

Resúmenes SIIC

● INFLUENCIA DEL ASMA Y DE OTROS FACTORES EN LA REACTIVIDAD DE LA VÍA AEREA EN LA INFANCIA

Perth, Australia

No sólo el asma y la atopia influyen en la aparición de hiperreactividad a la histamina; no obstante, en niños, la reactividad de la vía aérea puede estar determinada por el inicio temprano de la atopia. Los hallazgos explicarían la falta precisa de correlación entre reactividad de la vía aérea y asma.

European Respiratory Journal 25(3):462-467, Mar 2005

Autores:

Turner SW, Palmer LJ, Rye PJ y colaboradores

Institución/es participante/s en la investigación:

School of Paediatrics and Child Health; West Australia Institute for Medical Research; University of Western Australia, Perth, Australia

Título original:

[Determinants of Airway Responsiveness to Histamine in Children]

Título en castellano:

Determinantes de la Reactividad de la Vía Aérea a la Histamina en Niños

Hay una fuerte correlación entre la reactividad de la vía aérea (RVA) y el asma en la niñez; pero no todos los niños con aumento de la RVA tienen asma, lo que sugiere la presencia de otros mecanismos determinantes en la RVA independientes de la patología asmática. En los niños, la RVA se ha asociado positivamente con muchos otros factores; entre ellos, atopia en la infancia, en la niñez con sexo masculino, en la preadolescencia con sexo femenino y con antecedente familiar de asma. Además, algunos polimorfismos genéticos también se han correlacionado con alteración de la RVA en niños. Entre los factores ambientales que podrían contribuir a este fenómeno cabe destacar el bajo consumo de pescado en la dieta, la exposición al humo del tabaco y las infecciones del tracto respiratorio inferior. Sin embargo, por el momento, se desconoce cuáles son los factores que influyen sobre la RVA y que actúan independientemente de la enfermedad asmática. La comprensión de este punto podría ser de gran utilidad para explicar la falta de coincidencia entre asma y mayor RVA. Con este propósito, los autores realizaron un estudio longitudinal prospectivo en una cohorte de niños de 6 y 11 años en quienes se determina la presencia de asma diagnosticada por el médico (ADM) y la RVA mediante la pendiente de dosis- respuesta a histamina (PDRH).

Métodos

Los participantes fueron reunidos a partir de una población de futuros padres asistidos en una clínica de cuidados prenatales en Perth, Australia. No se tuvo en cuenta el antecedente de asma en los progenitores, pero se excluyeron los recién nacidos prematuros (antes de la semana 36 de gestación) y aquellos que presentaron síntomas respiratorios en el primer mes de vida. En el momento de la inclusión se registró la historia de ADM en la familia. A los 30 días y a los 6 y 12 meses, los niños fueron sometidos a pruebas cutáneas de alergia. Se registró la presencia de infecciones del tracto respiratorio inferior (ITRI) mediante cuestionarios mensuales. A los 6 y 11 años los participantes completaron cuestionarios y fueron sometidos a nuevas pruebas cutáneas y a determinación de la PDRH.

En todos los momentos, la atopia se definió en presencia de al menos una prueba cutánea positiva. Las pruebas cutáneas se realizaron con un panel de alérgenos por vía inhalatoria y alimentación convencional según la edad (leche de vaca, clara de huevo, *Dermatophagoides farinae* y *Lolium* en los estudios realizados hasta el año de vida, más *D. pteronyssinus*, una combinación de pólenes de gramíneas, epitelio de gato, epitelio de perro, *Aspergillus fumigatus* y *Alternaria alternans* a los 6 y 11 años).

La PDRH se realizó con dosis crecientes de histamina por vía inhalatoria hasta registrarse un descenso del 20% en el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁) o hasta llegar a la máxima dosis acumulada de 7.8 μmol, y se calculó al dividir el porcentaje de reducción del FEV₁ por la dosis acumulada de histamina. Los autores señalan que en esta población la PDRH se asoció negativamente con el flujo medio espiratorio forzado (FEF₂₅₋₇₅), por lo que se consideró este parámetro en los cálculos finales.

Resultados

La cohorte original estuvo integrada por 253 niños (56% de sexo masculino). Al mes de vida, 2 de 247 pacientes estudiados tenían estado de atopia; a los 6 y 12 meses, los números correspondientes fueron de 197 y 172. El 40% de los participantes presentó ITRI durante el primer semestre de vida y el 38% durante el segundo. El ADM fue referida por el 24% de los niños a los 6 años y por el 15% de los pacientes a los 11 años.

El análisis de variables únicas para la PDRH a los 6 años mostró una asociación positiva entre esta determinación y la presencia de al menos un padre actualmente fumador, la presencia de atopia actual y ADM. La PDRH a los 6 años no se asoció con las restantes variables analizadas. En el análisis de variables múltiples, a esa edad, la PDRH se asoció positiva e independientemente con atopia actual, ADM y al menos un padre fumador.

El modelo de variables únicas a los 11 años mostró que la PDRH se correlacionó positivamente con el antecedente de asma en los padres, historia de ITRI en los 6 primeros meses de vida, atopia al año de edad, atopia actual, sexo masculino y ADM. En el modelo de variables múltiples, la PDRH se asoció independientemente con ADM, atopia actual e ITRI antes de los 6 meses de vida. Se constató una interacción significativa entre atopia al año y ADM a los 11 años: en comparación con los restantes grupos, los individuos con atopia a los 12 meses y ADM a los 11 años tuvieron la mayor PDRH. En el modelo, no se registraron interacciones entre otras variables.

Discusión

El presente estudio, señalan los expertos, fue diseñado para evaluar la hipótesis de que otros factores –no sólo la enfermedad asmática– se asocian con la PDRH en niños. Los resultados confirman que la atopia, la exposición al humo de tabaco y las ITRI precoces se asocian con la PDRH, independientemente del asma. Además, se constató que en niños con asma la PDRH se relacionó con la aparición temprana de atopia. Estas observaciones podrían explicar, en parte, la falta de coincidencia entre la RVA y la enfermedad asmática registrada en investigaciones anteriores.

No se conocen con exactitud los mecanismos que conducen al incremento de la RVA; sin duda, comentan los autores, son complejos e incluyen al epitelio bronquial y al músculo de la vía aérea. La infiltración con células inflamatorias, esencialmente con eosinófilos, parece ser importante en este contexto. Aunque la relación entre la RVA y el material de biopsia no ha sido analizada en poblaciones pediátricas, la evidencia a partir de pequeñas series indica que la inflamación alérgica de la vía aérea no está necesariamente presente en niños asmáticos con síntomas. Si bien el estudio actual no tuvo por finalidad determinar los mecanismos que influyen en la RVA, que la PDRH se relacionara con otros factores distintos de asma y atopia coincide con la suposición de que la RVA no sólo está determinada por factores alérgicos.

Se ha observado que la mayor RVA en niños asmáticos con frecuencia se asocia con atopia; sin embargo, no todos los niños con atopia presentan aumento de la RVA; por lo tanto, la edad de inicio de la atopia, más que la atopia *per se*, podría contribuir a la aparición de RVA sintomática. Por otra parte, el antecedente de ITRI durante el primer semestre de vida –no en el segundo– influyó decisivamente en la PDRH casi 11 años más tarde, independientemente de la presencia de asma, por mecanismos que no se comprenden por completo. En algunos estudios longitudinales un incremento asintomático de la RVA se ha asociado con menor crecimiento del FEV₁ durante la infancia tardía y con declinación acelerada del FEV₁ durante la edad intermedia. El incremento de la RVA, por lo tanto, podría asociarse con evolución respiratoria desfavorable, incluso en ausencia de asma. Asimismo, otros estudios han demostrado asociación entre la bronquiolitis en niños pequeños y mayor RVA en la infancia posterior, independientemente de atopia. El presente trabajo

confirma estos hallazgos. La simple presencia de enfermedad respiratoria, más que su gravedad, concluyen los expertos, podría tener importante influencia sobre la RVA con el transcurso del tiempo, pero en todos los estudios ha sido difícil establecer causalidad.

Autoevaluación de Lectura

¿Qué factores influyen en la reactividad de la vía aérea a histamina (RAH) en niños?

A. Asma diagnosticada por el médico.

B. Atopia actual.

C. Exposición al humo del tabaco.

D. Todos ellos.

Respuesta Correcta

NOMENCLATURA ACTUALIZADA PARA LA ALERGIA

Estocolmo, Suecia

La *World Allergy Organization* propone una nomenclatura de alergia para uso de todos los profesionales, con la finalidad de unificar criterios diagnósticos y terapéuticos.

Allergy & Clinical Immunology International 17(1):4-8, Ene 2005

Autores:

Johansson SG, Bieber T, Dahl R y colaboradores

Institución/es participante/s en la investigación:

Department of Medicine, Unit of Clinical Immunology and Allergy, Karolinska University Hospital, Estocolmo, Suecia

Título original:

[Revised Nomenclature for Allergy for Global Use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003]

Título en castellano:

Nomenclatura Revisada de Alergia para Uso Global. Comunicación del Comité de Revisión de Nomenclatura de la *World Allergy Organization*, Octubre 2003

Introducción

La terminología utilizada para describir las reacciones alérgicas y las manifestaciones que simulan alergia es confusa, señalan los autores. Sin la comprensión precisa y sin el uso adecuado de las definiciones es improbable que la ciencia e investigación al respecto y la atención del enfermo sean óptimas. A fines de la década del noventa, la *European Academy of Allergology and Clinical Immunology* (EAA

CI) constituyó un grupo especializado destinado a estandarizar la nomenclatura de las patologías alérgicas. La primera comunicación oficial se publicó en 2001 y ha merecido reconocimiento internacional. Por su parte, la *World Allergy Organization* (WAO) creó un Comité de Revisión del EAACI *Nomenclature Position Statement* (NPS) con el objetivo final de mejorar la comunicación en el terreno de las enfermedades alérgicas, especialmente en lo concerniente a las patologías cutáneas.

Términos generales

La revisión de la nomenclatura propuesta en el EAACI NPS se basa en el mecanismo que inicia la reacción, usualmente inflamatorio, que desencadena los signos y síntomas de la patología alérgica. Dado que una misma presentación clínica puede ser desencadenada por diversos mecanismos, es de crucial importancia comprender los eventos que inician el proceso. De lo contrario, las medidas preventivas y terapéuticas pueden ser incorrectas.

El término "hipersensibilidad" debe utilizarse para describir síntomas o signos objetivamente reproducibles, iniciados por la exposición a un estímulo definido en una dosis que es tolerada por personas normales. En circunstancias especiales, esta denominación puede reemplazarse por "sensibilidad". En consecuencia, las entidades que se incluyen en el ámbito de la medicina ambiental, tales como la sensibilidad total a drogas y la sensibilidad química múltiple, no deben considerarse reacciones de hipersensibilidad. La alergia es una reacción de hipersensibilidad desencadenada por mecanismos inmunológicos específicos. Cuando se comprueban otros procesos –por ejemplo, en el caso de hipersensibilidad a la aspirina– puede utilizarse la denominación de hipersensibilidad no alérgica. La alergia puede estar mediada por anticuerpos o por células. En la mayoría de los enfermos con síntomas en la mucosa del tracto respiratorio o gastrointestinal, el anticuerpo es de tipo IgE. Sin embargo, es posible que en etapas crónicas de una reacción alérgica inflamatoria, originalmente mediada por IgE, participen linfocitos específicos contra el alérgeno en cuestión. Debido a la hiperreactividad inducida por la inflamación alérgica, los síntomas también pueden ser inducidos o agravados por factores no inmunológicos, tales como infecciones, irritantes y ejercicio.

