

# ***Enfermedades alérgicas en pediatría***

## **Alejandro Lozano**

Profesor Adjunto. Cátedra de Inmunología.  
Jefe de Servicio de Alergia e Inmunología. Clínica Universitaria Reina Fabiola.  
Facultad de Medicina. Universidad Católica de Córdoba.

## **Ricardo J. Saranz**

Profesor Autorizado de Inmunología. Profesor Adjunto de Medicina.  
Facultad de Medicina. Universidad Católica de Córdoba.

## **Juan Sebastián Croce**

Docente Cátedra de Inmunología. Facultad de Medicina.  
Universidad Católica de Córdoba.

## **Víctor Hugo Croce**

Profesor Titular. Cátedra de Inmunología.  
Director de la Carrera de Especialista en Alergia e Inmunología.  
Director de la Carrera de Doctorado en Medicina. Facultad de Medicina.  
Universidad Católica de Córdoba.

## **Indice**

---

### ***I. Introducción***

Prof. Dr. Víctor H. Croce

### ***II. Mecanismos inmunológicos de las enfermedades alérgicas***

Dr. Alejandro Lozano

### ***III. Síndrome eccema / dermatitis atópica: fisiopatogenia y tratamiento actual***

Dr. Juan Sebastián Croce

### ***IV. Rinitis alérgica en niños: conceptos generales y esquema terapéutico***

Dr. Alejandro Lozano

### ***V. Fenotipos clínicos de sibilancias en el niño preescolar y riesgo de asma en la infancia***

Dr. Ricardo J. Saranz

### ***VI. Asma en el niño***

Prof. Dr. Víctor H. Croce

## **I. Introducción**

---

La perspectiva global y el impacto producido por las enfermedades crónicas son habitualmente valoradas en función de su morbilidad, los gastos que generan en la salud pública o la discapacidad que producen. En el caso de las enfermedades alérgicas en general, su elevada prevalencia, la alteración de la calidad de vida de quien las padece y el elevado costo directo e indirecto para su control, son causas suficientes para valorar racionalmente su significado. Hay evidencia suficiente de que, en los últimos 20 años la prevalencia del asma, por ejemplo, se ha incrementado de manera considerable.

Se calcula que las enfermedades alérgicas afectan a más de 700 millones de personas en todo el mundo. Su mortalidad, relativamente baja, conspira en contra de la importancia que requiere su control y de los programas que debieran ponerse en práctica para atenuar su trascendencia médica y socioeconómica.

Existen pocas dudas de que la mayor parte del gasto que generan se origina en un deficitario control de estas afecciones. Estudios epidemiológicos realizados en Europa estiman que, en la actualidad, uno de cada cuatro niños es alérgico.

Las enfermedades alérgicas constituyen un grupo de afecciones de frecuente consulta médica y de gran interés para el médico generalista y el pediatra.

El asma, la rinitis alérgica, la dermatitis atópica, la alergia alimentaria y otras de menor impacto clínico -como la urticaria y la hipersensibilidad a picadura de insectos- representan un importante desafío porque sus manifestaciones agudas suelen ser verdaderas emergencias médicas y porque el control adecuado, como expresión de cronicidad, plantea dificultades importantes.

Distintos programas se han llevado a cabo en el mundo para minimizar el problema, para mejorar el manejo y para educar a los médicos, a los pacientes y a la familia de quienes padecen afecciones crónicas en general, y alérgicas en particular.

## *Enfermedades alérgicas en pediatría*

El estudio ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood) es la principal fuente de información mundial epidemiológica sobre la prevalencia del asma en pediatría. Sus datos son concluyentes: analizados en forma global, aproximadamente uno de cada 10 niños tiene asma. Otras conclusiones del ISAAC llevan a calificar al asma como la epidemia del siglo XXI.

Lo que no puede discutirse es que, según los datos de ISAAC, el asma constituye la enfermedad crónica más frecuente en el niño y el adolescente. Si bien el incremento creciente en la prevalencia del asma infantil parece indiscutible, algunos especialistas sostienen que se trata de una consecuencia vinculada a un mejor criterio en el diagnóstico de la enfermedad que en el pasado.

Dos datos más refuerzan los hallazgos de ISAAC. El asma en el niño es la primera causa de ingreso hospitalario y de ausentismo escolar por enfermedad crónica en pediatría.

La Iniciativa Global para el Asma (GINA) ha sido capaz de proveer instrumentos valiosos para alcanzar y mantener el control del asma en la mayoría de los pacientes. Estos instrumentos están orientados a la educación para el control adecuado de la enfermedad y pueden adaptarse a situaciones particulares y regionales. Recientemente, el programa GINA ha sido actualizado en su versión 2006 (Global Strategy for Asthma Management and Prevention) y resulta interesante destacar "A Pocket Guide for Asthma Management and Prevention in Children" dedicada a médicos y equipo de salud, también actualizada en 2006.

Estas publicaciones están disponibles en <http://www.ginasthma.org>

Recientemente otras iniciativas globales han sido desarrolladas por grupos de profesionales, miembros de sociedades científicas internacionales, para incrementar el esfuerzo por el control de las enfermedades alérgicas. En este sentido, debemos destacar el ARIA (Global Initiative for Allergic Rhinitis and Asthma); el GOLD (Global Initiative Against Obstructive Lung Disease), y el GARD (Global Alliance Against Respiratory Diseases).

Dentro de los objetivos del GARD se destaca la necesidad de implementar programas de prevención y control, coordinando la actividad de instituciones gubernamentales preexistentes con programas de organizaciones no-oficiales para sumar esfuerzos destinados a alcanzar financiamiento, tecnología y recursos humanos que puedan ser aplicados tanto en países con elevado nivel de desarrollo como en aquellos donde ese nivel no ha sido alcanzado todavía. Esto implica reconocer que los programas de prevención y control de las enfermedades crónicas deben ser adaptados a las necesidades regionales, evitando el lugar común de proyectos inalcanzables o imposibles de ser aplicados en la realidad de cada comunidad. Para el GARD esta puede ser una iniciativa útil, destinada a mejorar la situación de millones de personas en el mundo que padecen enfermedades respiratorias crónicas en un entorno de prevalencia creciente. Estas razones han sido comprendidas por la Organización Mundial de la Salud, que ha dado prioridad a esta iniciativa.

Las conclusiones de ISAAC y los objetivos del GARD se asocian indisolublemente. Ha llegado la hora de cambiar la realidad. El desafío del siglo XXI será que los gobernantes, las instituciones de salud y la sociedad, reconozcan que estamos frente a un problema de salud con fuerte connotación social y económica y que solo el esfuerzo conjunto podrá mejorar el control de las enfermedades crónicas, en cuyo contexto están involucradas las afecciones alérgicas y, muy especialmente, el asma.

***Víctor H. Croce***

Profesor Titular. Cátedra de Inmunología. Director Carrera de Doctorado.  
Facultad de Medicina. Universidad Católica de Córdoba.

## Mecanismos inmunológicos de la enfermedad alérgica

Alejandro Lozano

El mecanismo inmunológico de la enfermedad atópica es común a todas las manifestaciones clínicas de la patología alérgica, entre ellas el asma, la rinitis alérgica y la dermatitis atópica (1,2).

La liberación de mediadores químicos (histamina y leucotrienos, entre otros) y de citoquinas, originados en la activación del mastocito, sensibilizado con IgE alérgeno específico, es la responsable de los síntomas del paciente, al interactuar con receptores vasculares y nerviosos (3). (Figura 1)

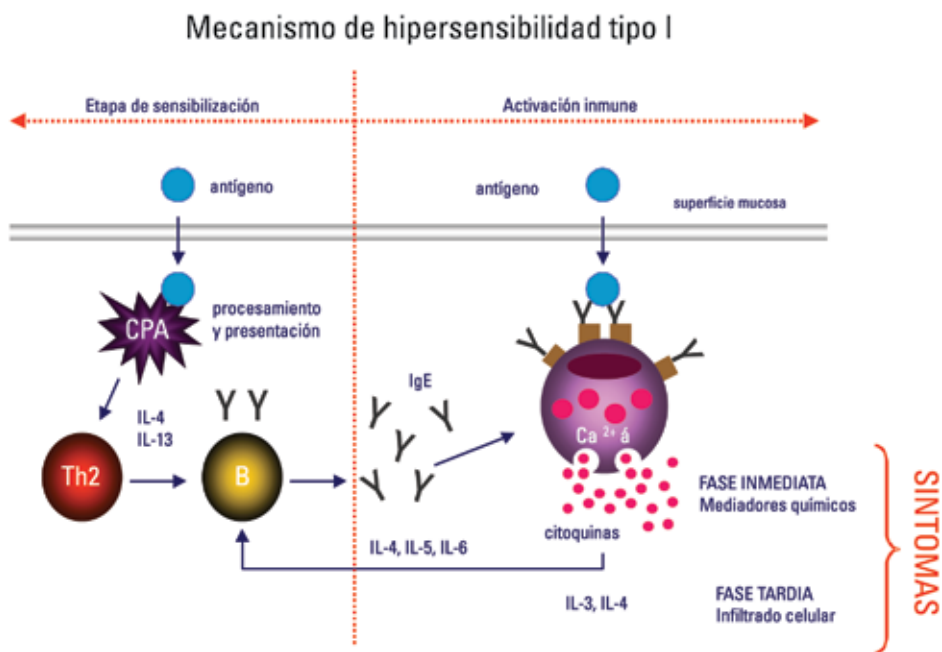


Figura 1

El reconocimiento de estos eventos, denominados la "cascada alérgica" (2) permitirá un manejo más adecuado de la enfermedad atópica. La enfermedad alérgica presenta dos etapas bien diferenciadas (Figura 1): a) la sensibilización, dependiente de la predisposición genética del niño, y b) la presencia de síntomas, al interactuar el huésped con el medio ambiente (4,5).

En la primera etapa debe existir un huésped predispuesto a producir una respuesta inmunológica a los alérgenos, lo que implica polarizar la respuesta inmune activando los linfocitos T colaboradores de tipo 2 (Th2), los cuales inducen la mutación genética en las células B para producir IgE, y ésta es la responsable de sensibilizar a la célula mastocitaria (6).

En la segunda etapa, el contacto de esta célula sensibilizada con el alérgeno produce la activación celular que genera el proceso inflamatorio en dos fases: inmediata (dependiente de mediadores químicos e interleucinas), a los pocos minutos del contacto, y tardía, dependiente del infiltrado celular (eosinófilos, neutrófilos, mastocitos) (7). Esta activación del sistema por interacciones vasculares y sobre receptores neurales genera la sintomatología dependiente del sistema u órgano afectado (8,9).

Por lo tanto, en la microscopía de la mucosa de la vía aérea y en la dermis de los pacientes atópicos, se visualiza un infiltrado de células inflamatorias (mastocitos, basófilos, eosinófilos, neutrófilos, y linfocitos T CD4+) como expresión de la activación del sistema inmune (10,11).

Estas células juegan un rol crítico, dado que son la fuente de mediadores químicos que modulan el proceso inflamatorio y, consecuentemente, la sintomatología. Debido a la importancia en la fisiopatología se describen con más detalle mastocitos y eosinófilos:

1. Mastocitos: existen dos tipos, mucosos y conectivos (12). En la inflamación atópica se demuestra la superficialización de estas células, lo que explica el rol predominante en la fisiopatología de la enfermedad alérgica (13,14). En la superficie del mastocito se produce la interacción entre el alérgeno y la IgE alérgeno-específica, lo que desencadena la liberación de mediadores inflamatorios y quimiotácticos. Estos mediadores son los responsables de los síntomas de la fase inmediata de la reacción alérgica. Dentro de los mediadores liberados por el mastocito se encuentran el PAF, LTB<sub>4</sub>, y citoquinas con propiedades quimiotácticas que atraen al sitio otras células (linfocitos T, eosinófilos y neutrófilos)(15), iniciando así la fase tardía, caracterizada clínicamente por síntomas persistentes y de difícil resolución.

2. Eosinófilos: los gránulos de esta célula contienen una variedad de mediadores pro-inflamatorios, que incluyen: proteína básica mayor (MBP), proteína catiónica eosinofílica, peroxidasa del eosinófilo y neurotoxina derivada del eosinófilo. La MBP produce un daño directo sobre el epitelio respiratorio, razón por la cual la presencia en la vía aérea de eosinófilos representa el principal factor para desarrollar inflamación. Para

## *Enfermedades alérgicas en pediatría*

que el eosinófilo participe de la inflamación alérgica, debe abandonar la circulación, migrar a través del endotelio vascular, atravesar el corion y luego reaccionar en el epitelio respiratorio. En esta actividad celular parecen jugar un rol fundamental la IL-5 y las moléculas de adhesión selectivas (VCAM-1) (16).

Por otro lado, se señala los mediadores químicos y su rol en la sintomatología:

a. Histamina: es el principal mediador en la fase inmediata de la reacción alérgica posterior al desafío antigénico. Ella es almacenada en los gránulos del basófilo y del mastocito. La histamina genera sintomatología al interactuar sobre los receptores H1 de células epiteliales y endoteliales (17).

b. Leucotrienos: son formados de novo desde el ácido araquidónico por la vía de la lipoxigenasa, liberados principalmente por el mastocito en la fase temprana y por eosinófilos y neutrófilos en la fase tardía. Los leucotrienos producen la persistencia sintomatológica (18).

c. Prostaglandinas: son también productos del ácido araquidónico, liberándose al mismo tiempo que los leucotrienos. Las prostaglandinas tienen especial importancia en la fisiopatología debido a que incrementan la permeabilidad vascular y producen vasodilatación, favoreciendo la formación del edema en el tejido epitelial y conectivo (18).

d. Factor activador de plaquetas: es liberado durante ambas fases, temprana y tardía; su rol en las reacciones alérgicas no está bien determinado. Incrementa la permeabilidad vascular y tiene propiedades quimiotácticas para neutrófilos y eosinófilos (19).

e. Kininas: son potentes péptidos vasoactivos, son formadas durante la fase temprana. Al igual que el PAF, contribuye al bloqueo nasal por vasodilatación y aumento de la permeabilidad vascular (19).

f. Proteínas derivadas de los gránulos del eosinófilo: estas proteínas se encuentran en la fase tardía de la reacción alérgica. Sus efectos son: aumento de la expresión de las moléculas de adhesión y citotoxicidad. Este incremento en las moléculas de adhesión es lo que contribuye al infiltrado celular y al desarrollo de la inflamación alérgica crónica (20).



g. Citoquinas: son liberadas por los linfocitos T durante la reacción de fase tardía y por el mastocito; son importantes para mantener la inflamación crónica. La red de citoquinas es compleja y comprende muchas proteínas que actúan como factores solubles entre las células de diferentes sistemas (21). Las citoquinas íntimamente relacionadas a la respuesta alérgica son la interleucina 4 y 13, que se encuentran implicadas en el estímulo del linfocito B para lograr el rearrreglo genético que permita la producción de IgE (22); y la interleucina 5, vinculada a la producción de eosinófilos por parte de la médula ósea y a la inhibición de la apoptosis de esta célula (23).

Estos eventos son críticos en la fisiopatogenia de la inflamación crónica de las enfermedades atópicas.

El reconocimiento de estos mecanismos celulares y moleculares favorece la comprensión de la enfermedad alérgica y permite un diagnóstico más certero y un tratamiento más adecuado a la etiopatogenia.

## **Referencias**

1. Busse WW. Mechanisms and advances in allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:S593-8.
2. Bousquet J, Vignola AM, Demoly P. Links between rhinitis and asthma. *Allergy* 2003; 58: 691-706.
3. Marone G, Genovesse A, Granata F, Forte V, Detoraki A, de Paulis A, Triggiani M. Pharmacological modulation of human mast cell and basophils. *Clin Exp Allergy* 2002; 32: 1682-1689.
4. Wahn U, von Mutius E. Childhood risk factors for atopy and the importance of early intervention. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:567-74.
5. Liu AH. Endotoxin exposure in allergy and asthma: Reconciling a paradox *J Allergy Clin Immunol* 2002;109(3):379-392.
6. Chinen J, Shearer WT. Basic and clinical immunology. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:411-418.
7. Busse WW, Lemanske RF. Asthma. *N England J Med* 2001; 344 (5): 350-362.
8. Togías A. Mechanisms of nose-lung interaction. *Allergy* 1999;54(s57):95-105.
9. Grossman J. One airway, one disease. *Chest* 1997;111:S11-16.
10. Togías AG. Systemic immunologic and Inflammatory Aspect of Allergic Rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106: s247-250.

## *Enfermedades alérgicas en pediatría*

11. Denburg JA, Sehmi R, Saito H, Pil Seob J, Inman MD, O'Byrne PM. Systemic aspects of allergic disease: bone marrow responses. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106: s242-246.
12. Casolaro V et al. Human basophil/mastcell releasability. Functional comparisons of cells obtained from peripheral blood, lung parenchyma and bronchoalviolar lavage in asthmatics. *Am Rev Respir Dis* 1989;139:1375-82.
13. Okuda M. The Pathophysiology of allergic rhinitis. *ACI news* 1989; 6:162-176.
14. Croce VH. Rinosinusopatía alérgica en el niño. Tesis Doctoral. Facultad de Medicina. Universidad Católica de Córdoba. 1988.
15. Lozano A. Aportes a la fisiopatogenia de la rinitis alérgica. Tesis Doctoral. Facultad de Medicina. Universidad Católica de Córdoba. 2002.
16. Braunstahl GJ, Fokkens W. Nasal involvement in allergic asthma. *Allergy* 2003; 58:1235-1243.
17. Simons FE. Advances in H1-Antihistamines. *N Engl J Med* 2004; 351: 2203-2217.
18. Gulliksson M, Palmberg L, Nilsson G, Ahlstedt S, Kulmin M. Release prostaglandin D2 and leukotriene C4 in response hyperosmolar stimulation of mast cell. *Allergy* 2006;6661:1473-1479.
19. Lie WJ, Homburg CHE, Kuijpers TW, Knol EF, Mul FPJ, Roos D, Tool ATJ. Regulation and kinetics of platelet-activating factor and leukotriene C4 synthesis by activated human basophils *Clin Exp Allergy* 2003; 33: 1125-1134.
20. Hakansson X. Regulation of the release eosinophil cationic protien by esonophil adhesion. *Clin Exp Allergy*. 2000;30:794-806.
21. Contreras JP, Ly NP, Gold DR, He H, Wand M, Weiss ST, Perkins DL, Platts-Mills TAE, Finn PW. Allergen-induced cytokine production, atopic disease, IgE, and wheeze in children. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: 1072-1077.
22. Perkins C, Wills-Karp M, Finkelman FD. IL-4 induces IL-13-independent allergic airway inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118: 410-419.
23. Eum SY, Maghni K, Hamid Q, Eidelman DH, Campbell H, Isogai S, Martin AG Inhibition of allergic airways inflammation and airway hyperresponsiveness in mice by dexamethasone: Role of eosinophils, IL-5, eotaxin, and IL-13. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 1049-1061.

## Síndrome eccema / dermatitis atópica: fisiopatogenia y tratamiento actual

---

Juan Sebastián Croce

### Introducción - Generalidades

La dermatitis atópica (DA) es una enfermedad inflamatoria, crónica y pruriginosa de la piel que afecta a un gran número de adultos y niños, siendo la prevalencia en este último grupo etario entre 1 y 20%. En el 45% de ellos, la enfermedad ocurre tan temprano como en los primeros seis meses de vida, en el 60% en el primer año de vida, y antes de los 5 años en por lo menos el 85%. Su prevalencia se ha duplicado en las últimas dos décadas, siendo ésta del 5% en la población general y del 10-15% en la población pediátrica. El 10-20% de estos niños con DA podrán padecer en los años subsiguientes otras patologías atópicas, tales como rinitis alérgica y/o asma (1,2,3). Se considera a DA como una enfermedad de etiología multifactorial, resultado de interacciones genéticas (fisiológicas, inmunológicas y psicológicas) y ambientales (dietéticas, farmacológicas, meteorológicas, alérgicas, contaminantes) (2).

Clínicamente, la enfermedad varía con la edad, provocando lesiones papulovesiculares y exudativas, especialmente en mejillas, muñecas, superficies extensoras, cuero cabelludo y región retroauricular en menores de dos años (Fig. 1). En niños mayores se ven lesiones maculopapulares, escoriadas, secas, con signos de cronicidad como hiperpigmentación y liquenificación, especialmente en superficies flexoras en miembros superiores e inferiores, cuello y muñecas (Fig. 2). En adolescentes y adultos las lesiones tienden a ser papulares, eritematosas, liquenificadas y xeróticas, afectando principalmente párpados, región perioral, cuello, pliegues y manos (4).



Fig. 1. Lesión característica de DA en lactante.



Fig. 2. Lesión característica de DA en infancia.

## Enfermedades alérgicas en pediatría

El diagnóstico, primordialmente clínico, se realiza reuniendo por lo menos tres criterios mayores y tres criterios menores, según la clasificación de Hanifin y Rajka (5,6), a saber:

### *Criterios clínicos mayores:*

1. