

ACEITENOS* y PESTICIDAS: ¿UN ATAQUE FURTIVO AL ACEITE DE OLIVA SALUDABLE? IMPLICACIONES EN CÁNCER. ASMA Y LA HIPÓTESIS INMUNOLÓGICA DE LA HIGIENE

(Oilenes* and pesticides: A furtive attack to the olive oil-related health? Implications in cancer. Asthma and the immunologic hygiene hypothesis)

Vicente G. Villarrubia¹, Pablo González Álvarez¹, Juan Torres Morales²

1. Dptº de I+D+i, Bioaveda s.l., Jaén.
2. La Casona, Pegalajar, Jaén

Correspondencia:

Correo-e: villarrubia@bioaveda.com

RESUMEN

Los autores evalúan, desde el punto de vista de la salud, los diferentes aceites de oliva existentes en el mercado, así como los diversos pesticidas empleados en el olivar. Solamente los aceites naturales Virgen Extra y Virgen, y no los “aceitenos” (aceites no saludables), ofrecen garantías de proporcionar efectos beneficiosos en humanos. Estos efectos saludables del aceite completo son superiores a los exhibidos por algunos de sus componentes por separado, y sin el aparente riesgo de algunos de ellos. Por otra parte, algunos pesticidas parecen relacionados con la aparición de cáncer (mieloma múltiple y linfomas no Hodgkin), con alteraciones (a dosis no tóxicas) del ciclo celular y con la aparición de asma infantil. La implicación de los pesticidas en asma se discute en el contexto de la denominada hipótesis inmunológica de la higiene. Finalmente, se sugiere la necesidad de ejercer un mayor control sanitario sobre los aceites de oliva y sobre los pesticidas usados en el olivar.

Palabras clave: aceites de oliva, “aceitenos”, pesticidas, salud, cáncer, asma, hipótesis inmunológica de la higiene

ABSTRACT

The authors update on healthy effects of several olive oils, as well as on the effects on health of pesticides employed in agriculture. Only natural Extra Virgin and Virgin olive, but not “oilenes (non-healthy)”, oils result into clinical benefits in humans. These healthy effects are superior to that provoked by some isolated olive oil-components, and without the apparent risks on health linked to some of them. On the other side, some pesticides appear to be associated with (a) a higher incidence of cancer (multiple myeloma and non-Hodgkin lymphomas) (b) alterations in cell-cycle regulation (at doses non-toxic in humans), and (c) the onset of childhood asthma. The implication of pesticides in asthma is discussed within the context of the so called “immunologic hygiene hypothesis”. Finally, the authors suggest the need of a stronger sanitary control on olive oils and pesticides.

Key words: olive oils, “oilenes”, pesticides, health, cancer, asthma, immunologic hygiene hypothesis

INTRODUCCIÓN

Desde hace ya años se viene hablando de los beneficios del aceite de oliva (AO) sobre la salud en humanos. Aunque muchas de las opiniones vertidas sobre el AO proceden de la -a veces no tan sabia- “sabiduría popular”, de estudios epidemiológicos contrastados y de algunos estudios científicos serios, así como de otros que adolecen de serios defectos metodológicos, no cabe hoy duda que el AO ofrece más beneficios saludables, en el contexto de la denominada Dieta Mediterránea, que otros aceites vegetales de uso común. Recientemente, un Comité de Expertos reunido en Jaén¹ ha elaborado un documento de consenso en el que se exponen las líneas básicas sobre las que asientan las principales razones por las que el AO debe ser considerado como científicamente saludable. Entre otros hechos, con los que estamos totalmente de acuerdo, lo primero que hay que agradecer a los expertos es el adjetivo “virgen” que utilizan en el título de su comunicación, para denominar al aceite objeto de su evaluación, y que a nosotros nos sirve de aperitivo adecuado para acotar la creencia generalizada de que solamente existe un aceite de oliva; y que, si hay más, todos son buenos para la salud: Nada más lejos de la realidad, como veremos.

Aprovechando pues el tirón que nos brindan, revisaremos y analizaremos en este artículo cuales son algunas de las causas que minimizan o interfieren, en la opinión pública, con la positiva consideración de “saludable” que nosotros tenemos del AO. Algunas de ellas, no cabe duda, son las responsables de las bajas cotas de mercado, nacional e internacional, que sufre nuestro querido Aceite de Oliva. Con este fin dedicaremos un primer apartado a describir los principales aceites de oliva con los que uno, para bien o para mal, se puede encontrar en el mercado oficial o, lo que es peor, en mercados no controlados; y, en segundo lugar, revisaremos las repercusiones que el abuso -en intensidad o tiempo de exposición- de pesticidas en el olivar puede tener sobre el aceite y, por ende, sobre la salud.

Digamos antes de comenzar, que el término *aceitenos** es un neologismo inventado por los autores para describir a “aceites de baja calidad organoléptica y de composición química incierta o dudosamente saludable”, en los que el sufijo “eno” (similar al de algunos hidrocarburos cíclicos aromáticos) es utilizado: a) con claros fines indicadores de peligro para la salud; b) para definir a aquellos AO que sin ser peligrosos para la salud, no contribuyen en nada a ella, y constituyen, por tanto, un fraude en sus reclamos publicitarios sobre la misma². De igual manera, el término “pesticidas” es empleado genéricamente para, ante la confusión clasificatoria existente, englobar a

plaguicidas, insecticidas, fungicidas, herbicidas, etc, que son, a veces, masiva e inconscientemente utilizados -por algunos- en el olivar, con el fin de garantizar la cosecha. [Como ejemplo clarificador de esta confusión cabe citar que los autores americanos se refieren a alacloro como pesticida, mientras que un vademécum español³ lo clasifica como herbicida]. Por ello, y dados sus efectos contaminantes y a veces nocivos sobre el entorno biológico del olivar y sus productos -aceitunas y aceite-, hemos adoptado el término “Pesticidas” para designarlos genéricamente.

ACEITES DE OLIVA, “ACEITENOS” Y SALUD

Cuando hablamos de aceite de oliva, lo primero que tenemos que saber es que, además de las diferentes variedades, que se corresponden con los diversos tipos de olivos/aceitunas de nuestro país: arbequina, cornicabra, empeltre, hojiblanca, lechín, picual, verdial, etc [Nótese el orden alfabético, que no preferencial, de la enumeración], existen varias clases de aceite de oliva, que son clasificadas y descritas con diferentes adjetivos^{4,5} relacionados con su calidad y con ciertas características físico-químicas básicas (Fig. 1).

Dado que esta clasificación -a la espera de otra mejor⁴- está basada fundamentalmente en criterios organolépticos (detectados en un panel de cata) y, por tanto, cualitativos o semicuantitativos, no se contemplan las variaciones, a veces importantes, en la composición química de los AO. Por ejemplo, las cantidades de vitamina E⁶⁻⁸ y de ácido oleico⁹, por citar los compuestos más conocidos, oscilan ampliamente de una variedad a otra, (lo que nos ha llevado a afirmar, entre otros hechos, que no todos los aceites son iguales^{2,10}), y ello no se refleja en muchos ensayos observacionales con AO en humanos. Y no vamos a extendernos aquí sobre las bien conocidas repercusiones biológicas de ambos compuestos, si bien queremos advertir ciertos hechos que nos parecen muy importantes de cara a la salud pública:

1º) En lo que se refiere a la vitamina E (α -tocoferol, fundamentalmente), al menos dos estudios han puesto en evidencia que su uso a dosis altas (mayores o iguales a 400 UI/día), y en tratamientos continuados, incrementan la mortalidad global por cualquier tipo de causa^{11,12}. Otro tanto sucede con el β -caroteno (provitamina A), el cual, a dosis elevadas, aumenta la incidencia de enfermedad coronaria y de muerte por cáncer de pulmón en fumadores¹³.

2º) En el caso del ácido oleico los sucesos no son menos preocupantes. Así, a la alegría inicial procurada por la demostración de sus actividades antitumorales *in vitro* en cáncer

de mama¹⁴, lo que científicamente venía a confirmar lo observado en estudios epidemiológicos, se une ahora la reciente evidencia de que el ácido oleico inhibe la reabsorción del fluido alveolar, lo que parece contribuir al establecimiento y/o permanencia del síndrome de distrés respiratorio agudo^{15,16}. Como los descubridores describen irónicamente en el título de la comunicación, esta sería la cara oscura de la vida saludable¹⁵.

Desde nuestro punto de vista, lo primero que hay que resaltar, tanto para el caso del cáncer de mama¹⁴ como para el del edema alveolar^{15,16}, es que –como los propios autores recalcan- se necesitan más pruebas confirmatorias *in vivo* en humanos; y, segundo, hacernos la pregunta de cuales son las concentraciones de ácido oleico necesarias para provocar ambos fenómenos (el bueno y el malo) *in vivo* en humanos. En cualquier caso, por todo lo dicho: 1º) no queremos dejar sin advertir sobre los potenciales peligros que encierran los denominados aceites de oliva suplementados con altas dosis de vitamina E, provitamina A y/o ácido oleico; y esta advertencia es también válida para otros alimentos que contengan estos aceites super-suplementados; 2º) sugerimos a los comercializadores cicateros del AO que, en su malsana publicidad, añadan a sus rotundas afirmaciones sobre lo bueno que es su aceite para el cáncer de mama, el siguiente eslogan: “¡ También provoca trastornos respiratorios!” Los ministerios responsables tendrían que decir algo sobre todo este tipo de publicidad.

Si esto sucede con las variedades de AO (del bueno), no queremos pensar, situándonos en el polo opuesto, en lo que ocurre con el uso de aceites de dudosa elaboración, que unen a su reconocida falta de calidad organoléptica (aceites lampantes)⁵ (Fig. 1) frecuentes aberraciones en su estructura físico-química. Aunque suficientemente conocidas por los expertos, entre ellas destacan: a) las producidas por el uso de aceitunas previamente alteradas (de suelo, infectadas/parasitadas, atrojadas, etc); b) el abuso de condiciones insuficientemente higiénicas de algunas almazaras; y, sobre todo, c) el desconocimiento, o conocimiento cicatero, de los pasos inmersos en el proceso de elaboración del AO: p. ej., el excesivo celo de algunos por calentar el ambiente de la extracción, mientras “sorprendentemente” se consiguen elevados rendimientos en la producción de aceite. En relación a este, hay que decir que, sin llegar a los conocidos efectos nocivos provocados por la combustión en otros productos (tabaco, alimentos ahumados, etc), en la que determinados hidrocarburos juegan un papel fatalmente crucial sobre la salud, no cabe duda que las temperaturas elevadas provocan alteraciones del AO. Estas alteraciones inducidas por la oxidación térmica,

aún sin alcanzar a las procuradas por la fritura, por el calentamiento en microondas o por la olla a presión¹⁷, se manifiestan por la pérdida progresiva -a medida que la temperatura se eleva- de algunos antioxidantes naturales del AO (polifenoles), así como por la degradación de la vitamina E y de los ácidos grasos esenciales (ver más adelante).