En el amplio grupo de las reacciones no mediadas por IgE, la inflamación puede estar desencadenada por linfocitos específicos (tal como ocurre en la dermatitis alérgica de contacto) o por anticuerpos de tipo IgG como se observa en la anafilaxia originada por complejos inmunes que contienen dextrán o en la enfermedad del suero. En la aspergilosis broncopulmonar alérgica, los anticuerpos IgE e IgG son de importancia; luego de la inhalación crónica de elevadas concentraciones de ciertas proteínas – derivadas, por ejemplo, de *Actinomyces* termofílicos y ciertos hongos (pulmón de granjero) y deyecciones de aves (enfermedad del cuidador de aves)– pueden aparecer síntomas de neumonitis por hipersensibilidad o alveolitis alérgica.

La atopia es una tendencia personal o familiar, habitualmente presente en la infancia o adolescencia, a presentar sensibilización y producir IgE en respuesta a alérgenos comunes, habitualmente proteínas. Como consecuencia estos enfermos pueden tener asma, rinoconjuntivitis o eccema. El término no debería utilizarse hasta tanto no se documente la presencia de IgE específica en suero o mediante pruebas cutáneas. La aparición de IgE específica frente a antígenos menos comunes, especialmente cuando la exposición no fue a dosis bajas o no ocurre a través de mucosas –tal como sucede en la alergia a picadura de abejas o en la mayoría de las alergias a drogas– no representa un criterio de atopia.

Enfermedades alérgicas

Asma

La enfermedad asmática que surge como consecuencia de reacciones alérgicas debería denominarse asma alérgica, en la mayoría de los casos, desencadenada por IgE.

Se estima que el 80% de los casos de asma infantil y más del 50% de los de edad adulta son de tipo alérgico. Los mecanismos responsables de asma no alérgica no han sido bien definidos pero se sabe que ocurren cambios inflamatorios similares. La prevalencia de asma alérgica aumentó en los últimos años, paralelamente con el incremento de las patologías alérgicas en general.

Rinitis

La rinitis alérgica se caracteriza por síntomas nasales –prurito, estornudos, secreción, obstrucción– originados por hipersensibilidad inmunológica. Dado que en la mayoría de los casos interviene la IgE, sería correcto hablar de rinitis alérgica mediada por IgE, que puede clasificarse según la duración y gravedad de los síntomas en rinitis intermitente y persistente y rinitis leve, moderada y grave, respectivamente. Muchas formas de rinitis no son alérgicas.

Conjuntivitis

La conjuntivitis alérgica mediada por IgE habitualmente se observa en pacientes con rinitis alérgica y por lo tanto se la denomina rinoconjuntivitis. Además de la enfermedad mediada por IgE, hay conjuntivitis alérgica de contacto en la que intervienen linfocitos *helper* (Th) 1. También existen conjuntivitis no alérgicas. La relación entre la conjuntivitis alérgica, no alérgica, queratoconjuntivitis atópica y queratoconjuntivitis vernal requiere mayor investigación.

Dermatitis

Es el término global para las enfermedades inflamatorias de la piel.

Eccema:

Este nombre ha sido propuesto para reemplazar la denominación de síndrome de eccema/dermatitis atópica (AEDS). En niños y adultos con constitución atópica cabe la

denominación de eccema atópico. Sin embargo, debe recordarse que la clasificación de atopia, y por lo tanto de eccema atópico, se basa en la documentación de sensibilización específica mediada por IgE. En casos crónicos, la inflamación parece estar menos influida por anticuerpos de este tipo y las células que predominan en las biopsias cutáneas son los linfocitos. Los mecanismos que inician la reacción dermatológica en el eccema no atópico aún no se comprenden con exactitud. En niños pequeños es común el eccema sin ningún otro signo de constitución atópica. Los infantes no atópicos con eccema parecen tener menos riesgo de presentar asma con posterioridad, pero también cabe la posibilidad de que años después evolucionen a eccema atópico. La distinción entre eccema atópico y eccema en general parece ser de importancia pronóstica sustancial.

