteínas alimentarias. Bioquímica. Propiedades funcionales. Valor nutritivo. Modificaciones químicas. I ed, Acribia, Zaragoza, 1989:257-276.
18. Burks W, Brooks J, Sampson HA. Allergenicity of major component proteins of soybean determined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) and immunoblotting in children with atopic dermatitis and positive soy challenges. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 81:1135-1142.

19. Herian AM, Taylor SL, Bush RK. Identification of soybean allergens by immunoblotting with sera from soy-allergic adults. *Int Arch Appl Immunol* 1990; 92:193-198.
20. Ogawa T, Bando N, Tsuji H, Okajima H, Nishikawa K, Sasaoka K. Investigation of the IgE-binding proteins in soybeans by immunoblotting with the sera of the soybean-sensitive patients with atopic dermatitis. *J Nutr Sci Vitaminol* 1991; 37:555-565.
21. Burks AW, Cockrell G, Guin J, Allen W, Helm RM. Identification of peanut agglutinin and soybean trypsin inhibitor as minor legume allergens. *Int Arch Allergy Immunol* 1994; 105: 143-149.
22. Duke WWW. Soybean as a possible important source of allergy. *J Allergy* 1934; 5:300-302.
23. Kuissu S, Lenz D, Bessot JC, Pauli G. Rhinite allergique professionnelle par exposition a la poudre de soja. *Rev Franc Allergol* 1980; 20:75-77.
24. Rempel D, Balmes J, Bush R, Schroeckenstein D, Meier-Davies S. Asthma due to soybean flour with detection of allergens by immunoblotting. *Am Rev Respir Dis.* 1977; 135,4:A392.
25. Bush RK, Cohen M. Immediate and late onset asthma from occupational exposure to soybean dust. *Clin Allergy* 1977; 7:369-373.
26. Bourgeois M. Asthma sevère par inhalation de possière de soja. *Rev Franc Allergol* 1984; 24:209-210.
27. F. Morell, M<sup>a</sup>J. Rodrigo. Evidencias inmunológicas. En: *Las epidemias de asma de Barcelona, Estudios sanitarios*. Ed. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid, 1990: 29-38.

28. Rodrigo M<sup>a</sup>J, Morell F, Helm RM, Swanson M, Greife A, Antó JM, Sunyer J, Reed CE. Identification and partial characterization of the soybean dust allergens involved in the Barcelona. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 85:778-784.
29. Swanson MC, Li JT, Wentz-Murtha PE, Trudeau WL, Fernández-Caldas E, Greife A, Rodrigo M<sup>a</sup>J, Morell F, Reed CE. Source of the aeroallergen of soybean dust: a low molecular mass glycopeptide from the soybean tela. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 87:783-788.
30. Gonzalez R, Polo F, Zapatero L, Caravaca F, Carreira J. Purification and characterization of major inhalant allergens from soybean hulls. *Clin Exp Allergy* 1992; 22: 748-755.
31. González R, Varela J, Carreira J, Polo F. Soybean hydrophobic protein and soybean hull allergy. *Lancet* 1995; 346: 48-49.
32. Odani S, Koide T, Ono T, Seto Y, Tanaka T. Soybean hydrophobic protein. Isolation, partial characterization and the complete primary structure. *Eur J Biochem* 1987; 162:485-491.
33. Baud F, Pebay-Peyroula E, Cohen-Addad C, Odani S, Lehmann MS. Crystal structure of hydrofobic protein from soybean; a member of a new cysteine-rich family. *J Mol Biol* 1993; 231:877-887.
34. Peters GH. Bronquial asthma due to soybean allergy. report of a case with audiovisual documentation. *Ann Allergy* 1965; 23:270-272.
35. Bush RK, Cohen M. Immediate and late onset of asthma from occupational exposure to soybean dust. *Clin Allergy* 1977; 7:369-373.
36. Bourgois N. Severe allergy from inhalation of soya dust. *Rev Fr Allergol* 1984; 4:209-210.

37. Rempel D, Balmes J, Bush R, Schoeckenstein D, Meir-Davis S. Asthma due to soybean flour with detection of allergens by immunoblotting. *Am Rev Resp Dis* 1987; 135:4:A392.
38. Codina R, Fernández-Caldas E, Trudeau WL, Rodrigo M<sup>a</sup>J, Morell F, Lockey RF. Mite allergens did not cause asthma epidemics in Barcelona, Spain. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98:236-238.
39. Aceves M, Grimalt JO, Sunyer J, Antó JM, Reed C. Identification of soybean dust as an epidemic asthma agent in urban areas by molecular marker and RAST analysis of aerosols. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 88: 124-34.
40. Bousquet J, Michel FB. Allergen avoidance and immunotherapy. 551-62. In: *Asthma: Basic mechanisms and clinical management*: Ed: Barnes PJ, Rodger IW, Thomson NC. Academic Press.
41. Newman Taylor AJ. Occupational asthma. *Postgrad Med J* 1988; 64:505-510.
42. Venables KM, Topping MD, Nunn AJ, Howe W, Newman Taylor AJ. Immunologic and functional consequences of chemical (tetrachlorophthalic anhydride)-induced asthma after four years of avoidance of exposure. *J Allergy Clin Immunol* 1987; 80:212-218.
43. Zeiss CR, Patterson R, Pruzansky JJ, Miller MM, Rosenberg M, Levitz D. Trimetillic anhydride-induced airway syndromes: clinical and immunological studies. *J Allergy Clin Immunol* 1977; 60:96.
44. Chan-Yeung M. A follow-up study of patients with occupational asthma due to Wesren red Cedar (*Thujaaplicata*). *Am Rev Respir Dis* 1977; 116:1023-1029.

45. Platts-Mills TAE, Tovey ER, Mitchell EB, Moszoro H, Nock P, Wilkins SR. Reduction of bronchial hyperreactivity during prolonged allergen avoidance. *Lancet* 1982; 2:675-678.
46. Antó JM, Sunyer J, Reed CE, Sabrià J, Martinez F, Morell F, Codina R, Rodríguez-Roisín R, Rodrigo M<sup>a</sup>J, Roca J, Saez M. Preventing asthma epidemics due to soybeans by dust-control measures. *N Engl J Med* 1993; 329:1760-3.
47. Sabrià J, Antó JM, Sunyer J, Roca J, Morell F, Rodríguez-Roisín R, Rodrigo M<sup>a</sup>J, Codina R. Clinical and functional characteristics of patients two years after being affected by the soybean asthma epidemic in Barcelona. *Thorax* 1994; 49:906-909.
48. Sunyer J, Antó JM, Sabrià J, Rodrigo M<sup>a</sup>J, Roca J, Morell F, Rodríguez-Roisín R, Codina R. Risk factors of soybean epidemic asthma. The role of smoking and atopy. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145:1098-1102.
49. Sunyer J, Antó JM, Sabrià J, Roca J, Morell F, Rodríguez-Roisín R, Rodrigo M<sup>a</sup>J. Relationship between serum IgE and airway responsiveness in adults with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 95:699-706.
50. Morell F, Codina R, Rodrigo M<sup>a</sup>J, Sunyer J, Antó JM, Reed CE. Diagnosis of soybean-induced asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 96:320-4.
51. Soriano JB, Ercilla G, Sunyer J, Real FX, Lázaro C, Rodrigo M<sup>a</sup>J, Estivill X, Roca J, Rodríguez-Roisín R, Morell F, Antó JM. HLA class II genes in soybean epidemic asthma patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156:1394-1398.
52. Bousquet J, Michel FB. Environmental control in the prevention of asthma. In: Reed CE et al (eds) *Proceeding of the XII International Congress of Allergology and Clinical Immunology*. St Louis, Mosby Co, 1986, 390-394.

53. Antó JM, Sunyer J, Newman-Taylor AJ. Comparison of soybean epidemic asthma and occupational asthma. *Thorax* 1996; 51:743-749.
54. Antó JM, Soriano JB, Sunyer J, Rodrigo MJ, Roca J, Morell F. Soybean sensitization in epidemic asthma patients 8 years after an intervention. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153:A515.
55. Rodrigo M<sup>a</sup>J, Cruz M<sup>a</sup>J, Swanson M, Morell F. Quantification of airborne soybean allergens with an amplified ELISA-inhibition method. ALA/ATS International Conference. Chicago, IL. April 24-29, 1998.
56. Newman-Taylor A, Tee RD. Environmental and occupational asthma. Exposure assessment. *Chest* 1990; 98:209S-210S.
57. CR. Adolphson, GJ. Gleich, JW. Yunginger. Standardization of allergens. En: *Manual of Clinical Laboratory Immunology*. Eds: NR. Rose, H. Friedman, JL. Fahey. Ed: American Society for Microbiology, Washington, DC., 1986:652-659.