Finalmente hay que destacar, que entre los aceites muy buenos y los muy malos o nulos para la salud, se sitúan aquellos otros que se denominan refinados, y que representan, por su precio, a los aceites de oliva más consumidos en nuestro país (Fig. 1). Antes de comenzar con ellos, es preciso destacar dos hechos con el fin de no dar lugar a errores de interpretación: 1º) que las denominaciones “muy buenos” y “muy malos” no son caprichos literarios del autor, sino que, desgraciadamente, se encuentran apoyadas por hechos que representan lo más abyecto de la, por otra parte divertida y aleccionadora, picaresca del Siglo de Oro español: Nos referimos a los que, sin haber aprendido algunas de las lecciones de D. Miguel de Cervantes, utilizan el nombre del Aceite de Oliva Virgen Extra en vano¹⁸ y a los que desconocen que la pipeta, en estos casos de fraude, es más fuerte que los sentidos corporales^{3,19-21}; 2º) que los aceites muy malos o nulos para la salud no tienen por que ser necesariamente los denominados lampante y de orujo, siempre que se adapten a la normativa vigente de elaboración. Por desgracia, esta picaresca se utiliza para cualquiera de los tipos de aceite, y sus mezclas, expuestos en la Fig. 1. Ante estas desagradables situaciones, valga la opinión vertida por un experto en los recientes cursos de verano de la UNIA en La Rábida, sobre las serias dudas existentes de que los contenidos de algunas botellas de aceite de oliva fueran el reflejo de lo escrito en la etiqueta²². Y así nos va.

En lo que se refiere a los aceites refinados, aunque la mayoría reúnen las características exigidas por la reglamentación sobre alimentos, es hoy evidente que durante el proceso de refinado el aceite se encuentra sometido a condiciones extremas, lo que conduce a pérdidas sustanciales de vitamina E y ácidos grasos poliinsaturados²³ y de polifenoles^{24,25}, con la consiguiente pérdida de algunas de las propiedades saludables del aceite (ver más adelante). Igualmente, el proceso de refinado conlleva importantes alteraciones en la composición de los fitoesteroles del aceite, que se traduce por la aparición de más fitoesteroles oxidados que los observados en los aceites lampantes -de los cuales muchos proceden (Fig. 1)-, y que sirven para identificar estos aceites^{26,27}. Estos oxifitoesteroles se encuentran frecuentemente en el plasma de sujetos sanos²⁸, y han sido relacionados con ciertas actividades citotóxicas *in vitro*²⁹, si bien no existen por ahora datos concluyentes que demuestren su repercusión sobre la salud en humanos.

En su defensa hay que citar que al menos –los elaborados correctamente- no exhiben genotoxicidad ni toxicidad subcrónica³⁰, por lo que en principio no se les deben suponer efectos nocivos sobre la salud humana y pueden ser consumidos con total garantía.

Es importante destacar que estos oxifitosteroles, además de otros productos derivados de la oxidación de diversos elementos constitutivos del aceite de oliva, son inducidos –en presencia de oxígeno- no solamente por el calor, sino por especies reactivas del oxígeno generadas en el curso de la exposición lumínica (peroxidación lipídica) y, en general, por malas condiciones de almacenamiento de los aceites³¹. Todo ello implica que el aceite de oliva debe de ser conservado (mimado) en condiciones estrictas de temperatura y ausencia de humedad y de luz.

En cualquier caso, las pérdidas de vitamina E, de ácidos poliinsaturados, de polifenoles y de fitosteroles observadas en los aceites refinados, parecen ser las responsables de la disminución significativa de algunas de las virtudes saludables exhibidas por los aceites vírgenes no lampantes (vírgenes extra)^{24,25} (Fig. 1). Estos dos estudios en humanos, además de mostrar las virtudes saludables del aceite de oliva virgen extra, en comparación con el aceite refinado, ponen en evidencia lo ya señalado aquí sobre las diferentes composiciones de los aceites utilizados en los estudios observacionales en humanos¹⁰. A modo de ejemplo, en la Tabla 2 se expone la extrema variación de las cifras de compuestos fenólicos contenidas en los aceites utilizados en los dos estudios citados^{24,25}, lo que constituye un claro ejemplo de que, entre los defectos metodológicos antes aludidos en la Introducción, uno de los más graves sea el de no citar la procedencia (variedad) del aceite utilizado en algunos de los ensayos con aceite de oliva completo.

Queremos terminar este apartado diciendo, que quizás hayan sido todas estas situaciones las que han llevado a la elaboración de los denominados aceites de oliva suplementados con vitamina E o con ácido oleico. Aunque desde el punto de vista científico la experiencia con vitamina E es loable y demostrativa de la potencia antioxidante de esta vitamina³², pensamos que desde un punto de vista práctico, estos aceites no tienen razón de ser ante la probada capacidad de los aceites vírgenes extra para realizar las acciones biológicas adscritas a los suplementos. Es aquí donde el conocimiento científico de los diferentes aceites de oliva debe advertir: a) de la peligrosidad de determinados suplementos, cuando estos son utilizados de manera continuada y a altas dosis^{10-13,15,16}; b) que los compuestos naturales superan muchas veces las bondades ofrecidas por los compuestos modificados, sin sus peligros. Sirvan

de ejemplos: 1º) cómo, contrariamente a los suplementos vitamínicos, la ingesta equilibrada de frutas, legumbres y hortalizas se asocia a una menor incidencia de cáncer de pulmón¹³; 2º) que los efectos antioxidantes de extractos de aceite de oliva virgen extra, pero no de aceite refinado, superan a los exhibidos por algunos de sus constituyentes por separado; y que, además, manifiestan importantes efectos supresores sobre la enzima xantina oxidasa, que está implicada en determinados mecanismos de carcinogénesis³³; y, 3º) que las acciones antioxidantes del aceite de oliva virgen completo es superior, a concentraciones comparables, a la producida por dos de sus componentes antioxidantes esenciales: el tirosol y la oleuropeína^{34,35}. Por todo eso, es aquí y ahora en donde el conocimiento científico debe de ser estricta y racionalmente aplicado a la elaboración de los mejores aceites de oliva vírgenes extra, que resulten saludables al tiempo que organolépticamente apetecibles. En España, por suerte, no nos faltan variedades de aceites para hacerlo.

PESTICIDAS Y SALUD

Por si lo hasta ahora dicho no fuese suficiente para hacer que nos apliquemos en la correcta elaboración de nuestros aceites de oliva, surge otro problema añadido, al que frecuentemente damos la espalda: El papel sobre la salud humana de los agentes químicos utilizados en la prevención y/o tratamiento de plagas, hierbas, enfermedades, etc, que, con el fin de garantizar la cosecha, afectan al olivar y a las aceitunas.

En primer lugar queremos dejar sentadas tres advertencias: 1ª) que todos los hechos que se van a describir, que afectan definitivamente a agricultores, empleados de industrias químicas específicas y profesionales usuarios de pesticidas, no tendrían ninguna relevancia en el caso del producto terminado: aceite de oliva. El problema es que muchos de estos compuestos son solubles en grasas y sus residuos son frecuentemente detectados en el AO, por lo que cada día aparecen –afortunadamente para la salud pública- nuevos métodos de detección de los mismos³⁶⁻⁴⁵. En algunos casos, la presencia de residuos de alguno de estos pesticidas es superior en el aceite de oliva que en las propias aceitunas⁴⁰. 2ª) Que entre los profesionales, el grado de exposición oscila de acuerdo a las condiciones socio-económicas y sanitarias del país estudiado. Y, 3ª) el hecho de que los pesticidas detectados en el aceite de oliva estén presentes en cantidades mínimas (residuos) no tendría ninguna importancia si no fuese porque muchas de las alteraciones biológicas que vamos a describir, son producidas a dosis sensiblemente inferiores a las descritas como tóxicas en humanos.

Aunque existe el sentimiento generalizado de que los pesticidas son nocivos para la salud, no existen muchos datos contundentes que sostengan científicamente estos sentimientos; si bien, como veremos, las tendencias significativas de muchos de los estudios epidemiológicos realizados, indican que algo pasa o está pasando con determinadas enfermedades: fundamentalmente cáncer y asma.

Pesticidas y cáncer. Un apunte sobre la enfermedad de Parkinson

Yendo a la más frecuente de estas suposiciones, la que les relaciona con el cáncer, los resultados obtenidos en el denominado “Agricultural Health Study”, llevado a cabo recientemente por el Instituto Nacional del Cáncer (NCI, NIH, USA) en agricultores usuarios de pesticidas, no aclaran mucho la situación, pero abren las puertas a sospechas que deberán ser comprobadas en estudios más definitivos (Tabla 2).

Así, en la primera comunicación del grupo investigador se analizan los efectos de un pesticida (alacoloro) y se sugiere la posible asociación entre su aplicación y la incidencia de cánceres de origen linfohematopoyético, fundamentalmente leucemia y mieloma múltiple⁴⁶. En otro análisis no se hallan asociaciones claras entre la aplicación del pesticida más común en USA (atrazina) y la aparición de ningún tipo de cáncer en usuarios de la misma⁴⁷, que coincide con lo expresado por otros⁴⁸. Sin embargo, los autores sugieren especial vigilancia y más estudios para ciertos tipos de cáncer (pulmón, vejiga, linfomas no-Hodgkin y mieloma múltiple), en los que existe una clara tendencia asociativa con los pesticidas⁴⁷. En el siguiente estudio, que evalúa la asociación entre 50 conocidos pesticidas y la aparición de cáncer de pulmón, dos herbicidas (metolacoloro y pendimetalina) y dos insecticidas (clorpirifos y diazinon) mostraron alguna evidencia de riesgo para cáncer de pulmón⁴⁹. Finalmente, otra comunicación del mismo grupo investigador refiere que la exposición a un herbicida de amplio espectro (glifosato) no se asocia a incrementos en la incidencia de los cánceres más frecuentes, pero sí se sugiere un asociación con el mieloma múltiple⁵⁰. En todos los estudios referidos (Tabla 2), la tendencia al incremento de la incidencia tumoral está relacionada con la intensidad y duración de las exposiciones a los pesticidas.

En Europa, un grupo holandés reincide en la posible asociación de herbicidas con el aumento de la incidencia de mieloma múltiple⁵¹, así como con el incremento de la mortalidad por cáncer de piel⁵². En este último caso se advierte correctamente la posibilidad de que el exceso de exposición al sol tenga algo que ver con estas observaciones. Estas frecuentes actividades co-carcinogénicas en la iniciación y/o

promoción del cáncer de piel han sido descritas también para la radiación solar y otros agentes del entorno: ciertos genotipos de virus del papiloma humano⁵³.

En lo que concierne a los insecticidas organoclorados (dieldrin y aldrin), no se halló relación causal con la mortalidad por cáncer, si bien se encontró que el número de muertes por cáncer rectal fue mas alto de lo esperado, aunque sin aparente relación con los insecticidas⁵⁴. Finalmente hay que destacar una reciente revisión⁵⁵, que incide en la responsabilidad que herbicidas, insecticidas y fungicidas tienen en la aparición de cánceres hematopoyéticos y de cánceres de próstata, páncreas e hígado, entre otros (Tabla 2). Para los autores, la exposición a los pesticidas, independientemente o en sinergismo con otros factores (genéticos, ambientales, estilos de vida, etc), estaría claramente asociada a la aparición de ciertos tipos de cáncer.

El hecho de que los cánceres más frecuentes asociados a pesticidas sean los de células con alto poder replicativo (hematopoyéticas), y que las alteraciones de la regulación del ciclo celular sean la marca característica del cáncer, ha conducido a la realización de otros estudios destinados a analizar los efectos de estos compuestos sobre el mismo (Tabla 2). En este sentido, se demuestra que los herbicidas derivados del glifosato provocan alteraciones funcionales del ciclo celular en modelos de reconocido uso experimental⁵⁶. Igualmente, otros autores describen los daños causados por la mayoría de los herbicidas, insecticidas y fungicidas sobre la implantación temprana del embrión, que se manifiestan *ex vivo* por aumentos significativos en los procesos de apoptosis (muerte celular), retardos del desarrollo hacia la fase de blastocisto y reducción del número total de células por embrión⁵⁷. En este trabajo llaman poderosamente la atención otros dos hechos: 1º) que estas alteraciones se producen a concentraciones de producto que se piensa no provocan trastornos en humanos; 2º) que las mezclas que simulan aguas contaminadas, y formulaciones de insecticidas y herbicidas para el cuidado del césped, también retardan el desarrollo de los blastocistos y reducen el número total de células por embrión⁵⁷. Finalmente, un elegante estudio en humanos⁵⁸, basado en el aborto espontáneo inducido por el macho en animales hembra, no demostró incrementos del riesgo de aborto espontáneo, en mujeres con implantes fertilizados *in vitro* con esperma de maridos expuestos a herbicidas, fungicidas, pesticidas y retardadores del crecimiento. No obstante, los autores reconocen en su escrito que el riesgo de exposición a pesticidas en su país es muy bajo, por lo que sus hallazgos deben ser restringidos a países con estándares similares de protección⁵⁸. Por el contrario, en zonas de alta exposición a insecticidas organofosforados se observan

problemas de retardo del crecimiento intrauterino en humanos⁵⁹, lo que parece estar de acuerdo con los hechos experimentales descritos (Tabla 2).

Otros problemas de salud humana adscritos a pesticidas, se refieren a enfermedades otras que el cáncer (Tabla 2). De esta manera, aunque se piensa en la posible asociación de algunos de estos compuestos (organofosforados, herbicidas y paracuat, entre otros) con una más alta incidencia de enfermedad de Parkinson, un reciente trabajo muestra la ausencia de asociaciones significativas entre ambos⁶⁰. El revés de la moneda lo representa un estudio experimental, que combina la actuación sinérgica de un conocido agente proinflamatorio (LPS: lipopolisacárido bacteriano) y de dosis no tóxicas del pesticida rotenone, que demuestra como esta asociación es capaz de provocar fenómenos de neurodegeneración dopaminérgica, que son similares a los observados en la enfermedad de Parkinson. En esta degeneración, juega un papel esencial la producción de especies reactivas del oxígeno (EROx)⁶¹.

Estas acciones de las EROx han sido también implicadas en los fenómenos de inflamación gastrointestinal (Tabla 2) e hiperplasia mastocitaria provocadas por dicuat⁶². En relación con estos fenómenos inflamatorios, hay que señalar que tanto un insectida organofosforado (acefato)⁶³, como los ya citados alaclor y carbaril⁶⁴, suprimen la producción de óxido nítrico (ON) inducida por LPS. Teniendo en cuenta el papel positivo del ON en los mecanismos de defensa e inflamación del huésped^{65,66}, se sugiere la implicación de algunos pesticidas en los mecanismos de iniciación y/o promoción de algunos tumores de sospechada etiología viral. En relación a este hecho hay que destacar la más que posible asociación de pesticidas con el incremento en la incidencia de linfomas no-Hodgkin⁶⁷⁻⁷⁰(Tabla 2), ya que ésta decayó gradualmente a medida que se fueron implementando medidas preventivas de protección en la cadena alimentaria⁷¹.

En resumen, se necesitan más estudios que demuestren la asociación entre pesticidas y cáncer o entre pesticidas y enfermedad de Parkinson. Sin embargo, queremos puntualizar dos observaciones: 1^a) que en dos de los estudios experimentales aludidos (alteraciones del ciclo celular⁵⁷ y Parkinson⁶¹), las alteraciones celulares producidas lo eran a dosis consideradas como no tóxicas en humanos. Por este motivo pensamos que este tipo de estudios debe extenderse a poblaciones otras que los profesionales agricultores y/o expertos en el manejo de pesticidas; 2^a) que el peligro de estas alteraciones puede radicar no solo en los Pesticidas *per se*, sino en algunos productos intermediarios que se usan en su elaboración⁷², lo que obliga a extender aún más las medidas de vigilancia.

Y, finalmente, nada mejor para terminar este apartado y enlazar con el siguiente, que citar el estudio que describe como el riesgo de linfomas no Hodgkin, en sujetos asmáticos expuestos a pesticidas, es mayor que el observado en individuos no asmáticos bajo la misma intensidad de exposición⁷³, lo que hace pensar en la presencia, en estos pacientes, de hechos fisiopatológicos solapados en los que el sistema inmunológico y la inflamación juegan un papel crucial.

Pesticidas y asma. Una ayuda para la hipótesis inmunológica de la higiene

Más interesante para los que vivimos en zonas de alta densidad olivarera, resulta un estudio sobre los factores de riesgo en asma infantil⁷⁴. En él se demuestra que, entre otros factores, la exposición a herbicidas y pesticidas se encuentra fuertemente asociada a la aparición temprana -primer año de la vida- del asma infantil y a su persistencia.

Desde nuestro punto de vista, creemos ahora que el aumento en incidencia y prevalencia de la enfermedad observado en las últimas décadas⁷⁵ (ahora parece que felizmente estabilizadas^{76,77}) tiene mucho que ver con el impacto de los pesticidas sobre una variante de la “hipótesis de la higiene”⁷⁸: la denominada “hipótesis inmunológica de la higiene”⁷⁹. De acuerdo a ella, sobre la que recientemente otros autores también inciden⁸⁰⁻⁸³, el asma -y otros procesos atópicos (dermatitis y rinitis)- serían el resultado patológico de la sobreexposición a neoalergenos, en sujetos que nacen y/o desarrollan tempranamente defectos severos en los mecanismos de inmunidad celular innata. Estos defectos favorecerían la elaboración endógena de respuestas inmunológicas hiperreactivas del tipo Th2 (alergia) frente a neoalergenos. Pues bien, si en el caso de la situación congénita ello parece debido a la extrema polarización del circuito Th2 durante el embarazo⁷⁹, en el caso de la aparición temprana (primer año de la vida extrauterina) ello se debería a trastornos en la educación ontogénica de macrófagos y células citotóxicas naturales (NK), que serían provocados por un “exceso de higiene” en el entorno habitual o por la potencia desplegada por los neoalergenos o por ambos. De igual manera, estos últimos defectos funcionales en macrófagos y células NK eran provocados por algunos virus, fundamentalmente rinovirus, u otros agentes del entorno⁷⁹. [La implicación de los rinovirus en la patogenia del asma es hoy claramente reconocida⁸⁴]. Como se verá a continuación, un entorno hostil -de pesticidas y otros elementos contaminantes- pudiera ser una de las causas que conducen a estos cuadros de presión inmunológica.

Además del trabajo primeramente citado⁷⁴, otras publicaciones apoyan esta hipótesis, señalando a algunos pesticidas como posibles agentes co-etiológicos en asma, a través de la afectación de ciertos mecanismos de inmunidad celular innata. Así (Tabla 3): 1º) es evidente que los macrófagos son una diana especial para las acciones inmunodepresoras de los pesticidas, lo que se traduce por deficiencias en la producción de ON^{63,64} y por importantes defectos en su actividad citotóxica antitumoral y en la producción de interferón y de factor alfa de necrosis tumoral (TNF- α)⁸⁵. Dado el resolutivo papel del ON en la patogenia de la infección por rinovirus en asma⁸⁴, se pueden explicar más convincentemente estos hechos. 2º) De igual manera, las actividades citotóxicas de células NK, células NKT y linfocitos T se hallan drásticamente afectadas por diversos pesticidas en animales y en humanos⁸⁶⁻⁹² (Tabla 3). 3º) Algunos insecticidas (DDT y DDE) provocan, en humanos crónicamente expuestos, la supresión de respuestas inmunológicas Th1 [caracterizadas por disminuciones en la producción endógena de interleucina 2 (IL-2) e interferón gamma (IFN- γ)] y, como consecuencia, la exacerbación de respuestas Th2 [caracterizadas por un aumento de interleucina 4 (IL-4)]⁹³. Otros autores también demuestran la capacidad de insecticidas (piretroides) para inhibir la producción endógena de IFN- γ e IL-4, tanto en individuos normales como atópicos, si bien la producción de IL-4 en estos últimos se encontraba ya elevada⁹⁴. 4º) Un estudio inmunológico en niños, con exposición documentada a pesticidas, mostró la existencia de incrementos en los niveles de citocinas proinflamatorias e interleucina 5 (IL-5), así como severos defectos en los mecanismos de inmunidad celular, todo ello asociado a la presencia de alergia clínica⁹⁵. El papel de IL-5 en la patogenia inflamatoria del asma fue ampliamente documentado en la hipótesis inmunológica del asma⁷⁹. Y, 5º) Un estudio de toxicidad subaguda en ratones demostró la habilidad de un piretroide sintético para reducir la producción endógena de interleucina 12 (IL-12)⁹⁶. La capacidad de IL-12 para potenciar los mecanismos de inmunidad celular (Th1) es suficientemente conocida⁹⁷.

A pesar de que se supone^{93,95} que esta anormal situación de desvío inmunológico⁷⁹ pudiera ser la responsable de una elevada incidencia infecciosa en estos sujetos, hay pocos resultados contundentes en la literatura consultada que aseveren estos hechos en relación con los pesticidas (Tabla 3). De esta manera, existe la sospecha de que algunas infecciones agudas del tracto respiratorio superior (otitis media), en niños con una alimentación basada en pescado y grasas de mamíferos marinos, en una zona

contaminada de Canadá, esté relacionada con la ingesta de pesticidas organoclorados⁹⁸. Otro estudio incide en el mismo hecho, pero clarifica la situación demostrando la asociación entre el pesticida, el riesgo de asma y el aumento de los niveles séricos de IgE⁹⁹. Otros datos que relacionan la exposición a pesticidas con las alteraciones de la inmunidad celular descritas, se refieren a la disminución de los fenómenos de hipersensibilidad retardada *in vivo* en animales¹⁰⁰, a la aparición de casos esporádicos de linfoma nasal familiar en humanos¹⁰¹ y a los fenómenos de autoinmunidad similares al lupus en animales¹⁰². A todas ellas se unen, no cabe duda, los posibles casos de linfomas no Hodgkin referidos en el apartado anterior.

En cualquier caso, esta batería de aberraciones inmunológicas refuerzan la existencia de alteraciones severas en los mecanismos de inmunidad celular de los sujetos expuestos y, por ende, corroboran la hipótesis inmunológica de la higiene⁷⁹, haciendo intervenir a algunos pesticidas como factores coadyuvantes en la iniciación y/o establecimiento del asma infantil. De esta manera, parece hoy claro que la exposición a pesticidas se asocia a frecuentes trastornos respiratorios en adultos^{103,104} y niños^{105,106}, que además se acompañan de elevaciones significativas en las cifras de IgE total, de IgE ligada a basófilos y de disminuciones en el contenido eosinófilico de los gránulos¹⁰⁷. Uno de los estudios resulta especialmente aleccionador, al poner en evidencia como algunos pesticidas (DDE) modifican el efecto protector de la leche materna sobre la incidencia de asma¹⁰⁶, lo que sin duda podría tener una importante repercusión sobre la salud infantil. En este sentido, se sabe que los pesticidas se hallan frecuentemente en la leche de las mujeres expuestas y en sus bebés lactantes (Wilfried Karmaus, comunicación personal, 24-08-05).

Por otra parte, se sabe que el asma se caracteriza por un cuadro local y sistémico de inflamación crónica y estrés oxidativo (EO)¹⁰⁸. Como se muestra en la Fig. 2, en la génesis de este EO están implicados determinados oxidantes inhalados, los cuales promueven la generación de respuestas inmunológico-inflamatorias que conducen a la formación de EROx. Estas EROx, bien directamente o a través de fenómenos de peroxidación lipídica, dan lugar a la formación de algunos aldehídos tóxicos (acroleína) y otras sustancias reactivas tales como F2-isoprostanos y 4, hidroxil-2-noenal, los cuales promueven la activación de cinasas de estrés, que son las que perpetúan el cuadro inflamatorio. Todavía más, el EO altera el equilibrio entre la expresión génica de mediadores proinflamatorios y enzimas antioxidantes (sistema del glutatión, entre ellas) a favor de los primeros¹⁰⁸.

El interés de los pesticidas en esta cadena de acontecimientos (Fig. 2), radica en la conocida habilidad de la mayor parte de ellos para provocar estrés oxidativo, y disminuir paralelamente la actividad enzimática antioxidante, en numerosos modelos experimentales y humanos¹⁰⁹⁻¹¹⁵. De igual manera se sabe, que algunos herbicidas inducen metabolitos tóxicos de acroleína^{116,117}, que compiten en sus efectos con las actividades reguladoras del sistema del glutatión¹¹⁷. Además, varios pesticidas inducen la producción de aniones superóxido en neutrófilos humanos^{118,119}. Igualmente parece cierto, que algunos aceites mantenidos en condiciones anormales de almacenamiento (altas temperaturas) pueden generar compuestos dicarbonilos genotóxicos. Afortunadamente para el aceite de oliva, este suceso es más frecuente en aceites de pescado, debido a su mayor concentración en ácidos grasos poliinsaturados (PUFA)¹²⁰, si bien creemos, que las estrictas normas de elaboración y conservación de los mismos son capaces de obviar este problema.

En resumen, todo indica que algunos pesticidas juegan un papel coadyuvante en el mantenimiento del asma y que su presencia en el ambiente o, como hemos visto para algunos, en el aceite, podría interferir con los beneficiosos efectos mostrados por el aceite de oliva sobre la incidencia de la enfermedad (Fig. 2). En este sentido, un estudio en escolares demuestra que el consumo de aceite de oliva en la dieta se asocia a una menor incidencia en el diagnóstico de asma en escolares¹²¹. De igual manera, otro ensayo demuestra que un alto contenido de ácido eicosapentanoico (EPA) en las membranas celulares está inversamente asociado a la sensibilización alérgica, y que una dieta alta en ácido α -linolénico –también presente en el aceite de oliva- se asocia a disminuciones del riesgo de sensibilización alérgica y de rinitis alérgica en sujetos adultos menores de 40 años¹²².

Estos saludables resultados del aceite de oliva en sujetos atópicos, con alto componente inflamatorio local y sistémico, amplía aquellos otros, más impactantes, que demuestran la capacidad del aceite de oliva para reducir significativamente los marcadores de inflamación vascular en pacientes con síndrome metabólico¹²³, o aquellos experimentales que demuestran la capacidad de una dieta enriquecida con aceite de oliva para incrementar la supervivencia en ratones con shock endotóxico inducido por LPS¹²⁴. En este ensayo, la mayor supervivencia animal se asoció a disminuciones significativas de una parafernalia de parámetros inflamatorios que incluía: acumulación de neutrófilos, formación de prostaglandinas E2 (PGE2) y leucotrieno B4 (LTB4) y reducción en las cifras de proteína quimiotáctica monocitaria

(MCP-1) y TNF- α , entre otros¹²⁴, poniendo así en evidencia la extraordinaria potencia antiinflamatoria desplegada por el aceite de oliva que, en cualquier caso, deberá ser confirmada en humanos¹⁰.

CONCLUSIONES

1ª) No todos los aceites de oliva tienen efectos sobre la salud. Los efectos saludables más potentes son los exhibidos por los denominados Virgen Extra y Virgen, cuando son tomados en crudo. La especial sensibilidad del aceite de oliva a la oxidación, que oscila de unas variedades a otras, hace que deban ser conservados en condiciones adecuadas de luz, temperatura y humedad.

2ª) Está bien que nos afanemos en realizar estudios sobre aceite de oliva y salud, pero lo primero que tenemos que saber es con qué clases de aceites estamos trabajando. La picaresca en el uso de “aceitenos”, elaborados mediante mezclas irracionales de aceites, está muy presente en el mundo del aceite de oliva y, por tanto, introduce sesgos importantes en los resultados experimentales y/o clínicos obtenidos. El análisis químico previo es fundamental, con el fin de establecer a posteriori bases sólidas en la relación estructura/función.

3ª) Debe tenerse en cuenta que algunos de los modernos aceites suplementados podrían ejercer efectos no deseados a largo plazo sobre la salud humana. Teniendo en cuenta que todos los principios añadidos se encuentran ya de manera natural en las diferentes variedades de aceites de oliva, las mezclas racionales (científicas) de aceites vírgenes extra naturales (“coupages”) podrían realizar las mismas funciones saludables, sin riesgos añadidos.

4ª) La asociación de pesticidas y algunos tipos de cáncer (mieloma múltiple y linfomas no Hodgkin) es más que sospechosa. Los estudios sobre el ciclo celular demuestran la presencia de numerosas alteraciones celulares provocadas por los pesticidas.

5ª) La asociación entre pesticidas y asma comienza ahora a ser explorada, ante las evidencias que relacionan a los pesticidas con alteraciones inmunológicas específicas del mismo y de otros procesos atópicos. La hipótesis de la higiene constituye un importante punto de partida en la investigación del asma, pero debe ser corroborada con más estudios epidemiológicos.

6ª) Queremos resaltar que, aunque todos los cuidados que pongamos para preservar nuestra salud son pocos, no debemos caer en la tentación de ser excesivamente escrupulosos en nuestro comportamiento alimentario. De hecho, algunas conductas

personales pueden desembocar en cuadros obsesivo/compulsivos, cual parecen ser el caso de la, todavía no filiada, orthorexia nerviosa, caracterizada por la obsesión patológica por la comida puramente biológica, lo que conduce a importantes restricciones en la dieta¹²⁵. A este respecto, debemos decir que algunos alimentos de los llamados ecológicos también contienen pesticidas¹²⁶, lo que sin duda se debe a la imposibilidad práctica por mantenerlos protegidos de los demás a los cultivos dedicados a estos menesteres. Comamos lo mejor, pero de todo; algunos, los pobres, no pueden permitirse el lujo que supone poder elegir. Y seamos cada día más exigentes por mantener la salud de nuestra cadena alimentaria.

7ª) Y para finalizar: a) recuerde que las tan en boga células madre también tienen su corazoncito: una membrana lipídica que necesita ser continuamente renovada. Habiendo buenos aceites vírgenes extra de aceitunas, no la estropee con los malos (aceitenos); b) piense que, puesto que la vejez constituye una de las dianas preventivas y/o terapéuticas para nuestro querido aceite de oliva¹, quizás le interese saber que el envejecimiento no puede ser explicado solamente por un exceso acumulativo de especies reactivas del oxígeno (estrés oxidativo): El declive inmunológico progresivo¹²⁷ y la acumulación de mutaciones en el ADN mitocondrial¹²⁸ juegan un papel primordial en los mecanismos de envejecimiento, que –afortunadamente para la evolución de las especies- no pueden ser evitados con la ingesta obsesiva de antioxidantes. Como hemos visto al hablar de las dosis masivas de vitamina E y de provitamina A, el bloqueo en la producción de especies reactivas del oxígeno puede resultar fatal, y ¡Yo no quiero morir antioxidado! Yo quiero vivir con mi oleica dieta mediterránea y, cómo decía el Dr. Sanz Ortiz en una publicación¹²⁹, riéndome ¿Hay algo más barato para mantenerse moderadamente sano?

Agradecimientos

A Francisco Casero y a sus chicos del Comité Andaluz de Agricultura Ecológica, por pioneros. A Zaida, por princesa del Castillo de Mora de Toledo, por andaluza y por Casero. A los poetas del verde: Juan de la Cruz y Federico García Lorca. A Enrique Morente.

Referencias bibliográficas

1. **Consensus report, Jaen (Spain) 2004.** International Conference on the healthy effect of virgin olive oil. Eur J Clin Invest 2005; 35:421-4.
2. **Villarrubia VG.** Aceite de oliva: Demasiado natural para tantos problemas artificiales y lingüísticos. [consultado 17-08-2005]. Disponible en: <http://www.bioaveda.com/bioaveda/salud.html>
3. **Carlos de Liñán.** Vademécum de productos fitosanitarios y nutricionales. 18ª Edic. Edic Agrotécnicas s.l., 2001; pág. 201.
4. **Conferencia de las Naciones Unidas** para la negociación de un convenio que suceda al Convenio Internacional del Aceite de Oliva y las Aceitunas de Mesa, 1986 en su forma enmendada y tal como se prorrogó en 1993. Ginebra, 25-29 de Abril de 2005.
5. **Moya AJ, Espínola F.** Clasificación de los aceites de oliva (Convenio Internacional del Aceite de Oliva, 1986). [consultado 17-08-2005]. Disponible en: www.ujaen.es/huesped/aceite/articulos/clasifi.htm.
6. **Montedoro G, Servili N, Baldioli M, Miniati E.** Simple and hydrolyzable phenolic compounds in virgin olive oil: their extraction, separation, and quantification and semiquantitative evaluation by HPLC. J Agric Food Chem 1992; 40:1571-6.
7. **Bravo L.** Polyphenols: chemistry, dietary sources, metabolism, and nutritional significance. Nutr Rev 1998; 56:317-33.
8. **Visioli F, Bellomo G, Galli C.** Free radical-scavenging properties of olive oil polyphenols. Biochem Biophys Res Commun 1998; 247:60-4.
9. **Anónimo.** El aceite de oliva (Apartado 5). [consultado 17-08-2005]. Disponible en: www.infoagro.com/olivo/aceite_de_oliva2.asp
10. **Vicente García Villarrubia.** Informe Técnico AdOVE/oHo, parte I©. Proyecto de investigación destinado a la optimización científica del Aceite de Oliva Virgen Extra (AdOVE) para su uso en nutrición y salud humanas. Aceites de diseño y Aceites Inteligentes. Presentado al proyecto Campus de la Consejería de Innovación, Ciencia y Empresa de la Junta de Andalucía. Jaén 2005.
11. **Bjelakovic G, Nikolova D, Simonetti RG, Glud C.** Antioxidant supplements for prevention of gastrointestinal cancers: a systematic review and meta-analysis. Lancet 2004; 364:1219-28.

12. **Miller ER 3rd, Pastor-Barriuso R, Dalal D, Riemersma RA, Appel LJ, Guallar E.** Meta-analysis: high-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. *Arch Intern Med* 2005; 142:37-44.
13. **Neuhouser ML, Patterson RE, Thornquist MD, Omenn GS, King IB, Goodman GE.** Fruits and vegetables are associated with lower lung cancer risk only in the placebo arm of the beta-carotene and retinol efficacy trial (CARET). *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003; 12:350-8.
14. **Menendez JA, Vellon L, Colomer R, Lupu R.** Oleic acid, the main monounsaturated fatty acid of olive oil, suppresses Her-2/neu (erbB-2) expression and synergistically enhances the growth inhibitory effects of trastuzumab (Herceptin) in breast cancer cells with Her-2/neu oncogene amplification. *Ann Oncol* 2005; 16:359-71.
15. **Matalon S, Ji HL.** Oleic acid damages ion transport and promotes alveolar edema: the dark side of healthy living. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171:424-5.
16. **Vadasz I, Morty RE, Kohstall MG, Olschewski A, Grimminger F, Seeger W, Ghofrani HA.** Oleic acid inhibits alveolar fluid reabsorption: a role in acute respiratory distress syndrome? *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171:469-79.
17. **Brenes M, García A, Dobarganes MC, Velasco J, Romero C.** Influence of thermal treatments simulating cooking processes on the polyphenol content in virgin olive oil. *J Agric Food Chem* 2002; 50:5962-7.
18. **Anónimo.** Aceite de oliva virgen extra, 8 muestras analizadas. [consultado 17-08-2005] . Disponible en: <http://revista.consumer.es/web/es/20010901/actualidad/analisis1>.
19. **Abdulkadar AH, Kunhi AA, Jassim AJ, Abdulla AA.** Determination of benzo(a)pyrene by GC/MS/MS in retail olive oil samples available in Qatar. *Food Addit Contam* 2003; 20:1164-9.
20. **Fragaki G, Spyros A, Siragakis G, Salivaras E, Dais P.** Detection of extra virgin olive oil adulteration with lampante olive oil and refined olive oil using nuclear magnetic resonance spectroscopy and multivariate statistical analysis. *J Agric Food Chem* 2005; 53:2810-6.
21. **Pena F, Cardenas S, Gallego M, Valcarcel M.** Direct olive oil authentication: detection of adulteration of olive oil with hazelnut oil by direct coupling of headspace and mass spectrometry, and multivariate regression techniques. *J Chromatogr A* 2005; 1074:215-21.

22. **Mayte Vázquez.** Entrevista al Dr. Nicolás Gómez Marín. En: El Mundo (Andalucía), Jueves 18 de Agosto de 2005; pág. 24.
23. **Bonilla Polo A, Murillo Ramos JJ, González Bonillo J, Sanz Pérez B.** Variaciones en ácidos grasos, tocoferol y otros parámetros cualitativos del aceite de oliva virgen sometido al proceso de refinado. *Nutr Hosp.* 1997; 12:309-11.
24. **Ramirez-Tortosa MC, Urbano G, Lopez-Jurado M, Nestares T, Gomez MC, Mir A, Ros E, Mataix J, Gil A.** Extra-virgin olive oil increases the resistance of LDL to oxidation more than refined olive oil in free-living men with peripheral vascular disease. *J Nutr* 1999; 129:2177-83.
25. **Fito M, Cladellas M, de la Torre R, Marti J, Alcantara M, Pujadas-Bastardes M, et al.** Antioxidant effect of virgin olive oil in patients with stable coronary heart disease: a randomised, crossover, controlled, clinical trial. *Atherosclerosis* 2005; 181:149-58.
26. **Bortolomeazzi R, De Zan M, Pizzale L, Conte LS.** Identification of new steroidal hydrocarbons in refined oils and the role of hydroxy sterols as possible precursors. *J Agric Food Chem* 2000; 48:1101-5.
27. **Bortolomeazzi R, Cordaro F, Pizzale L, Conte LS.** Presence of phytosterol oxides in crude vegetable Oil and their fate during refining. *J Agric Food Chem* 2003; 51:2394-401.
28. **Grandgirard A, Martine L, Demaison L, Cordelet C, Joffre C, Berdeaux O, Semon E.** Oxyphytosterols are present in plasma of healthy human subjects. *Br J Nutr* 2004; 91:101-6.
29. **Maguire L, Konoplyannikov M, Ford A, Maguire AR, O'Brien NM.** Comparison of the cytotoxic effects of beta-sitosterol oxides and a cholesterol xide, 7beta-hydroxicholesterol, in cultured mammalian cells. *Br J Nutr* 2003; 90:767-75.
30. **Lea LJ, Hepburn PA, Wolfreys AM, Baldrick P.** Safety evaluation of phytosterol esters. Part 8. Lack of genotoxicity and subchronic toxicity with phytosterol oxides. *Food Chem Toxicol* 2004; 42:771-83.
31. **Tomoyori H, Kawata Y, Higuchi T, Ichi I, Sato H, Sato M, et al.** Phytosterol oxidation products are absorbed in the intestinal lymphatics in rats but do not accelerate atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *J Nutr* 2004; 134:1690-6.
32. **Quiles JL, Ramírez-Tortosa MC, Ibañez S, Alfonso Gonzalez J, Duthie GG, Huertas JR, Mataix J.** Vitamin E supplementation increases the stability and the in

- vivo antioxidant capacity of refined olive oil. *Free Radic Res* 1999; 31(Supl) :S129-S135.
33. **Owen RW, Giacosa A, Hull WE, Haubner R, Spiegelhalder B, Bartsch H.** The antioxidant/anticancer potential of phenolic compounds isolated from olive oil. *Eur J Cancer* 2000; 36:1235-47.
 34. **Visioli F, Galli C.** Oleuropein protects low density lipoprotein from oxidation. *Life Sci* 1994; 55:1965-71.
 35. **Caruso D, Berra B, Giavarini F, Cortesi N, Fedeli E, Galli G.** Effect of virgin olive oil phenolic compounds on in vitro oxidation of human low density lipoproteins. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 1999; 9:102-7.
 36. **Lentza-Rizos C, Avramides EJ.** Pesticide residues in olive oil. *Rev Environ Contam Toxicol* 1995; 141:111-34.
 37. **Hiskia AE, Atmajidou ME, Tsipi DF.** Determination of organophosphorus pesticide residues in Greek virgin olive oil by capillary gas chromatography. *J Agric Food Chem* 1998; 46:570-4.
 38. **Hernandez F, Hidalgo C, Sancho JV.** Determination of glyphosate residues in plants by precolumn derivatization and coupled-column liquid chromatography with fluorescence detection. *J AOAC Int* 2000; 83:728-34.
 39. **Lentza-Rizos CH, Avramides EJ, Cherasco F.** Low-temperature clean-up method for the determination of organophosphorus insecticides in olive oil. *J Chromatogr A* 2001; 912:135-42.
 40. **Cabras P, Caboni P, Cabras M, Angioni A, Russo M.** Rotenone residues on olives and in olive oil. *J Agric Food Chem* 2002; 50:2576-80.
 41. **Barrek S, Paise O, Grenier-Loustalot MF.** Determination of residual pesticides in olive oil by GC-MS and HPLC-MS after extraction by size-exclusion chromatography. *Anal Bioanal Chem* 2003; 376:355-9.
 42. **Sanchez R, Vazquez A, Riquelme D, Villen J.** Direct análisis of pesticide residues in olive oil by on-line reversed phase liquid chromatography-gas chromatography using an automated through oven transfer adsorption desorption (TOTAD) interface. *J Agric Food Chem* 2003; 51:6098-102.
 43. **Garcés-García M, Morais S, González-Martínez MA, Puchades R, Maquieira A.** Rapid immunoanalytical method for the determination of atrazine residues in olive oil. *Anal Bioanal Chem* 2004; 378:484-9.

