

Alergia, Asma e Inmunología Pediátricas

Volumen **11**
Volume

Número **2**
Number

Mayo-Agosto **2002**
May-August

Artículo:

Factores de riesgo para el desarrollo de asma y otras enfermedades alérgicas

Derechos reservados, Copyright © 2002:
Colegio Mexicano de Alergia, Asma e Inmunología Pediátrica, A. C.

**Otras secciones de
este sitio:**

-  **Índice de este número**
-  **Más revistas**
-  **Búsqueda**

***Others sections in
this web site:***

-  ***Contents of this number***
-  ***More journals***
-  ***Search***



Medigraphic.com



Factores de riesgo para el desarrollo de asma y otras enfermedades alérgicas

Dra. Arsheli Rojas Garrido*

RESUMEN

El asma, el eczema y la rinitis alérgica son enfermedades caracterizadas por respuestas de tipo IgE a proteínas alergénicas comunes. La prevalencia de estas enfermedades está incrementando. Ellas son el resultado de complejas interacciones entre factores genéticos y del medio ambiente aún no bien establecidos. La primera exposición a alérgenos, la cual puede tener un impacto sobre la incidencia de las enfermedades atópicas algunos años después, tiene lugar en un periodo donde el sistema inmune está pobremente desarrollado. El reconocimiento de estos factores de riesgo es importante para seleccionar aquellos que pueden ser sujetos a modificaciones y establecer medidas preventivas oportunas en individuos con riesgo elevado.

Palabras clave: Asma, alergia, factores de riesgo.

ABSTRACT

Asthma, eczema and hay fever are characterized by abnormal reactions to common allergens, which are mediated by immunoglobulin E. These allergic diseases are increasing in prevalence. They are the result of complex interactions between largely unknown genetic and environmental mechanisms. The first exposure to allergens, which may have an impact on the development of atopic disease many years later, takes place during a period when the immune system is poorly developed. Recognition of the risk factors for allergy is important in order to select the factors that could be modified for individuals at risk and in order to identify those factors of which the modulation could evolve in general preventive measures. The identification of the environmental factors offers a real possibility to prevent the disease.

Key words: Asthma, allergy, risk factors.

INTRODUCCIÓN

El asma, el eczema y la rinitis alérgica son parte de un síndrome de enfermedades alérgicas conocido como atopia. El estado atópico está caracterizado por respuestas de tipo IgE a proteínas alergénicas comunes. Es importante considerar, que las enfermedades atópicas son el resultado de complejas interacciones entre poderosos factores genéticos y del medio ambiente.

Las enfermedades alérgicas tienen una alta prevalencia y aparentemente ésta es mayor en los países desarrollados.¹ Existen algunos factores de riesgo potencialmente involucrados en la patogénesis del asma y otras enfermedades alérgicas. Estos factores pueden catalogarse como primarios, cuando afectan la incidencia de las enfermedades alérgicas; o secundarios, cuando sólo son disparadores de los síntomas en sujetos previamente sensibilizados. Algunos determinantes

* Inmunóloga Clínica y Alergóloga Pediatra egresada del Instituto Nacional de Pediatría.

ambientales pueden ser modificados, sin embargo, no es así cuando se trata de los factores de riesgo inherentes al huésped, como la carga genética, el sexo, la raza y la edad. Factores prenatales, influencias genéticas, tabaquismo materno, sensibilización a alérgenos *in utero* y alteraciones en la función inmune materna (especialmente a nivel placentario), pueden incrementar el riesgo. En la etapa perinatal se incluyen a la prematuridad y a algunas prácticas obstétricas (por ejemplo, el uso de prostaglandinas, hormonas y otros agentes). En el periodo posnatal la exposición al tabaquismo pasivo, así como las infecciones tempranas y la alimentación al seno materno, también tienen participación.

Aunque aún no se comprende la interposición entre los factores genéticos y las influencias ambientales, esto se da en la patogénesis del asma y otras enfermedades alérgicas. Mucho se habla de las infecciones respiratorias, particularmente del tracto respiratorio inferior durante la lactancia, como inductoras de la enfermedad asmática y también se especula sobre los posibles efectos deletéreos o protectores de las infecciones en la lactancia y en la etapa preescolar. Las bases genéticas del asma constituyen un punto de investigación. Las influencias prenatales pueden interaccionar con las genéticas. Esto requiere de un mayor entendimiento de la capacidad del sistema inmune para responder a los estímulos inmunológicos, tanto prenatal como posnatalmente. También existe el interés en los mecanismos por los cuales la alimentación al seno materno modula varios aspectos de la salud del lactante, incluyendo la génesis del asma. La interacción de múltiples factores da como resultado el fenotipo final de la enfermedad asmática. El reconocimiento de los factores de riesgo para el desarrollo de enfermedades alérgicas es importante para seleccionar a los individuos que pueden ser beneficiados con medidas preventivas. Es importante recordar algunas características generales de la inflamación alérgica para comprender el nivel en donde ejercen su efecto cada uno de los factores de riesgo.

CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA INFLAMACIÓN ALÉRGICA

La respuesta inmune a alérgenos está caracterizada por una regulación cruzada entre subpoblaciones de linfocitos T Th1 y Th2. La alergia está asociada con vías de producción de citocinas con patrón Th2, como la IL-4, IL-5 y la IL-13. La IL-4 y la IL-13 están involucradas en la síntesis de IgE. La IL-5 es un importante factor quimiotáctico de los eosinófilos, que además favorece su sobrevivencia y degranulación. El IFN- γ liberado por las células con un perfil de citocinas Th1, se encuentra subregulado en pacientes atópicos. Otra citocina involucrada en la síntesis de IgE es la IL-6, la cual

sinergiza a la IL-4 en el cambio de isotipo a IgE. Por otro lado, tanto la IL-10 y el TGF- β subregulan la síntesis de IgE. La infiltración de eosinófilos, basófilos y linfocitos Th2 es una característica de la inflamación alérgica. El reclutamiento de estas células involucra una serie de eventos que involucran a la quimiotaxis, un proceso que está regulado por la liberación de mediadores inflamatorios como las quimiocinas.² La eotaxina y el RANTES son poderosas moléculas quimioatrayentes para los eosinófilos y basófilos. RANTES también puede ser capaz de atraer linfocitos T de memoria, inducir exocitosis de la proteína catiónica eosinofílica y del anión superóxido por los eosinófilos, y en asociación con MIP-1 α (proteína inflamatoria de los macrófagos-1 α), favorece la síntesis de IgE y de IgG4 inducida por la IL-4 y el CD40.³

INFLUENCIAS GENÉTICAS

El factor más importante estadísticamente asociado al desarrollo de enfermedades alérgicas es la presencia de otros miembros de la familia afectados. Un niño sin padres alérgicos tiene un riesgo del 9 al 18% de ser atópico, mientras que el riesgo se incrementa al 50% cuando uno de los padres es alérgico, y al 70% cuando ambos padres son atópicos.⁴ La mayor evidencia de las bases genéticas para el desarrollo de atopía se basa en estudios efectuados en gemelos, en los que se ha demostrado que los niveles totales de IgE están determinados genéticamente, con un grado de herencia que oscila entre el 50 y el 80%.⁵

Hay múltiples localizaciones dentro de los cromosomas que contienen genes para el desarrollo de asma y alergia. Hay una interacción entre diversos cromosomas y genes para el desarrollo de estas entidades. Es importante considerar que los genes no solamente reflejan un riesgo para el desarrollo de las enfermedades alérgicas, sino que también modulan la expresión de la enfermedad o su severidad una vez que la enfermedad se ha instalado.⁶ En base a la asociación del asma con niveles elevados de IgE muchos trabajos han enfocado su atención en el cromosoma 5. El cromosoma 5 contiene un cluster de genes que codifican para la producción de diversas citocinas, por ejemplo, para IL-4, IL-13, IL-9 y GM-CSF, así como para la molécula CD14.⁷ La IL-4 e IL-13 juegan un papel relevante en la regulación de la producción de IgE. Algunos otros genes para citocinas han sido localizados ahí, así como genes que codifican para los receptores β adrenérgicos y receptores de glucocorticoides. Se ha reportado una asociación entre el polimorfismo de 5q 31-33 y eosinofilia periférica, fuertemente asociado con el riesgo de asma. El cromosoma 11 q contiene los genes para el receptor de alta afinidad de la IgE. Las variaciones en los genes para la subunidad β del receptor de

alta afinidad para la IgE en el cromosoma 11 q se asocian con el desarrollo de atopia y asma.

Diferencias en la regulación inmune entre niños atópicos y no atópicos se han asociado con la producción de IL-2 e IFN γ . Otros genes que se han relacionado en la patogénesis del asma son el de la quimasa de los mastocitos, el gen de IFN- γ en el cromosoma 12, el gen de IL-5 y el gen del inhibidor de α -1 proteinasa. Las investigaciones sobre las influencias genéticas en el desarrollo del asma se encuentran en estadios iniciales.⁸

FACTORES PLACENTARIOS

La interfase materno-fetal representa un medio ambiente inmunológicamente activo que aparenta, de acuerdo a estudios en animales, ser de fenotipo Th2. Esto tiene la finalidad de proteger al feto de un rechazo por parte del sistema inmune materno. Las alteraciones en el perfil de citocinas de la interfase materno-fetal pueden favorecer, en individuos susceptibles con influencias ambientales propicias (como la exposición al humo del cigarro), el desarrollo de enfermedades alérgicas. Más que una simple molécula, la IL-4 se encuentra en 2 isoformas: 1) la forma clásica, completa y 2) la IL-4 δ 2. La isoforma IL-4 δ 2 difiere de su contraparte solamente en la omisión del exón 2 de su RNAm. Estos cambios, resultan en una función antagonista de la forma completa. Hay evidencias de que las 2 isoformas son producidas en la interfase materno-fetal, la IL-4 se deriva de la decidua materna y la IL-4 δ 2 de la membrana coriónica fetal. Los cambios entre este balance podrían alterar en forma dramática la naturaleza de estas características inmunológicas de la interfase, e influenciar el desarrollo del sistema inmune del feto.

INFLUENCIAS PERINATALES

Poco se sabe acerca de los factores del parto que tienen influencia en la patogénesis del asma. Algunos compuestos biológicamente activos presentes durante el trabajo de parto (naturales o que se administran en este periodo), pueden tener repercusiones en la función inmune o en el tono del músculo liso bronquial del producto. Sin embargo, sus efectos a largo o a corto plazo se desconocen. Cambios en los niveles de prostaglandinas, de varias citocinas y hormonas, pueden estar involucrados. Las prácticas obstétricas incluyen el uso de agentes como prostaglandinas y hormonas, sin embargo, aún no se puede afirmar que constituyan una yatrogenia al inducir asma. Otros factores como la prematuridad, el bajo peso al nacer independientemente de la edad gestacional, presión positiva durante el nacimiento y madres muy jóvenes con poca ganancia de peso durante el embarazo, así como la ausencia de

control prenatal, se han asociado con un riesgo elevado para el desarrollo de asma en los lactantes.^{9,10}

Hasta el momento no está claro el porqué del incremento en los niveles de fosfolípidos séricos en los neonatos de madres alérgicas, no se sabe si son debidos a factores genéticos o ambientales. Lo mismo se aplica para una asociación entre circunferencia cefálica grande al nacimiento y el riesgo incrementado para asma.¹¹

FACTORES MATERNOS

Hay una interacción inmunológica estrecha entre la madre y su bebé durante la gestación y durante el periodo de alimentación al seno materno, de esta manera el sistema inmune del recién nacido recibe influencias de la inmunidad materna tanto por vía transplacentaria como por la leche materna.

a) Madre atópica

Durante la gestación hay un imbalance a favor de células con un perfil de citocinas Th2, el cual puede acentuarse por las citocinas Th2 que caracterizan a la madre atópica. De esta manera, la incidencia de atopia es mayor cuando la madre, y no el padre, es el alérgico.¹²

b) Sensibilización *in utero*

En el medio ambiente intrauterino el feto está expuesto a antígenos ingeridos por la madre.¹³ Este hecho proviene de estudios de células del cordón umbilical que apoyan que la sensibilización primaria a antígenos del medio ambiente puede ocurrir *in utero*. La inmunización natural *in utero* a agentes patógenos ocurre, y esto dirige la respuesta hacia un perfil de citocinas Th2. El feto tiene células T en el timo desde la 9ª semana de gestación. Por la semana 14 los linfocitos B son vistos en diferentes órganos (como los pulmones y el intestino), y por la semana 19 y 20, los linfocitos B circulantes tienen ya a la inmunoglobulina de superficie (IgM). En la semana 22 de gestación, las células T son capaces de responder a los alérgenos presentados. Esto implica que el feto es capaz de montar una respuesta inmunológica que conduzca a la producción de anticuerpos específicos alrededor del 2º trimestre del embarazo.¹⁴ Los linfocitos Th2 derivados de la placenta liberan factores tróficos, particularmente IL-4, que son responsables de la desviación inmune hacia Th2. La proliferación de células mononucleares periféricas por el feto o neonato, se presenta después de la exposición a una variedad de alimentos ingeridos por la madre y aeroalérgenos. Puede existir sensibilización a pólenes en los primeros 6 meses de gestación. Es posible que los niveles de antígenos que pasan a la circulación fetal sean bajos. Tanto la exposición prolongada a bajos niveles de antígenos y la presencia de citocinas Th2 en el medio ambiente celular, se han asociado con la respuesta de un fenotipo Th2 por las células T.

No se conocen con exactitud las vías por las cuales un antígeno puede tener acceso a la circulación fetal, se cree que pueden ser capaces de atravesar la barrera placentaria solos o unidos a IgG materna. Otra posibilidad es la transfusión de células presentadoras de antígeno maternas dentro de la circulación fetal. Esto podría involucrar una respuesta de células T fetales, y la incapacidad de las células presentadoras de antígeno para activar a los linfocitos T fetales. Recientemente ha sido posible demostrar pequeñas cantidades de alérgenos en el líquido amniótico, esto conduce a una exposición directa del feto a través de la piel, el tracto respiratorio, y quizás, en forma más importante por el intestino fetal. Es más frecuente un medio ambiente intrauterino alérgico cuando la madre es atópica. Así, se encuentran incrementadas tanto la IgE como la IL-10 en el líquido amniótico de madres atópicas comparado con el de madres no atópicas. Esto puede facilitar que bajas dosis de antígeno se concentren en las células presentadoras de antígeno del intestino fetal y se detecten receptores de baja afinidad en cantidades significativas. El consumo de ácidos grasos poliinsaturados durante el embarazo favorece la producción de PGE₂, la cual tiene un efecto estimulante del sistema Th2.

c) Alimentación al seno materno

La leche humana contiene numerosos componentes que protegen al lactante en contra de las infecciones. Incluye factores que proveen una inmunidad específica como anticuerpos y linfocitos, y también factores que brindan una inmunidad no específica como la lactoferrina, lisozima, oligosacáridos y lípidos. También contiene componentes que favorecen la maduración del sistema inmune del lactante pudiendo amplificar las respuestas humoral y celular después de la vacunación, y estimular, en forma más temprana, la producción de anticuerpos de tipo IgA en mucosas. Muchos de los efectos de la leche materna son debidos a la presencia de citocinas, quimiocinas y factores estimulantes de colonias. Diversos estudios han demostrado que la alimentación al seno materno disminuye el riesgo de infecciones, particularmente de vías respiratorias y del tracto gastrointestinal.

No está bien definida la relación precisa entre la alimentación al seno materno y un lactante alérgico. Existen muchos estudios al respecto, con resultados muy controversiales.¹⁵ Wrigth *et al* investigaron la relación entre la alimentación al seno materno y los niveles de IgE, encontrando que aquellos niños que no recibieron leche materna o la recibieron en poca cantidad tenían niveles más elevados de IgE, postulando un papel protector de la leche materna para el desarrollo de enfermedades alérgicas al dirigir la respuesta inmune hacia un perfil de citocinas Th1. Se ha encontrado que TGF- β en el calostro puede prevenir el desarrollo de enfermedades atópicas durante una alimentación ex-

clusiva con leche materna e inducir la producción de IgA específica.¹⁶ Sin embargo, en el caso de madres atópicas se ha encontrado que las células contenidas en su leche son capaces de estimular niveles más altos de IgE en sangre de cordón umbilical *in vitro*, en comparación con las madres no atópicas. Esto puede ser debido al hecho de que las madres alérgicas cuentan con niveles más elevados de IL-4 e IL-13 en su calostro que favorecen el cambio de isotipo a IgE y hacia un perfil de citocinas Th2. Se ha encontrado que la leche de las madres atópicas también tiene niveles más elevados de factores quimiotácticos para eosinófilos como la IL-5 y RANTES, en comparación con la leche de las madres no alérgicas, lo cual puede explicar el número más elevado de eosinófilos en su leche. La leche de las madres atópicas cuenta con concentraciones más elevadas de IL-8.

Es importante considerar que las concentraciones de las citocinas y otros componentes de la leche materna, varían de una madre a otra, y los niveles de algunas citocinas y quimiocinas también difieren entre las madres alérgicas y no alérgicas.¹⁷

SEXO

Los niños tienen mayor riesgo de atopia que las niñas. Los niños tienen una tasa más alta de sensibilización a dermatofagoides, a algunos pólenes y epitelios de gato en comparación con las niñas.¹⁸ Aunque estas diferencias disminuyen en la edad adulta, muchos autores continúan reportando una IgE total más alta y una mayor prevalencia de IgE específica y de positividad de pruebas cutáneas en hombres que en mujeres.¹⁹

EDAD

El riesgo de sensibilización alérgica y de enfermedades atópicas varía con la edad. La susceptibilidad para la sensibilización alérgica es particularmente más alta en etapas tempranas de la vida, especialmente en niños con una historia familiar de atopia.

Una correlación significativa ha sido encontrada entre la sensibilización por pólenes y la temporada en que nació el niño. Una correlación similar se da en los niños que nacen al final del verano y la sensibilización a ácaros. En niños con exposición temprana a gatos y perros se ha demostrado una sensibilización al epitelio de estos animales. Lo mismo sucede cuando en etapas tempranas de la vida hay exposición a grandes concentraciones de polvo.²⁰ Los niveles de IgE son más altos en la niñez y caen rápidamente entre los 10 y 30 años de edad, para posteriormente declinar lentamente. La más alta incidencia de positividad de pruebas cutáneas es en la niñez, aunque la conversión de las pruebas cutáneas de negativas a positivas continúa en todas las edades.²¹

RAZA

En general, los niveles de IgE total tienden a ser más altos en gente negra que en caucásicos. Es difícil discernir entre las influencias del medio ambiente y los cambios inducidos por la migración, de los factores raciales.²²

ABLACTACIÓN

La introducción de alimentos sólidos antes de los 4 meses de edad, eleva significativamente el riesgo de eccema en los primeros 10 años de la vida, con una relación lineal de acuerdo al número de alimentos introducidos. El eczema en un bebé o en un niño pequeño es un buen marcador de asma, y la alergia al huevo en el primer año puede ser un buen marcador de alergia respiratoria.²³ En general, las respuestas tempranas de IgE, están relacionadas a proteínas de los alimentos, particularmente leche y huevo. Los niños que responden con niveles elevados de IgE a estas proteínas, tienen un riesgo más elevado de desarrollar alergia a alérgenos intra y extradomiciliarios.

En lactantes con riesgo de atopia, un régimen combinado de alimentación al seno materno y evitar alérgenos de la dieta, o en su defecto, leche altamente hidrolizada adicionada con lactobacilos durante el primer año de vida, resulta en una reducción significativa de alergia a alimentos y de dermatitis atópica hasta la edad de 2 años.

DIETA

Se ha encontrado que la dieta de los niños atópicos difiere de la de los no atópicos en el consumo de ácidos grasos poliinsaturados.²⁴

MASCOTAS

Mientras que la exposición a mascotas parece incrementar el riesgo de asma y sibilancias en niños mayores,²⁵ la convivencia con animales de haciendas o granjas tienen un factor protector para el desarrollo de asma y enfermedades alérgicas, esto está en relación a la *teoría de la higiene*.²⁶

La teoría de la higiene postulada por Strachan hace una década, atribuye los cambios en el patrón alérgico a la limpieza, y de esta manera en los países desarrollados hay una disminución en la influencia que tienen las infecciones sobre el sistema inmune de los niños.^{27,28} Existe un riesgo mayor para el desarrollo de alergia en recién nacidos primogénitos y un riesgo más bajo en medios donde hay una frecuencia incrementada de infecciones de vías respiratorias. Una reducción en el tamaño de las familias también ha tenido influencia con los cambios en la prevalencia de las enfermedades alérgicas. La teoría

de la higiene tiene sus fundamentos a nivel del CD14. CD14 se encuentra en la superficie de monocitos y macrófagos y se encuentra también presente en forma soluble (CD14s). Actúa como un receptor de alta afinidad para lipopolisacáridos (LPS) de bacterias y participa en la iniciación de la respuesta inmune innata no específica en infecciones bacterianas. Baldini *et al* demostraron que los niveles de CD14s son inversamente proporcionales a los niveles de IgE.^{7,29} La activación de monocitos y macrófagos a través de CD14 causa la liberación de citocinas, las cuales modulan la respuesta inmune específica e inhiben la producción de IgE. Los perros, las casas sucias, los ranchos y granjas, son una importante fuente de LPS, conduciendo a la teoría de que la estimulación inmune no específica a una corta edad puede protegernos contra el desarrollo de alergia. El CD14, codificado en el cromosoma 5, parece tener influencia sobre el desarrollo de enfermedades alérgicas.

TALLA BAJA EN LA FAMILIA

Se considera un factor de riesgo para el desarrollo de asma y está en relación a la capacidad pulmonar.

FACTORES ANATÓMICOS Y FISIOLÓGICOS DE LA VÍA AÉREA

Hay varias peculiaridades en la vida temprana que predisponen a presentar sibilancias en los lactantes y niños pequeños. La más importante es el estrechamiento desproporcionado de las vías aéreas periféricas y una disminución de las propiedades estáticas elásticas del pulmón. La conductancia de las vías aéreas periféricas es baja en los primeros 5 años de la vida y luego aumenta 4 veces en base a un crecimiento de recuperación. Hay mucha similitud entre los pulmones de los niños pequeños y los del anciano. La mayor complianza de la caja torácica de los lactantes, una disminución de la ventilación colateral y la mayor fatiga diafragmática contribuyen al desarrollo de sintomatología obstructiva. El diámetro de las vías aéreas es relativamente más pequeño en relación a la presencia de edema, moco y constricción del músculo liso.³⁰

TABAQUISMO

La exposición a tabaquismo materno *in utero* incrementa los niveles de IgE e IgD en la sangre del cordón umbilical y aumenta substancialmente el riesgo de enfermedades atópicas antes de los 18 meses de edad. Los mecanismos por los cuales el tabaquismo materno puede tener influencias *in utero* en el desarrollo de enfermedades atópicas permanecen aún inciertos. El tabaquismo activo induce la liberación de IL-4 por células mononucleares periféricas.

Algunos estudios han fundamentado alteraciones en la función pulmonar de lactantes de madres que fumaron durante el embarazo. Se ha encontrado que la exposición *in utero* al humo del tabaco junto con una historia familiar de asma se asocian con una reducción en la función pulmonar en recién nacidos, reflejado por una disminución en el flujo espiratorio máximo.³¹ Se desconoce como estos cambios se relacionan con asma y sibilancias. Lewis *et al* reportaron una asociación entre tabaquismo materno durante el embarazo y sibilancias a la edad de 5 años, solamente el 15% de estos niños continuaron presentando sibilancias a la edad de 16 años. Así, las alteraciones en la función pulmonar asociadas con tabaquismo materno *in utero* pueden reflejar cambios reversibles en la vía aérea, más que un incremento persistente en la reactividad bronquial o asma que perdure en la edad adulta.

Es difícil separar los efectos de la exposición *in utero* al humo del cigarro de los del tabaquismo pasivo posnatal. Algunos niños de madres que fumaron durante el embarazo continúan expuestos después de que nacen. Los efectos del tabaquismo materno *in utero* en relación con la exposición posnatal, parecen ser similares, poco más importantes durante el embarazo.

CONTAMINACIÓN AMBIENTAL

La contaminación ambiental puede actuar como un factor adyuvante para la sensibilización alérgica. La exposición combinada a nitrógeno y dióxido de sulfuro, amplifica la respuesta bronquial a los ácaros del polvo. El efecto adyuvante de las partículas de diesel puede ser el resultado de un efecto directo de los hidrocarburos aromáticos sobre las células B, conduciendo a un incremento en la producción de IgE. Uno de los mecanismos por los cuales la contaminación ambiental favorece la sensibilización por pólenes, es la interacción entre los contaminantes del aire y las moléculas de polen, siendo aún partículas respirables y más alergénicas.³²

INFECCIONES

Está claro que las infecciones pueden, bajo ciertas condiciones, influir en la instalación, mantenimiento y exacerbación de las enfermedades alérgicas. El tipo de infección respiratoria juega un papel crítico en la inducción del perfil de citocinas Th1 o Th2 en asociación con los factores genéticos del huésped y el momento biológico en el que ocurre la infección.³³ Entre los virus que se correlacionan negativamente con el desarrollo de atopia se encuentran los virus del sarampión, de la hepatitis A y adenovirus. En términos generales, las infecciones bacterianas o vacunas como la de la BCG pueden actuar como adyuvantes para inducir una respuesta de tipo Th1, mientras que las vacunas y algu-

nas infecciones virales (especialmente el virus sincicial respiratorio), favorecen un perfil de citocinas Th2.^{34,35} En cuanto al papel de las infestaciones por helmintos en el desarrollo de enfermedades alérgicas se ha mencionado un papel protector para su desarrollo, sin embargo en el paciente asmático podría empeorar el cuadro pulmonar.

Además de los agentes microbianos de vías respiratorias, la flora microbiana comensal del tracto gastrointestinal puede constituir un importante estímulo para la maduración funcional del sistema inmune. Los productos microbianos de la flora gastrointestinal, pueden activar los mecanismos de presentación de antígenos de las células dendríticas y esto ha dado lugar al uso de los probióticos como reguladores de la respuesta inmune. El uso indiscriminado de antibióticos en etapas tempranas de la vida se considera un factor de riesgo para el desarrollo de enfermedades alérgicas.³⁶

Probióticos. Holt *et al* ha propuesto que la *colonización intestinal* puede jugar un papel importante en la tendencia del sistema inmune del lactante para desarrollar un determinado fenotipo de citocinas. Las bacterias comensales son el principal estímulo para el desarrollo del sistema inmune asociado a mucosas. Los probióticos son cultivos de bacterias potencialmente benéficas de la microflora del intestino sano, y se ha demostrado que tienen un papel efectivo en la prevención de enfermedades atópicas en niños con riesgo elevado, particularmente cuando se utiliza *Lactobacillus rhamnosus*.³⁷ La microflora intestinal promueve potencialmente un proceso antialérgico por los siguientes efectos sobre el sistema inmune:

- 1) Promueve respuestas de tipo Th-1, al incrementar las concentraciones de IFN- γ .
- 2) Favorece la generación de TGF- β , el cual tiene un papel esencial en la supresión de la inflamación alérgica, en la inducción de la tolerancia oral y en la síntesis de IgA, elemento importante en la defensa a nivel de mucosas.

Vacuna de BCG. Como se mencionó en párrafos anteriores, el incremento de enfermedades atópicas puede ser particularmente explicable por una disminución en la tasa de infecciones, sin embargo, también debe de considerarse a los cambios en los programas de vacunación. Shirakawa *et al*³⁸ reportaron que los niños que son expuestos a *Mycobacterium tuberculosis* en los primeros 12 años de la vida tienen niveles más bajos de IgE, bajas concentraciones de citocinas Th2 y una baja prevalencia de enfermedades alérgicas. Controversialmente, las inmunizaciones con BCG poco después del nacimiento no parecen conferir protección en contra del desarrollo de atopia y de enfermedades alérgicas.³⁹ Una respuesta a la tuberculina positiva

predice, de acuerdo con algunos autores, a una baja incidencia de asma, niveles bajos de IgE y un perfil de citocinas Th1.

FACTORES SOCIOECONÓMICOS

Un nivel socioeconómico bajo y el hacinamiento se correlacionan inversamente con el desarrollo de enfermedades alérgicas.⁴⁰

REFLUJO GASTROESOFÁGICO

El reflujo gastroesofágico (RGE) es un disparador de los síntomas de asma y puede favorecer la sensibilización a proteínas de algunos alimentos al incrementar el tiempo de exposición del antígeno.

El asma y RGE son dos entidades comunes que pueden coexistir sin una interacción directa. La prevalencia de RGE entre los pacientes con asma se estima entre 33% y 89%.⁴¹

El RGE puede estar presente sin síntomas esofágicos y en ocasiones sólo puede ocasionar aumento en el número de ventilaciones por minuto. Muchos lactantes con sibilancias y tos crónica tienen un reflujo gastroesofágico subyacente, y no cursan con dificultad para la alimentación, regurgitación ni irritabilidad. Puede ser necesario una medición ambulatoria de 24 hrs del pH esofágico para identificar un RGE clínicamente silencioso.

El reflujo gastroesofágico debe ser considerado en 2 presentaciones clínicas del niño con sibilancias:

- 1) Lactante que cursa con vómito posprandial, tos y sibilancias.
- 2) Niño asmático con predominio de síntomas nocturnos y con pobre respuesta a los tratamientos instituidos.⁴² Los mecanismos fisiopatológicos que se proponen para explicar cómo el RGE induce broncoconstricción son:
 - 1) Reflejo vago-esófago-bronquial que se explica por los orígenes embrionarios comunes del árbol traqueobronquial y el esófago, así como por la inervación autonómica a través del vago.
 - 2) Amplificación de la reactividad bronquial por vías neuronales, ya que el ácido gástrico a nivel esofágico incrementa la reactividad bronquial subyacente a otros estímulos. Hamamoto *et al*⁴³ encontraron que el ácido esofágico induce liberación de taquicinas, como la sustancia P, de neuronas sensoriales, que culminaba en edema de la vía aérea. Las vías neuronales parecen involucrar tanto a la vía vagal como a reflejos axonales locales.
 - 3) Microaspiración, que se relaciona con deterioro importante de la función pulmonar.⁴⁴ No

se ha encontrado relación entre la acidificación del esófago proximal y la sintomatología respiratoria.⁴⁵

También las alteraciones fisiológicas asociadas con asma pueden promover RGE, lo cual puede explicar parcialmente el incremento en la prevalencia de RGE en pacientes con asma. Entre estas alteraciones fisiológicas se incluyen:

- 1) Disregulación autonómica.
- 2) Diferencias en el gradiente de presión entre el tórax (esófago) y abdomen (estómago).
- 3) Alteraciones en la función del diafragma.
- 4) Medicamentos broncodilatadores como la teofilina y agonistas β -2 orales (los agonistas β -2 por vía inhalada no causan cambios significativos en el esfínter esofágico inferior ni en la motilidad esofágica).⁴⁶ El tratamiento antirreflujo agresivo en pacientes con sibilancias persistentes con bloqueadores H2, procinéticos y medidas generales, mejora las condiciones respiratorias y disminuye la necesidad de medicamentos antiasmáticos.

BRONQUIOLITIS Y SIBILANCIAS DEL LACTANTE

Aunque el asma puede manifestarse al poco tiempo del nacimiento, la historia natural de la enfermedad se comprende poco. La enfermedad más común de las vías respiratorias inferiores durante el primer año de vida es la bronquiolitis. Puede asociarse con episodios recurrentes de sibilancias y se ha considerado como un factor de riesgo para el desarrollo de asma. La etiología es viral, siendo el VSR el principal involucrado hasta en un 50% de los casos. Otros virus asociados son influenza A y B, parainfluenza y adenovirus. De acuerdo con los trabajos de Martínez *et al*, la mayoría de los lactantes con sibilancias tienen condiciones transitorias asociadas con disminución de la función de la vía aérea al nacimiento y no tienen un incremento en el riesgo de asma o alergias en etapas posteriores de su vida. En una minoría de los lactantes, los episodios de sibilancias están relacionados con la predisposición a asma.⁴⁷ La disminución en la función pulmonar es un factor involucrado en el desarrollo de un primer cuadro de sibilancias en el lactante. La disminución en el calibre, longitud o ambas (y quizás la estructura del parénquima pulmonar), pueden predisponer a los lactantes a sibilancias en asociación con infecciones respiratorias virales.⁴⁸ Martínez *et al*, clasificaron a los lactantes que desarrollan sibilancias con las infecciones de vías respiratorias antes de los 3 años en 2 grupos:

- 1) Sibilantes transitorios que no sibilan al llegar a la edad de 6 años, siendo el principal factor de riesgo el tabaquismo materno durante el embarazo que altera el patrón normal de crecimiento pulmonar fetal.
- 2) Sibilantes persistentes, que tienen una alta prevalencia de asma materna, dermatitis atópica, eosinofilia y niveles elevados de IgE y llegan a ser considerados como asmáticos verdaderos.⁴⁹

Los virus en estos casos sólo descubrirán un patrón general de respuesta inmune alterada hacia el medio ambiente presente cuando la infección viral se establece.⁵⁰

CONCLUSIONES

El desarrollo de las enfermedades alérgicas y su distinto fenotipo, es el resultado de la interacción entre factores genéticos y ambientales que modulan esta predisposición. Sin embargo, todavía no están bien establecidos los mecanismos por los cuales estos factores dirigen la producción de citocinas hacia un perfil de citocinas Th2, lo que abre un panorama muy amplio para la investigación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Burney PGJ. *Epidemiologic trends*. In: Barnes PJ, Grunstein MM, Leff AR, Woolcock (eds) asthma. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1997; 35-47.
2. Bacon K, Schall T. Chemokines as mediators of allergic inflammation. *Int Arch Allergy Immunol* 1996; 109: 97-109.
3. Kimata H, Yoshida A, Ishioka C, Fujimoto M, Lindley I, Furusho K. RANTES and macrophage inflammatory protein 1 α selectively enhance IgE and IgG4 production by human B cells. *J Exp Med* 1996; 183: 2397-2402.
4. Chandra KR. Five-year follow-up of high-risk infants with family history of allergy who were exclusively breast-fed or fed partial whey hydrolysate, soy, and conventional cow's milk formulas. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997; 24: 442-446.
5. Hopp RJ, Bewtra AK, Watt GD, Nair NM, Townley RG. Genetic analysis of allergic disease in twins. *J Allergy Clin Immunol* 1984; 73: 265-270.
6. Howard T, Wiesch D, Koppelman H, Postma D, Meyers D, Bleecker E. Genetics of allergy and bronchial hyperresponsiveness. *Clin Exp Allergy* 1999; 29(Suppl 2): 86-89.
7. Baldini M, Lohman IC, Halonen M, Erickson RP, Holt PG, Martínez FD. A polymorphism in the 5' flanking region of the CD14 gene is associated with circulating soluble CD14 levels and with total serum immunoglobulin E. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1999; 20: 976-983.
8. Moffatt M, Cookson W. Genetics of asthma and inflammation: the status. *Current Opinion in Immunology* 1999; 11: 606-9.
9. Brown M, Halonen M. Perinatal events in the development of asthma. *Current Opinion in Pulmonary Medicine* 1999; 5: 4-9.
10. Carlsen L, Carlsen KH, Nafstad C. Perinatal risk factors for recurrent wheeze in early life. *Pediatr Allergy Immunol* 1999; 160: 557-563.
11. Fergusson DM, Crane J, Beasley R, Horwood LJ. Perinatal factors and atopic disease in childhood. *Clin Exp Allergy* 1997; 27: 1394-1401.
12. Warner JA, Jones CA, Jones AC, Miles EA, Francis T, Warner JO. Immune responses during pregnancy and the development of allergic disease. *Pediatr Allergy Immunol* 1997; 8(suppl 10): 5-10.
13. Holt PG. Primary allergic sensitization to environmental antigens: perinatal T-cell priming as a determinant of responder phenotype in adulthood. *J Exp Med* 1996; 183: 1297-1301.
14. Holt PG, Naspitz Ch, Warner JO. Prevention of Allergy and Asthma: Early immunological influences. *Allergy* 2000; 55: 1075-1078.
15. Saarinen UM, Kajoraari M. Breastfeeding as prophylaxis against atopic disease: Prospective follow-up study until 17-years old. *Lancet* 1995; 346: 1065-1069.
16. Kalliomäki M, Ouwehand A, Arvilommi H, Kero P, Isolauri E. Transforming growth factor- β in breast milk: A potential regulator of atopic disease at an early age. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 1251-1257.
17. Böttcher M. Cytokines and chemokines in breast milk from allergic and nonallergic mothers. *ACI International* 2000; 12: 153-160.
18. Sears MR, Burrows B, Flannery EM, Herbison GP Holdaways MD. Atopy in childhood. I. Gender and allergen related risks for development of hay fever and asthma. *Clin Exp Allergy* 1993; 23: 941-948.
19. Omenaas E, Bakke P, Elsayed E, Hanoa R, Gulsvik A. Total and specific IgE levels in adults: relationship to sex, age and environmental factors. *Clin Exp Allergy* 1994; 24: 530-539.
20. De Swert LFA. Risk factors for allergy. *Eur J Pediatr* 1999; 158: 89-94.
21. Barbee RA, Halonen M, Kaltenborn W, Lebowitz M, Burrows B. A longitudinal study of serum IgE in a community cohort: correlations with age, sex, smoking and atopic status. *J Allergy Clin Immunol* 1987; 79: 919-927.
22. Grundbacher F. Causes of variation in serum IgE levels in normal populations. *J Allergy Clin Immunol* 1975; 56: 104-111.
23. Wahn U, Chuchalin A, Kowalski ML. Prevention of Allergy and Asthma: Predictive and early diagnosis. *Allergy* 2000; 55: 1078-1080.
24. Dunder T, Kuikka L, Turtinen J, Rasanen L, Uhari M. Diet, serum fatty acids, and atopic diseases in childhood. *Allergy* 2001; 56: 425-428.
25. Apelberg BJ, Aoki Y, Jaakkola JJ. Systematic review: Exposure to pets and risk of asthma-like symptoms. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 455-460.
26. Asher I, Dagli E, Holgate S. Prevention of Allergy and Asthma: Genetic and environmental influences. *ACI International* 2000; 12: 290-291.
27. Rook GAW. Clean living increases more than just atopic disease. *Immunol Today* 2000; 21: 249-250.
28. Arribas J, Gómez R, Sebastián A, Colás C. Factores pronósticos en el asma infantil: Papel de las infecciones. *Alergol Immunol Clin* 2000; 15: 59-63.
29. Cookson W. The alliance of genes and environment in asthma and allergy. *Nature* 1999; 402(suppl): B5-B-11.
30. Morton RL, Sheik S, Corbett ML, Eid NS. Evaluation of the wheezy infant. *Ann Allergy Clin Immunol* 2001; 86: 251-256.
31. Rojas-Garrido A, López-Pérez G, Orozco-Martínez S, Guerrero-Sánchez E, Huerta-López JG. Tabaquismo y desarrollo de alergia durante la infancia. Mecanismos fisiopatológicos. *Alergia, Asma e Inmunología Pediátricas* 2001; 10: 43-52.
32. De Swert LFA. Risk factors for allergy. *Eur J Pediatr* 1999; 158: 89-94.