DISCURS DE CONTESTACIÓ  
PER L'ACADÈMIC NUMERARI

EXCM. SR. DR. JOSEP LLORT i BRULL



Excelentísimo Sr. Decano - Presidente  
Excelentísimas Autoridades  
Excelentísimos e Ilustrísimo Señores Académicos  
Señoras y Señores

En el año 1982 tuve el honor de ingresar como miembro de número de esta Real Academia que hoy me honra de nuevo con la responsabilidad de contestar a la recipiendaria, en nombre de la Corporación. Mandato que he aceptado gustoso por mi amistad con la Dra. María José Rodrigo Anoro y por el enriquecimiento que conlleva alejarme por una vez de mi quehacer diario de economista-letrado laborista para adentrarme en el mundo de la ciencia medicoambiental.

Recibir a la Dra. María José Rodrigo Anoro es para nuestra Corporación motivo de satisfacción por sus sólidos conocimientos, Doctora en medicina y prestigiosa investigadora.

Nacida en Huesca. A la edad de 22 años obtuvo su licenciatura en medicina y cirugía por la Facultad de Medicina de la Universidad de Zaragoza. Fue médico residente en el Departamento de Bioquímica del Hospital de la Santa Cruz y San Pablo de Barcelona. Es médico especialista en Bioquímica Clínica por la Universidad Autónoma de Barcelona y Doctor en Medicina y Cirugía, con la calificación de Apto CUM LAUDE, por la Uni-

versidad Autónoma de Barcelona. Actualmente es Jefe de Sección de Inmunoquímica en el Servicio de Bioquímica del Hospital General Universitario Vall d'Hebrón de Barcelona.

Es autora de mas de 70 trabajos en revistas nacionales e internacionales de ciencias médicas. Entre las que destacan las revistas. *Lancet*, *New England Journal of Medicine* y *Journal of Allergy and Clinical Immunology* que dan fe de sus importantes aportaciones en el tema de las epidemias de asma de Barcelona.

Asistencia y participación a Congresos nacionales e internacionales y ha impartido la docencia en numerosos cursos en los que ha desarrollado materias de su especialidad.

Ha sido distinguida con diversos premios académicos, entre los que cabe resaltar el premio Josep Trueta (1995) de la Acadèmia de Ciències Mèdiques de Catalunya i de Balears y el premi de Ciència Ciutat de Barcelona (1995). Ambos concedidos en reconocimiento a los méritos contraídos por el equipo investigador de los brotes de asma en la ciudad de Barcelona, del que forma parte.

Por su labor ha sido acreedora de becas de investigación, entre las que cabe destacar las concedidas por el Fondo de Investigación Sanitaria del Ministerio de Sanidad y Consumo.

Es miembro activo de diferentes sociedades científicas nacionales y extranjeras, entre las que cabe destacar la *British Society for Immunology*, *European Academy of Allergology and Clinical Immunology* y la *American Academy of Allergy, Asthma and Immunology*.

Ha realizado estancias en diversas universidades extranjeras, entre las que cabe destacar las realizadas en el *Department of Pathology, Committee on Immunology* de la *University of Chicago (USA)*, para aprendizaje de técnicas de producción de anticuerpos monoclonales murinos. En el *Allergic Diseases Rese-*

arch Laboratory de la Mayo Clinic, Rochester (USA), donde realizó los estudios de caracterización de las proteínas de soja involucradas en las epidemias de asma de Barcelona. En la División of Allergy and Clinical Immunology de la University of South Florida en Tampa (USA) donde realizó estudios acarológicos y de purificación y caracterización de alergenós.

La elección del tema de su discurso "EPIDEMIAS DE ASMA DE BARCELONA CAUSADAS POR INHALACIÓN DEL POLVO DE SOJA", es el resultado de su brillante labor en el campo de la inmunología, por lo que en su día fue invitada a formar parte del "Grup Col.laboratiu por a l'Estudi de l'asma de Barcelona", equipo de trabajo multicéntrico y interdisciplinario, constituido en su momento por epidemiólogos y neumólogos, que venían desarrollando una inteligente y eficaz actividad científica en pro del esclarecimiento de la etiología de las epidemias de asma de Barcelona, en cuya labor venían dedicándose desde varios años, y, de cuyos estudios surgió la necesidad de incorporar al mismo a la recipienda.