44. **Ferrer C, Gomez MJ, García-Reyes JF, Ferrer I, Thurman EM, Fernández-Alba AR.** Determination of pesticide residues in olives and olive oil by matiz solid-phase dispersión followed by gas chromatography/mass spectrometry and liquid chromatography/tandem mass spectrometry. *J Chromatogr A* 2005; 1069:183-94.
45. **Yague C, Bayarri S, Conchello P, Lázaro R, Pérez-Arquillue C, Herrera A, Arino A.** Determination of pesticides and PCBs in virgin olive oil by multicolumn solid-phase extraction cleanup followed by GC-NPD/ECD and confirmation by ion-trap GC-MS. *J Agric Food Chem* 2005; 53:5105-9.
46. **Lee WJ, Hoppin JA, Blair A, Lubin JH, Dosemeci M, Sandler DP, Alavanja MC.** Cancer incidence among pesticide applicators exposed to alachlor in the Agricultural Health Study. *Am J Epidemiol* 2004; 159:373-80.
47. **Rusiecki JA, De Roos A, Lee WJ, Dosemeci M, Lubin JH, Hoppin JA, Blair A, Alavanja MC.** Cancer incidence among pesticide applicators exposed to atrazine in the Agricultural Health Study. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96:1375-82.
48. **Gammon DW, Aldous CN, Carr WC Jr, Sanborn JR, Pfeifer KF.** A risk assesment of atrazine use in California: human health and ecological aspects. *Pest Manag Sci* 2005; 61:331-55.
49. **Alavanja MC, Dosemeci M, Samanic C, Lubin J, Lynch CF, Knott C, et al.** Pesticides and lung cancer risk in the agricultural health study cohort. *Am J Epidemiol* 2004; 160:876-85.
50. **De Roos AJ, Blair A, Rusiecki JA, Hoppin JA, Svec M, Dosemeci M, Sandler DP, Alavanja MC.** Cancer incidence among glyphosate-exposed pesticide applicators in the Agricultural Helath Study. *Environ Health Perspect* 2005; 113:49-54.
51. **Swaen GM, van Vliet C, Slangen JJ, Sturmans F.** Cancer mortality among licensed herbicide applicators. *Scand J Work Environ Health* 1992; 18:201-4.
52. **Swaen GM, van Amelsvoort LG, Slangen JJ, Mohren DC.** Cancer mortality in a cohort of licensed herbicide applicators. *Int Arch Occup Environ Health* 2004; 77:293-5.
53. **Villarrubia VG, Tarazona R, Solana R, González S.** Virus del papiloma humano y radiación ultravioleta: unas amistades peligrosas para la piel (II). Inmunopatogenia del cáncer cutáneo no melanoma. El papel iniciador y promotor de la radiación ultravioleta. Infiltrado inflamatorio y escape tumoral. *Piel* 2001; 16:494-505.

54. **Swaen GM, de Jong G, Slangen JJ, van Amelsvoort LG.** Cancer mortality in workers exposed to dieldrin and aldrin: an update. *Toxicol Ind Health* 2002; 18:63-70.
55. **Jaga K, Dharmani C.** The epidemiology of pesticide exposure and cancer: A review. *Rev Environ Health* 2005; 20:15-38.
56. **Marc J, Mulner-Lorillon O, Belle R.** Glyphosate-based pesticides affect cell cycle regulation. *Biol Cell* 2004; 96:245-9.
57. **Greenlee AR, Ellis TM, Berg RL.** Low-dose agrochemicals and lawn-care pesticides induce developmental toxicity in murine preimplantation embryos. *Environ Health Perspect* 2004; 112:703-9.
58. **Hjollund NH, Bonde JP, Ernst E, Lindenberg S, Andersen AN, Olsen J.** Pesticide exposure in male farmers and survival of in vitro fertilized pregnancies. *Hum Reprod* 2004; 19:1331-7.
59. **Levario-Carrillo M, Amato D, Ostrosky-Wegman P, Gonzalez-Horta C, Corona Y, Sanin LH.** Relation between pesticide exposure and intrauterine growth retardation. *Chemosphere* 2004; 55:1421-7.
60. **Firestone JA, Smith-Weller T, Franklin G, Swanson P, Longstreth WT Jr, Checkoway H.** Pesticides and risk of Parkinson disease: a population-based case-control study. *Arch Neurol* 2005; 62:91-5.
61. **Gao HM, Hong JS, Zhang W, Liu B.** Synergistic dopaminergic neurotoxicity of the pesticide rotenone and inflammogen lipopolysaccharide: relevance to the etiology of Parkinson's disease. *J Neurosci* 2003; 23:1228-36.
62. **Anton PM, Theodorou V, Roy S, Fioramonti J, Bueno L.** Pathways involved in mild gastrointestinal inflammation induced by a low level exposure to a food contaminant. *Dig Dis Sci* 2002; 47:1308-15.
63. **Singh AK, Jiang Y.** Lipopolysaccharide (LPS) induced activation of the immune system in control rats chronically exposed to a low level of the organothiophosphate insecticide, acephate. *Toxicol Ind Health* 2003; 19:93-108.
64. **Shimomura-Shimizu M, Sugiyama K, Muroi M, Tanamoto K.** Alachlor and carbaryl suppress lipopolysaccharide-induced iNOS expresión by differentially inhibiting NF-kappaB activation. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 332:793-9.
65. **Korhonen R, Lahti A, Kankaanranta H, Moilanen E.** Nitric oxide production and signalling in inflammation. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* 2005; 4:471-9.

66. **Watanabe H, Numata K, Ito T, Takagi K, Matsukawa A.** Innate immune response in Th1- and Th2-dominant mouse strains. *Shock* 2004; 22:460-6.
67. **Hardell E, Eriksson M, Lindstrom G, Van Bavel B, Linde A, Carlberg M, Liljegren G.** Case-control study on concentrations of organohalogen compounds and titers of antibodies to Epstein-Barr virus antigens in the etiology of non-Hodgkin lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2001; 42:619-29.
68. **Ferris Tortajada J, García Castell J, Berbel Tornero O, Clar Gimeno S.** Factores de riesgo para linfomas no Hodgkin. *An Esp Pediatr* 2001; 55:230-8.
69. **Hardell L, Lindstrom G, Van Bavel B, Hardell K, Linde A, Carlberg M, Liljegren G.** Adipose tissue concentrations of dioxins and dibenzofurans, titers of antibodies to Epstein-Barr virus early antigen and the risk of non-Hodgkin lymphoma. *Environ Res* 2001; 87:99-107.
70. **Chiu BC, Weisenburger DD.** An update of the epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma. *Clin Lymphoma* 2003; 4:161-8.
71. **Hardell L, Eriksson M.** Is the decline of the increasing incidence of non-Hodgkin lymphoma in Sweden and other countries a result of cancer preventive measures? *Environ Health Perspect* 2003; 111:1704-6.
72. **National Toxicology Program.** NTP toxicology and carcinogenesis studies of 2,3-Dibromo-1-Propanol (CAS No. 96-13-9) in F344/N rats and B6C3F1 mice (dermal studies). *Natl Toxicol Program Tech Rep Ser* 1993; 400:1-202.
73. **Lee WJ, Cantor KP, Berzofsky JA, Zahm SH, Blair A.** Non-Hodgkin's lymphoma among asthmatics exposed to pesticides. *Int J Cancer* 2004; 111:298-302.
74. **Salam MT, Li YF, Langholz B, Gilliland FD;** Children's Health Study. Early-life environmental risk factors for asthma: findings from the Children's Health Study. *Environ Health Perspect* 2004; 112:760-5.
75. **Centers for Disease Control and Prevention.** Self-reported asthma among high school students—United States, 2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2005; 54:765-7.
76. **García-Marcos L, Quirós AB, Hernández GG, Guillén-Grima F, Díaz CG, Ureña IC, et al.** Stabilization of asthma prevalence among adolescents and increase among school children (ISAAC phases I and III) in Spain. *Allergy* 2004; 59:1301-7.

77. **Carter ER, Debley JS, Redding GJ.** Changes in asthma prevalence and impact on health and function in Seattle middle-school children: 1995 vs 2003. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005; 94:634-9.
78. **von Mutius E, Fritzsche C, Weiland SK, Roll G, Magnussen H.** Prevalence of asthma and allergic disorders among children in united Germany: a descriptive comparison. *BMJ* 1992; 305:1395-9.
79. **Villarrubia VG, González P, García Calvo C, de las Heras M.** Patogenia inmunológica/inflamatoria del asma: El predominio Th2 y su relación con los mecanismos de desvío inmunológico durante las épocas fetal y neonatal. Implicaciones terapéuticas. *Allergol Immunopathol* 1999; 27:213-31.
80. **Sheikh A, Strachan DP.** The hygiene theory: fact or fiction? *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2004; 12:232-6.
81. **Borchers AT, Keen CL, Gershwin ME.** Hope for the hygiene hypothesis: when the dirt hits the fan. *J Asthma* 2005; 42:225-47.
82. **Bufford JD, Gern JE.** The hygiene hypothesis revisited. *Immunol Allergy Clin North Am* 2005; 25:247-62.
83. **Bach JF.** Six questions about the hygiene hypothesis. *Cell Immunol* 2005; 233:158-61.
84. **Johnston SL.** Overview of virus-induced airway disease. *Proc Am Thorac Soc* 2005; 2:150-6.
85. **Kim KR, Son EW, Rhee DK, Pyo S.** The immunomodulatory effects of the herbicide simazine on murine macrophage functions in vitro. *Toxicol In Vitro* 2002; 16:517-23.
86. **Li Q, Nagahara N, Takahashi N, Takeda K, Okumura K, Minami M.** Organophosphorus pesticides markedly inhibit the activities of natural killer, cytotoxic T lymphocyte and lymphokine-activated killer: a proposed inhibiting mechanism via granzyme inhibition. *Toxicology* 2002; 172:181-90.
87. **Whalen MM, Loganathan BG, Yamashita N, Saito T.** Immunomodulation of human natural killer cell cytotoxic function by triazine and carbamate pesticides. *Chem Biol Interact* 2003; 145:311-9.
88. **Kim KR, Son EW, Hee-Um S, Kim BO, Rhee DK, Pyo S.** Immune alterations in mice exposed to the herbicide simazine. *J Toxicol Environ Health A* 2003; 66:1159-73.