Dermatitis de contacto:

El contacto estrecho con sustancias químicas de bajo peso molecular o irritantes puede desencadenar una reacción inflamatoria local en la piel.

Cuando está mediada por mecanismos inmunológicos –fundamentalmente linfocitos Th1– debería llamarse dermatitis alérgica de contacto. Algunos alérgenos típicos, que actúan como haptenos, son el níquel, cromo, determinadas fragancias, preservativos y venenos de ciertas plantas. La exposición puede ocurrir por vía oral (dermatitis alérgica por contacto sistémica). Cuando no se puede demostrar un mecanismo inmunológico, cabe la denominación de dermatitis por contacto no alérgica, tóxica o irritativa.

Otras formas de dermatitis:

Incluyen la dermatitis numular y la dermatitis por fotosensibilidad así como otras formas de eccema –dishidrótico y seborreico– que en teoría sería adecuado denominar como dermatitis.

Urticaria

Cuando está mediada inmunológicamente puede hablarse de urticaria alérgica, que puede estar mediada por IgE. También puede estar asociada con complejos inmunes.

Puede aparecer urticaria luego del contacto tóxico con un determinado alérgeno, tal como ocurre en las manos de personas alérgicas al látex luego de colocarse guantes con este producto. En este caso es correcto hablar de urticaria por contacto. En algunos casos de urticaria crónica participan autoanticuerpos y por este motivo puede considerarse una variedad de urticaria alérgica.

Hipersensibilidad a alimentos

La presencia de IgG específica contra alimentos no suele tener importancia clínica.

Cuando participa la IgE es correcta la denominación de alergia alimentaria mediada por IgE. En los casos restantes corresponde el término de hipersensibilidad alimentaria no alérgica.

Hipersensibilidad a drogas

Puede hablarse de alergia a drogas cuando se demuestra un mecanismo inmunológico mediado por anticuerpos o por células. La denominación de "inmediato" y "tardío" hace referencia al tiempo que transcurre entre la exposición y el inicio de los síntomas y por lo general se correlaciona con una reacción mediada por IgE o por células, respectivamente. La alergia a drogas mediada por IgE representa una minoría de las reacciones de hipersensibilidad a fármacos; el mecanismo inmunológico a menudo es difícil de identificar debido a que el alérgeno puede ser un producto de degradación, de bajo peso molecular, que actúa como hapteno. Una intradermorreacción positiva, una prueba cutánea débilmente positiva o una prueba de desgranulación de basófilos positiva con una concentración muy alta de droga no son suficientes para identificar el verdadero mecanismo inmunopatológico. Asimismo, la detección de IgG específica o una prueba positiva de estimulación de linfocitos simplemente reflejan exposición anterior, a menos que la concentración antigénica utilizada sea muy baja.

Hipersensibilidad por picadura de insectos

La hipersensibilidad al veneno y a la saliva mediada inmunológicamente se consideran "alergia". La cantidad de veneno en una picadura de abeja se considera similar a años de inhalación de polen.

Anafilaxia

Este término se aplica en forma distinta en diversas partes del mundo. Se propone considerar a la anafilaxia como una reacción grave, generalizada y que compromete la vida o una reacción de hipersensibilidad sistémica. Debe hablarse de anafilaxia alérgica cuando se demuestra que la reacción está mediada por IgE, IgG o complejos inmunes y complemento.

Autoevaluación de Lectura

¿Qué mecanismos inmunológicos participan en la aspergilosis broncopulmonar?

- A. Linfocitos.*
- B. Complemento.*
- C. IgE e IgG.*
- D. Se desconoce.*

Respuesta Correcta

Trabajos Distinguidos, Serie Alergia e Inmunología, integra el Programa SIIC de Educación Médica Continuada