No es necesario para destacar la brillante carrera de la Dra. Rodrigo Anoro, el seguir aportando datos y más datos de su historial, es evidente la extraordinaria calidad científica de quién hoy se incorpora a nuestra Real Acadèmia, y lo mucho que podemos esperar de sus conocimientos y de su prestigio.

Me complace ahora contestar, a la Dra. Rodrigo, su brillante discurso de ingreso.

Los conflictos medioambientales ponen en crisis las decisiones políticas, cuestionando muchas veces, la toma de decisiones. Cada vez más, las sociedad moderna ha de hacer frente a restos medioambientales, y las políticas públicas también se ven interpeladas. Es un fenómeno de dimensión supraestatal, estatal y subestatal, puesto que sus efectos no conocen ni las fronteras ni las soberanías.

Es del todo necesaria la formación de una ética ambiental, es incomprensible, que aún a sabiendas del daño social que pueda causarse, se siga adelante con procesos perjudiciales para la vida humana, el medio ambiente, la degradación del suelo agrícola, la hidrología, y la biología marina. No es justificable, y mucho menos lo es, sacrificar en el altar de un malentendido progreso técnico.

No podemos olvidar que, los humanos, somos seres eminentemente sociales, para nacer, necesitamos el concurso de dos, y para pasar de un incipiente proyecto, precisamos de los padres, de la familia, en una palabra de la sociedad.

Todo aquello que resulte atentario contra la sociedad, contra la calidad de vida, es un acto delictivo, y los políticos, cuya razón de ser, es la de proporcionar “el bien ser y el bien estar” de la comunidad que representan, tienen la indeclinable responsabilidad, de legislar políticas ambientales, y exigir su más riguroso cumplimiento, así como la de crear en la misma, una ética ambiental por encima de los intereses económicos, alertando sobre los impactos que el desarrollo a ultranza, tiene sobre la salud y el medio ambiente.

Por falta de la adecuada cultura ambiental, los ciudadanos de los países desarrollados, no hemos adquirido una mayor información, y mucho menos ambiental, y sin conocimiento de causa hemos adoptado, un estilo de vida incompatible con el desarrollo sostenible, y los causantes del grave deterioro, no han sabido o no han querido saber, el considerable riesgo que ello conlleva.

Es muy difícil que las organizaciones gubernamentales tomen decisiones radicales para garantizar a la sociedad la calidad ambiental,, si estas van en contra de los beneficios de las fuerzas económicas que las sostienen. Hasta el momento presente, a pesar de las reiteradas conferencias mundiales celebradas al objeto de arbitrar soluciones a tan grave problema, la humanidad sólo ha obtenido de las mismas algunos tímidos logros para frenar ciertas actividades altamente nocivas.

En la Cumbre Mundial del Clima (Kioto, 1997), se establecieron unos objetivos de reducción de las emisiones de los países industrializados de 5,2 por 100 de media para los años 2.008-2.012, a pesar de que el objetivo para conseguir el control efectivo del cambio climático estaba fijado en el 20 por 100 para el año 2.005, con todo la cumbre citada, sirvió para demostrar que, sí, existen soluciones al problema, y que este no es técnico sino político.

En éste sentido, en la Cumbre de la Tierra II (Nueva York, 1997), más de dos mil economistas de todo el mundo, llegaron a la conclusión que, los beneficios obtenidos de la reducción de las emisiones, serian mucho más importantes que los costes que ello comportaría.

Estoy plenamente convencido que sólo podremos abordar con éxito la crisis medioambiental desde la progresiva conciencia ciudadana y, con el cambio de actitud personal, que obligue a los gobernantes, a exigir a los responsables del deterioro el cumplimiento de las normas de prevención en tal materia. Es muy importante que los políticos, sitúen la educación ambiental en un lugar preferente del sistema educativo, como también lo és el promover la reflexión personal y el debate colectivo sobre los estilos de vida compatibles con la calidad medioambiental que, han de garantizar a los ciudadanos, salvaguardándoles de su don máspreciado, la vida.

Aún estamos muy lejos de incorporar a nuestra vida cotidiana la cultura de la sostenibilidad, invirtiendo el sistema de valores de la supuesta opulenta sociedad desarrollada del progreso a ultranza.

Este es el propósito de la Dra. Rodrigo Anoro, que hoy nos ha dado mucha información al respecto y que, nos invita a la reflexión. Ha hecho un notable esfuerzo para sistematizar y sintetizar un conjunto generoso de conceptos, datos, consideraciones y experiencias obtenidas por el equipo multidisciplinario del que forma parte, que incorporan las últimas aportaciones de la

ciencia medioambiental, y también nos ha hecho partícipes de la preocupación de nuestro Ayuntamiento y el de las propias empresas afectadas por el grave problema que ha supuesto para los ciudadanos, las epidemias de asma y la descarga de haba de soja en el puerto de Barcelona.

La Investigación de las causas de los brotes de asma epidémica, es un ejemplo, citado en la bibliografía científica para ilustrar el acierto y la validez de la investigación sanitaria y, en particular, de la investigación epidemiológica, en cuyo campo ha tenido un incalculable valor, el descubrimiento del factor de riesgo implicado de su presentación.

Las relaciones de la especie humana con el medioambiente se han de estudiar desde conceptos integradores, razonando la necesaria interdisciplinariedad y cooperación entre los científicos sociales y los de las ciencias experimentales, su análisis no puede ser exclusivo de ningún sector profesional. En esta línea, hace falta abandonar viejas y convencionales formulaciones metodológicas antropocéntricas en relación con los ecosistemas, y entenderlas no en el sentido de sistema natural poco alterado, sino incluyendo también, todo el sistema de ciudad y, cualquier otra forma construida y antrópica, sea cual sea el grado de intervención y de interacción humana. El desarrollo de las actuales sociedades, ha generado una serie de efectos ambientales, derivados del mismo crecimiento social, que son los problemas más relevantes a los que se enfrenta la especie humana y el planeta entero.

El análisis de los desequilibrios de la moderna sociedad que, se prepara para afrontar el reto del tercer milenio, ha de conducir a la imposibilidad de eludir las leyes naturales y, ha de abandonar la idea que puede situarse por encima de las mismas. La dinámica social, no se puede explicar sólo en función de las leyes naturales, ni la ecología por si sola, puede explicar todas las variables de las relaciones entre la sociedad humana y la naturaleza, he aquí, la necesidad interdisciplinaria, aún más, cultura y ecosistemas podrían formar parte de la interacción de

dos sistemas complejos, que darían paso a una complejidad superior.

El límite entre complejo natural y sistema ecológico es actualmente un notorio ejemplo de las limitaciones del conocimiento humano, ya que cada sistema de relaciones, entre cultura y ecosistemas, tiene su propio paquete de problemas ambientales, que demanda la intervención de médicos, ecólogos, geógrafos, meteorólogos, economistas, sociólogos, ingenieros, arquitectos, historiadores, químicos, juristas, etc.

Una especie capaz de formular una teoría que explica el origen del Universo, ha de poder llevar adelante una estrategia para construir un sistema económico ecológicamente sostenible, y una producción limpia, con la aplicación de estrategias y técnicas preventivas, al objeto de reducir y/o eliminar sustancias peligrosas, polulentas o contaminantes que, eviten los riesgos sobre los seres humanos y sobre el medioambiente, objetivos estos que se asumen aplicando experiencias, renovando tecnológías y sobre todo cambiando actitudes, este proceso, en definitiva, es el que nos ha señalado la Dra. Rodrigo Anoro con su docta intervención. Este es el camino del futuro, no valen posiciones productivistas, socialmente tacañas e insolidarias, ancladas en el pasado, los retos medioambientales no suponen involución o marcha atrás, al contrario, significan mirar hacia el futuro en términos modernos, perfectamente resumidos en la Cumbre de Río (1992), en que se reclama el establecimiento de una alianza mundial, nueva y equitativa, mediante el establecimiento de nuevos niveles de cooperación entre los estados y los sectores clave de la sociedad.