89. **Reed AA, Dzon L, Loganathan BG, Whalen MM.** Immunomodulation of human natural killer cell cytotoxic function by organochlorine pesticides. *Human Exp Toxicol* 2004; 23:463-71.
90. **Li Q, Nakadai A, Takeda K, Kawada T.** Dimethyl 2,2-dichlorovinyl phosphate (DDVP) markedly inhibits activities of natural killer cells, cytotoxic T lymphocytes and lymphokine-activated killer cells via the Fas-ligand/Fas pathway in perforin-knockout (PKO) mice. *Toxicology* 2004; 204:41-50.
91. **Wilson S, Dzon L, Reed A, Pruitt M, Whalen MM.** Effects of in vitro exposure to low levels of organotin and carbamate pesticides on human natural killer cell cytotoxic function. *Environ Toxicol* 2004; 19:554-63.
92. **Li Q, Nakadai A, Ishizaki M, Morimoto K, Ueda A, Krensky AM, Kawada T.** Dimethyl 2,2-dichlorovinyl phosphate (DDVP) markedly decreases the expression of perforin, granzyme A and granulysin in human NK-92CI cell line. *Toxicology* 2005; 213:107-16.
93. **Daniel V, Huber W, Bauer K, Suesal C, Conradt C, Opelz G.** Associations of dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT) 4.4 and dichlorodiphenyldichloroethylene 4.4 blood levels with plasma IL-4. *Arch Environ Health* 2002; 57:541-7.
94. **Diel F, Horr B, Borck H, Irman-Florjanc T.** Pyrethroid insecticides influence the signal transduction in T helper lymphocytes from atopic and nonatopic subjects. *Inflamm Res* 2003; 52:154-63.
95. **Phillips TM.** Assessing environmental exposure in children: immunotoxicology screening. *J Expo Anal Environ Epidemiol* 2000; 10:769-75.
96. **Luty S, Latuszynska J, Obuchowska-Przebirowska D, Tokarska M, Haratym-Maj A.** Subacute toxicity of orally applied alpha-cypermethrin in Swiss mice. *Ann Agric Med* 2000; 7:33-41.
97. **Trinchieri G.** Interleukin-12 and the regulation of innate resistance and adaptive immunity. *Nat Rev Immunol* 2003; 3:133-46.
98. **Dallaire F, Dewailly E, Muckle G, Vezina C, Jacobson SW, Jacobson JL, Ayotte P.** Acute infections and environmental exposure to organochlorines in Inuit infants from Nunavik. *Environ Health Perspect* 2004; 112:1359-64.
99. **Karmaus W, Kuehr J, Kruse H.** Infections and atopic disorders in childhood and organochlorine exposure. *Arch Environ Health* 2001; 56:485-92.

100. **Rooney AA, Matulka RA, Luebke RW.** Developmental atrazine exposure suppresses immune function in male, but not female Sprague-Dawley rats. *Toxicol Sci* 2003; 76:366-75.
101. **Kojya S, Matsumura J, Ting L, Hongyo T, Inazawa J, Kirihata M, Aozasa K.** Familial nasal NK/T-cell lymphoma and pesticide use. *Am J Hematol* 2001; 66:145-7.
102. **Sobel ES, Gianini J, Butfiloski EJ, Croker BP, Schiffenbauer J, Roberts SM.** Acceleration of autoimmunity by organochlorine pesticides in (NZB x NZW) F1 mice. *Environ Health Perspect* 2005; 113:323-8.
103. **Hoppin JA, Umbach DM, London SJ, Alavanja MC, Sandler DP.** Chemical predictors of wheeze among farmer pesticide applicators in the Agricultural Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165:683-9.
104. **Draper A, Cullinan P, Campbell C, Jones M, Newman Taylor A.** Occupational asthma from fungicides fuazinam and chlorothalonil. *Occup Environ Med* 2003; 60:76-7.
105. **Salameh PR, Baldi I, Brochard P, Raheison C, Abi Saleh B, Salamon R.** Respiratory symptoms in children and exposure to pesticides. *Eur Respir J* 2003; 22:507-12.
106. **Karmaus W, Davis S, Chen Q, Kuehr J, Kruse H.** Atopic manifestations, breast-feeding protection and the adverse effect of DDE. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2003; 17:212-20.
107. **Karmaus W, Brooks KR, Nebe T, Witten J, Obi-Osius N, Kruse H.** Immune function biomarkers in children exposed to lead and organochlorine compounds: a cross-sectional study. *Environ Health* 2005; 14:4:5.
108. **Rahman I.** Oxidative stress and gene transcription in asthma and chronic obstructive pulmonary disease: antioxidant therapeutic agents. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* 2002; 1:291-315.
109. **Amer M, Metwally M, Abu el-Magd Y.** Skin diseases and enzymatic antioxidant activity among workers exposed to pesticides. *East Mediterr Health J* 2002; 8:363-73.
110. **Gabbianelli R, Nasuti C, Falcioni G, Cantalamessa F.** Lymphocyte DNA damage in rats exposed to pyrethroids: effect of supplementation with vitamins E and C. *Toxicology* 2004; 203:17-26.

111. **Suzuki T, Nojiri H, Isono H, Ochi T.** Oxidative damages in isolated rat hepatocytes treated with the organochlorine fungicides captan, dichlofluanid and chlorothalonil. *Toxicology* 2004; 204:97-107.
112. **Yavuz T, Delibas N, Yildirim B, Altuntas I, Candir O, Karahan N, et al.** Vascular wall damage in rats induced by organophosphorus insecticide methidathion. *Toxicol Lett* 2005; 155:59-64.
113. **Sharma Y, Bashir S, Irshad M, Gupta SD, Dogra TD.** Effects of acute dimethoate administration on antioxidant status of liver and brain of experimental rats. *Toxicology* 2005; 206:49-57.
114. **Beuret CJ, Zirulnik F, Gimenez MS.** Effect of the herbicide glyphosate on liver lipoperoxidation in pregnant rats and their fetuses. *Reprod Toxicol* 2005; 19:501-4.
115. **Khan SM.** Protective effect of black tea extract on the levels of lipid peroxidation and antioxidant enzymes in liver of mice with pesticide-induced liver injury. *Cell Biochem Funct* 2005;
116. **Toeness SW, Schmidt K, Fandino AS, Kauert GF.** A fatal human intoxication with the herbicide allyl alcohol (2-propen-1-ol). *J Anal Toxicol* 2002; 26:55-7.
117. **Schuphan I, Rosen JD, Casida JE.** Novel activation mechanism for the promutagenic herbicide diallate. *Science* 1979; 205:1013-5.
118. **Gauthier M, Girard D.** Activation of human neutrophils by chlordane: induction of superoxide production and phagocytosis but not chemotaxis or apoptosis. *Hum Exp Toxicol* 2001; 20:229-35.
119. **Pelletier M, Girard D.** Dieldrin induces human neutrophil superoxide production via protein kinases C and tyrosine kinases. *Hum Exp Toxicol* 2002; 21:415-20.
120. **Fujioka K, Shibamoto T.** Formation of genotoxic dicarbonyl compounds in dietary oils upon oxidation. *Lipids* 2004; 39:481-6.
121. **Kim JL, Elfman L, Mi Y, Johansson M, Smedje G, Norback D.** Current asthma and respiratory symptoms among pupils in relation to dietary factors and allergens in the school environment. *Indoor Air* 2005; 15:170-82.
122. **Hoff S, Seiler H, Heinrich J, Kompauer I, Nieters A, Becker N, et al.** Allergic sensitisation and allergic rhinitis are associated with n-3 polyunsaturated fatty acids in the diet and in red blood cell membranes. *Eur J Clin Nutr* 2005; 59:1071-80.

123. **Esposito K, Marfella R, Ciotola M, Di Palo C, Gigliano F, Giugliano G, et al.** Effect of a mediterranean-style diet on endothelial dysfunction and markers of vascular inflammation in the metabolic síndrome: a randomized trial. *JAMA* 2004; 292:1490-2.
124. **Leite MS, Pacheco P, Gomes RN, Guedes AT, Castro-Faria-Neto HC, Bozza PT, Koatz VL.** Mechanisms of increased survival after lipolysacchride-induced endotoxic shock in mice consuming olive oil-enriched diet. *Shock* 2005; 23:173-8.
125. **Catalina Zamora ML, Bote Bonaachea B, García Sánchez F, Ríos Ríal B.** Orthorexia nervosa ¿Un nuevo desorden del comportamiento alimentario? *Actas Esp Psiquiatr* 2005; 33:66-8.
126. **Anónimo.** Una proporción relevante de productos ecológicos contienen residuos de pesticidas. *Consumer*, Febrero 2003; págs 26-9. En: <http://revista.consumer.es/web/es/20030201/actualidad/analisis1/>
127. **Villarrubia VG, Navarro SR.** Inmunopatogenia del envejecimiento: el deterioro de la inmunidad innata y su repercusión sobre la inmunidad específica. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 2000; 35:30-42.
128. **Kujoth GC, Hiona A, Pugh TD, Someya S, Panzer K, Wohlgemuth SE, et al.** Mitochondrial DNA mutations, oxidative stress, and apoptosis in mammalian aging. *Science* 2005; 309:481-4.
129. **Sanz Ortiz J, López Muñoz, López López C.** El humor y su valor terapéutico. *Med Clin* 2002; 119:74-77.

Tabla 1. Diferencias halladas en las cifras de compuestos fenólicos presentes en el aceite de oliva utilizado en dos estudios en humanos. Comparación entre los dos aceites vírgenes extra y entre aceite de oliva virgen extra y aceite refinado

ESTUDIOS	COMPUESTOS FENÓLICOS (mg/Kg)	
	Aceite Virgen Extra	Aceite Refinado
Ramírez-Tortosa MC, et al. (Ref. 24)	800 [300]	60 [200]
Fito M, et al. (Ref. 25)	161	14.7

Las cifras de tocoferol se recogen entre corchetes.

Tabla 2. Procesos patológicos aparentemente relacionados (tendencia asociativa) con la exposición crónica a determinados pesticidas (ver texto). No se incluye asma

PROCESOS FISIOPATOLÓGICOS	REFERENCIAS
CÁNCER: NO	47,48
CÁNCER: SÍ:	
<ul style="list-style-type: none"> • Mieloma múltiple • Leucemias • Linfomas no Hodgkin • Pulmón • Vejiga • Piel • Otros: próstata, páncreas, hígado 	<p>46, 47, 50, 51, 55</p> <p>46</p> <p>47, 67, 68, 69, 70, 71, 73</p> <p>47, 49</p> <p>47</p> <p>52</p> <p>55</p>
ALTERACIONES DEL CICLO CELULAR:	
<ul style="list-style-type: none"> • Experimentales* • Humanos (estudio epidemiológico)** 	<p>56, 57</p> <p>59</p>
Enf. PARKINSON: NO:	
<ul style="list-style-type: none"> • Humanos (estudio epidemiológico) 	60
Enf. PARKINSON: SÍ:	
<ul style="list-style-type: none"> • Estudios experimentales 	61
ALTERACIONES GASTROINTESTINALES:	
<ul style="list-style-type: none"> • Estudios experimentales 	62

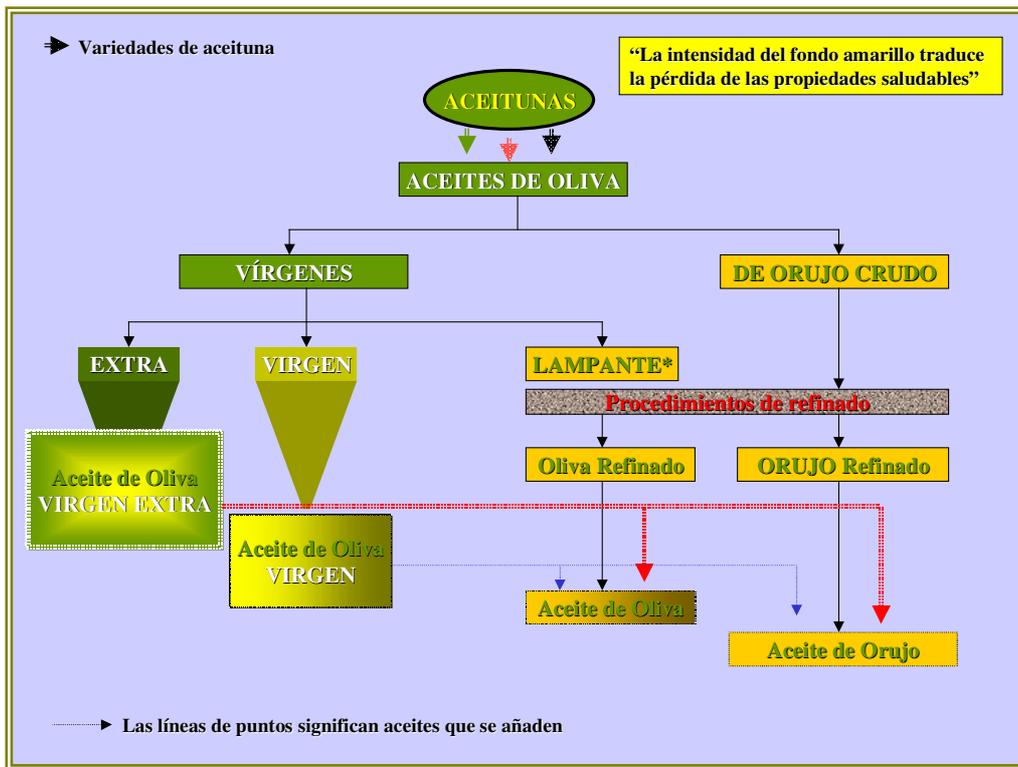
En todos los estudios en humanos, la aparición de cáncer está relacionada con la intensidad de la exposición y la duración de la misma; * Son producidas a concentraciones de producto que se piensa no provocan trastornos en humanos; ** En zonas de elevada exposición a pesticidas.

Tabla 3. Hechos que relacionan a ciertos pesticidas con la patogenia del asma y apoyan la hipótesis inmunológica de la higiene en relación a la génesis y/o mantenimiento de la enfermedad (ver texto)

HECHOS	REFERENCIAS
ESTUDIOS EPIDEMIOLÓGICOS (Riesgo de exposición)	73, 74, 99
EFFECTOS INMUNOLÓGICOS DE LOS PESTICIDAS:	
• Defectos funcionalidad macrófagos	63, 64, 85, 96
• Defectos de funcionalidad NK, NKT y linfocitos T	86-92
• Defectos de respuesta Th1	93, 94, 95, 96, 98, 99
• Desvío de la respuesta a Th2	95
EFFECTOS CLÍNICOS RELACIONADOS:	
a) Animales:	
• Disminución hipersensibilidad retardada	100
• Fenómenos de autoinmunidad similares al lupus	102
b) Humanos:	
• Aumento tendencia infecciones respiratorias en niños	98, 99, 105, 106
• Aumento tendencia infecciones respiratorias en adultos	103, 104

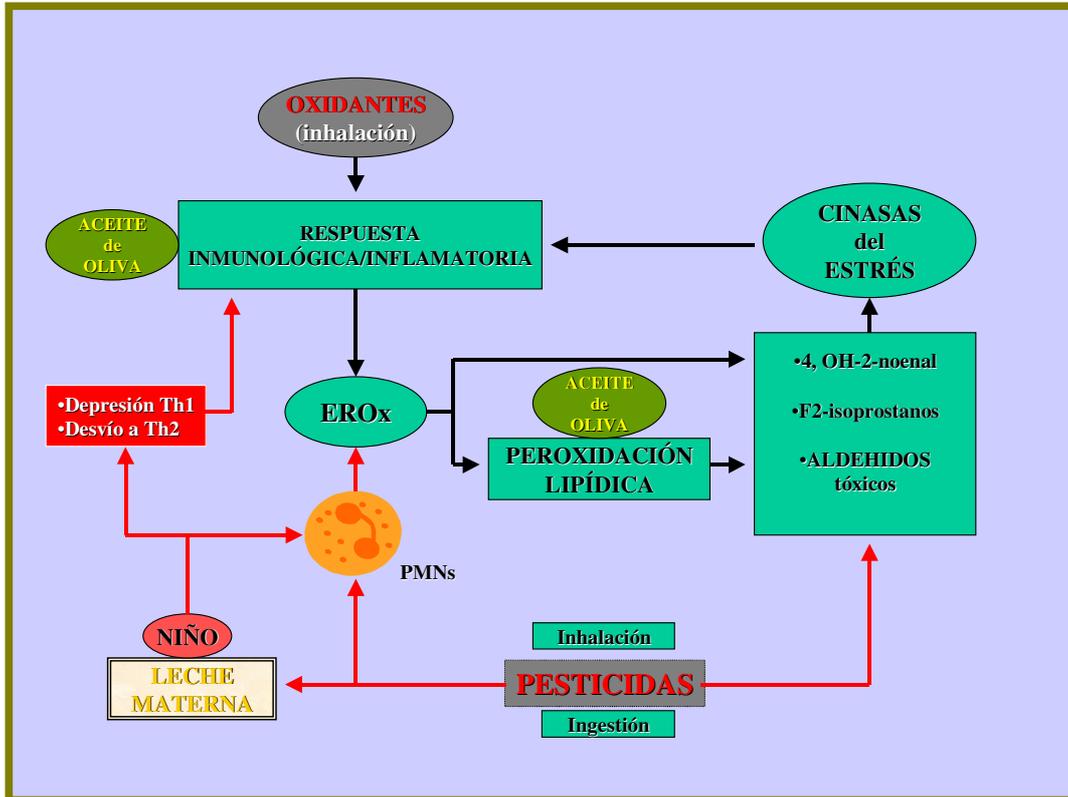
NK: células citotóxicas naturales; NKT: linfocitos T con actividad NK; T: linfocitos T citotóxicos, pertenecientes a las respuestas Th1; Th1 y Th2: linfocitos T cooperadores/inductores (“helper”) que expresan los perfiles de citocinas 1 y 2.

Fig. 1. Clasificación de los aceites de oliva: Su influencia sobre la salud (ver texto)



Pie de Fig. Aunque solamente los cuatro últimos aceites son los autorizados para su uso en humanos, se pueden entender las diferentes combinaciones (mezclas) que se pueden realizar entre ellos: la detección de aceite lampante en algunos aceites de oliva, no es un hecho casual (ver texto). * El diccionario de la Real Academia de la Lengua (Edic. 2001) recoge el siguiente significado: “**lampante.** || 2. And. Se dice del aceite de oliva más puro”. Dado que esta acepción conduce a error², pues puro es vulgarmente entendido como algo bueno; proponemos, de acuerdo al Convenio Internacional del Aceite de Oliva (1986), que se añada a la definición “de gusto defectuoso.....”⁵, con lo que este aceite quedaría así mejor definido: “Se dice del aceite de oliva virgen de composición química y gustos defectuosos”.

Fig. 2. Papel de los pesticidas en la patogenia inmunológico/inflamatoria del asma.
Efectos del aceite de oliva (ver texto)



Pie de Fig. Th1 y Th2: linfocitos T cooperadores/inductores (“helper”) que expresan los perfiles de citocinas 1 y 2; PMNs: polimorfonucleados neutrófilos. El circuito de flechas en negro corresponde al descrito para procesos inflamatorios comunes a otros sistemas (vascular, nervioso, etc). El circuito de flechas en rojo corresponde al llevado a cabo por pesticidas, y se corresponde con los datos aportados en la hipótesis inmunológica de la higiene (ver texto).