33. Herz U, Lacy P, Renz H, Erb K. The influence of infections on the development and severity of allergic disorders. *Curr Opin Immunol* 2000; 12: 632-640.
34. Douglass A, O'hehir R. What determines asthma phenotype? *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161(suppl 2): 211-214.
35. Lewis S. Infections in asthma and allergy. *Thorax* 1998; 53: 911-912.
36. Folkerts G, Walzl G, Openshaw PJM. Do common childhood infections teach the immune system not to be allergic? *Immunol Today* 2000; 21: 118-120.
37. Kalliomäki M, Salminen S, Arvilommi H, Kero P, Koskinen P, Isolauri E. Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2001; 357: 1076-1079.
38. Shirakawa T, Enomoto T, Shimazu S, Hopkin JM. The inverse association between tuberculin responses and atopic disorder. *Science* 1997; 275: 77-79.
39. Alm JS, Lilja G, Pershagen G, Scheynius A. Early BCG vaccination and development of atopy. *Lancet* 1997; 350: 400-403.
40. Wickens K, Crane J, Kemp T, Lewis S, D'Souza W, Sawyer G, Stone L, Tohill S, Kennedy J, Slater T, Rains N, Pearce N. A case-control study of risk factors for asthma in New Zealand children. *Aust N Z J Public Health* 2001; 25: 44-49.
41. Harding SM, Richter JE. The role of gastroesophageal reflux in chronic cough and asthma. *Chest* 1997; 111: 1389-1402.
42. Sheik S, Stephen T, Howell L. Gastroesophageal reflux in infants with wheezing. *Pediatr Pulmonol* 1999; 28: 181-186.
43. Hamamoto J, Kohrogi H, Kawano O, Iwagoe H, Fukii K, Hirata N, et al. Esophageal stimulation by hydrochloric acid causes neurogenic inflammation in the airways of guinea pigs. *J Appl Physiol* 1997; 82: 738-745.
44. Harding SM. Gastroesophageal reflux and asthma: Insight into the association. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 251-259.
45. Vijayaratnam V, Lin CH, Simpson P. Lack of significant proximal esophageal acid reflux in infants presenting with respiratory symptoms. *Pediatr Pulmonol* 1999; 27: 231-235.
46. Schindlbeck NE, Heinrich C, Huber RM, Müller-Lissner SA. Effects of albuterol (salbutamol) on esophageal motility and gastroesophageal reflux in healthy volunteers. *JAMA* 1988; 260: 3156-3158.
47. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ, and the Group Health Medical Associates. Asthma and wheezing in the first six year of life. *N Engl J Med* 1995; 332: 133-138.
48. Martinez FD, Morgan WJ, Wright AL, Holberg CJ, Taussig LM, and the Group Health Medical Associates' Personnel. Diminished lung function as a predisposing factor for wheezing respiratory illness in infants. *N Engl J Med* 1988; 319: 1112-1117.
49. Martinez MD, Stern DA, Wright AL, Taussig LM, Halonen M. Differential immune responses to acute lower respiratory illness in early life and subsequent development of persistent wheezing and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102: 915-20.
50. Martinez FD. Viral Infections and the development of asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 1644-1648.

Dirección para correspondencia:
Dra. Arsheli Rojas Garrido
Gral M. Echegaray No. 103,
Col. Las Campanas,
Querétaro, Qro. C.P. 76010.
E-mail: arsheli@hotmail.com.