Los seres humanos, todos, tenemos derecho a una vida saludable y productiva, en armonía con la naturaleza, entendiendo esta como un todo del cual la especie humana es parte integrante. ¿Cual es el cálculo ajustado por muerte evitada?, ¿cual es el coste, o el valor real de la vida humana?, no existe ninguna ciencia que pueda darnos una respuesta satisfactoria, y a los gobernantes les incumbe iniciar el proceso de ambientalización de

las ciudades, ellos, los políticos, gozan de una situación de privilegio, en relación con el resto de la sociedad por la cantidad de información que poseen, y por su capacidad de implantar medidas, otra cosa muy distinta, es si lo saben o quieren aprovecharlo en bien de la sociedad que representan, puesto que la problemática medioambiental, es sin lugar a dudas, el reto sobre el cual no se puede en modo alguno frivolar y mucho menos desde la responsabilidad de gobierno.

La innovación tecnológica es fundamental, pero no siempre quiere decir cosas nuevas y tecnológicas sofisticadas, frecuentemente significa modernizar antiguas formas de tradición, la solución pasa por aprender a coordinar las políticas nacionales con las internacionales, las locales con las estatales, de lo contrario, estaremos empobreciendo nuestra capacidad de tomar decisiones. Tenemos que poder responder a los retos políticos, la confianza, la transparencia y la información han de ser la norma, todo esto suena a utopía, es utopía en el sentido que no existe, pero no es quimérico.

Tal como dijo un sabio ecólogo, el drama de nuestros sistemas naturales, es que no siguen los ciclos electorales, que son como máximo de cuatro años, sino que siguen ciclos mucho más largos y mucho más complejos.

Las medidas ambientales para ser eficaces han de anticipar, prevenir y atacar las causas, y donde puedan existir amenazas de daños graves o irreversibles, no se puede en modo alguno, utilizar la falta de plena certeza científica, como excusa para posponer medidas de prevención, y como ya hemos dicho, se han de reforzar necesariamente a escala nacional e internacional.

El brillante discurso de la Dra. Rodrigo Anoro, resulta a modo de invitación de la comunidad científica a los gobiernos, para que estos, promuevan programas de desarrollo, a la vez que nos señala la necesidad de análisis y predicciones científicas que ayuden a identificar opciones políticas a más largo plazo.

Hará falta que la educación medioambiental comience en el ámbito preescolar y que continúe en el escolar y extraescolar, así como la adopción de un punto de vista interdisciplinario, haciendo uso de los recursos propios de cada disciplina, de manera que los problemas del medioambiente, se sitúen en una perspectiva global y equilibrada. La educación ambiental ha de ser el instrumento inexcusable para la formación de un nuevo hombre y una nueva mujer, un proceso permanente hacia la ineludible politización del saber ambiental, que para algunos autores, la educación ambiental ha de ser, valorativa, promotora y irrenunciablemente comprometida.

**PRIMERO HACER Y DESPUES HABLAR, ES MEJOR  
HACER MENOS PARA AVANZAR MAS.**

Estos anhelos de nuestra sociedad quisiera que fuesen prenda del ingreso de la Dra. Rodrigo Anoro en nuestra Corporación: una gran investigadora, a la que tengo hoy el grato honor de dar la bienvenida a esta Casa.

**Esperem tots tenir el plaer, com a col·legues en aquesta Reial Academia, de seguir ben d'aprop el vostre treball, d'aprendre'n molt, i d'alegrar-nos, encara amb més motiu que fins avui, per les fites que seguireu assolint.**

**Per molts anys, Dra. Rodrigo Anoro.**

## ÍNDICE

### EPIDEMIAS DE ASMA EN BARCELONA CAUSADAS POR INHALACIÓN DE POLVO DE SOJA

Introducción .....	8
Concepto de asma.....	9
Estudio descriptivo de las epidemias de asma de Barcelona .....	19
Estudios etiológicos de las epidemias de asma .....	22
Alergenicidad de la semilla de soja .....	25
Identificación y caracterización parcial de los antígenos de la semilla de soja .....	26
Intervención ambiental y cese de las epidemias.....	34
Estudio caso-control post-epidemias.....	37
Estudio de seguimiento post-epidémico.....	40
Monitorización y control ambiental del aeroalergeno de soja .....	42
Bibliografía.....	46
Discurs de contestació per l'acadèmic numerari Excm. Sr. Dr. Josep Llort i Brull .....	55

## NOVES PUBLICACIONS DE LA REIAL ACADEMIA DE DOCTORS

*Directori 1991.*

*Los tejidos tradicionales en las poblaciones pirenaicas* (Discurs de promoció a acadèmic numerari de l'Excm.Sr. Eduardo de Aysa Satué, Doctor en Ciències Econòmiques, i contestació per l'Excm.Sr. Josep Antoni Plana i Castellví, Doctor en Geografia i Història), 1992.

*La tradición jurídica catalana* (Conferència magistral del acadèmic de número Excm.Sr. Josep Joan Pintó i Ruiz, Doctor en Dret, en la Solemne Sessió d'apertura de curs 1992-93, que fou presidida per SS.MM. el Rei Joan Carles I i la Reina Sofia), 1992.

*La identidad étnica* (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm.Sr. Angel Aguirre Baztan, Doctor en Filosofia i Lletres, i contestació per l'Excm.Sr. Josep M. Pou d'Avilés, Doctor en Dret), 1993.

*Els laboratoris d'assaig i el mercat interior; Importància i nova concepció* (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm.Sr. Pere Miró i Plans, Doctor en Ciències Químiques, i contestació per l'Excm.Sr. Josep M<sup>a</sup> Simón i Tor, Doctor en Medicina i Cirurgia), 1993.

*Contribución al estudio de las Bacteriemias* (Discurs d'ingrés de l'acadèmic corresponent Il.lm.Sr. Miquel Marí i Tur, Doctor en Farmàcia, i contestació per l'Excm.Sr. Manuel Subirana i Cantarell, Doctor en Medicina i Cirurgia), 1993.

*Realitat i futur del tractament de la hipertròfia benigna de pròstata* (Discurs de promoció a acadèmic numerari de l'Excm.Sr. Joaquim Gironella i Coll, Doctor en Medicina i Cirurgia, i contestació per l'Excm.Sr. Albert Casellas i Condom, Doctor en Medicina i Cirurgia i President del Col.legi de Metges de Girona), 1994.

*La seguridad jurídica en nuestro tiempo. ¿Mito o realidad?* (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm.Sr. José Méndez Pérez, Doctor en Dret, i contestació per l'Excm.Sr. Angel Aguirre Baztán, Doctor en Filosofia i Lletres), 1994.

*La transició demogràfica a Catalunya i a Balears* (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm.Sr. Tomàs Vidal i Bendito, Doctor en Filosofia i Lletres, i contestació per l'Excm.Sr. Josep Ferrer i Bernard, Doctor en Psicologia), 1994.

*L'art d'ensenyar i d'aprendre* (Discurs de promoció a acadèmic numerari de l'Excm.Sr. Pau Umbert i Millet, Doctor en Medicina i Cirurgia, i contestació per l'Excm.Sr. Agustín Luna Serrano, Doctor en Dret), 1995.

*Sessió necrològica* en record de l'Excm.Sr. Lluís Dolcet i Buxeres, Doctor en Medicina i Cirurgia i Degà emèrit de la Reial Acadèmia de Doctors, que morí el 21 de gener de 1994. Enaltiren la seva personalitat els acadèmics de número Excms.Srs.Drs. Ricard García Vallès, Josep M<sup>a</sup> Simón i Tor i Albert Casellas i Condom. 1995.

*La Unió Europea com a creació del geni polític d'Europa* (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm.Sr. Jordi Garcia-Petit i Pàmies, Doctor en Dret, i contestació per l'Excm.Sr. Josep Llord i Brull, Doctor en Ciències Econòmiques), 1995.

*La explosión innovadora de los mercados financieros* (Discurs d'ingrés de l'acadèmic corresponent Il.lm.Sr. Emilio Soldevilla García, Doctor en Ciències Econòmiques i Empresariales, i contestació per l'Excm.Sr. José Méndez Pérez, Doctor en Dret), 1995.

*La cultura com a part integrant de l'Olimpisme* (Discurs d'ingrés com acadèmic d'honor de l'Excm.Sr. Joan Antoni Samaranch i Torelló, Marquès de Samaranch, i contestació per l'Excm.Sr. Jaume Gil i Aluja, Doctor en Ciències Econòmiques), 1995.

*Medicina i Tecnologia en el context històric* (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm.Sr. Felip Albert Cid i Rafael, Doctor en Medicina i Cirurgia, i contestació per l'Excm.Sr. Angel Aguirre Baztán, Doctor en Filosofia i Lletres) 1995.

*Els sòlids platònics* (Discurs d'ingrés de l'acadèmica numerària Excm.Sra. Pilar Bayer i Isant, Doctora en Matemàtiques, i contestació per l'Excm.Sr. Ricard Garcia i Vallès, Doctor en Dret) 1996.

*La normalització en Bioquímica Clínica* (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm.Sr. Xavier Fuentes i Arderiu, Doctor en Farmàcia, i contestació per l'Excm.Sr. Tomàs Vidal i Bendito, Doctor en Geografia) 1996.

*L'entropia en dos finals de segle* (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm.Sr. David Jou i Mirabent, Doctor en Ciències Físiques, i contestació per l'Excm.Sr. Pere Miró i Plans, Doctor en Ciències Químiques) 1996.

*Vida i música* (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm.Sr. Carles Ballús i Pascual, Doctor en Medicina i Cirurgia, i contestació per l'Excm.Sr. Josep M<sup>e</sup> Espadaler i Medina, Doctor en Medicina i Cirurgia) 1996.

*La diferencia entre los pueblos* (Discurs d'ingrés de l'acadèmic corresponent Il.lm.Sr. Sebastià Trías Mercant, Doctor en Filosofia i Lletres, i contestació per l'Excm.Sr. Angel Aguirre Baztán, Doctor en Filosofia i Lletres) 1996.

*L'aventura del pensament teològic* (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm.Sr. Josep Gil i Ribas, Doctor en Teologia, i contestació per l'Excm.Sr. David Jou i Mirabent, Doctor en Ciències Físiques) 1996.

*El derecho del siglo XXI* (Discurs d'ingrés com acadèmic d'honor de l'Excm.Sr.Dr. Rafael Caldera, President de Venezuela, i contestació per l'Excm.Sr. Angel Aguirre Baztán, Doctor en Filosofia i Lletres) 1996.

*L'ordre dels sistemes desordenats* (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm.Sr. Josep M<sup>e</sup> Costa i Torres, Doctor en Ciències Químiques, i contestació per l'Excm.Sr. Joan Bassegoda i Nonell, Doctor Arquitecte) 1997.

*Un clam per a l'ocupació* (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm.Sr. Isidre Fainé i Casas, Doctor en Ciències Econòmiques, i contestació per l'Excm.Sr. Joan Bassegoda i Nonell, Doctor Arquitecte) 1997.

*Rosalía de Castro y Jacinto Verdaguer, visión comparada* (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm.Sr. Jaime Manuel de Castro Fernández, Doctor en Dret, i contestació per l'Excm.Sr. Pau Umbert i Millet, Doctor en Medicina i Cirurgia) 1998.

*La nueva estrategia internacional para el desarrollo* (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm.Sr. Santiago Ripol i Carulla, Doctor en Dret, i contestació per l'Excm.Sr. Joaquim Gironella i Coll, Doctor en Medicina i Cirurgia) 1998.

*El aura de los números* (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm.Sr. Eugenio Oñate Ibáñez de Navarra, Doctor Enginyer de Camins, Canals i Ports, i contestació per l'Excm.Sr. David Jou i Mirabent, Doctor en Ciències Físiques) 1998.

*Nova recerca en Ciències de la Salut a Catalunya* (Discurs d'ingrés de l'acadèmica numeraria Excma.Sra. Anna M<sup>a</sup> Carmona i Cornet, Doctora en Farmàcia, i contestació per l'Excm.Sr. Ricard Garcia i Vallès, Doctor en Dret) 1998.

*Dilemes dinàmics en l'àmbit social* (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm.Sr. Albert Biayna i Mulet, Doctor en Ciències Econòmiques, i contestació per l'Excm.Sr. Josep Ma. Costa i Torres, Doctor en Ciències Químiques) 1999.

*Mercats i competència: Efectes de liberalització i la desregulació sobre l'eficàcia econòmica i el benestar* (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm.Sr. Amadeu Petitbó i Juan, Doctor en Ciències Econòmiques, i contestació per l'Excm.Sr. Jaime M. de Castro Fernández, Doctor en Dret) 1999.

La Reial Acadèmia, respetando como criterio de autor las opiniones expuestas en sus publicaciones, no se hace responsable ni solidaria de las mismas.

© Reial Acadèmia de Doctors  
Diseño: Anna Bosch i Baltasar  
Impresión: Impremta Baltasar 1861  
Tiraje: 250 ejemplares.

Depósito legal: B. 20.800-1999





REIAL ACADEMIA DE DOCTORS

—Publicacions—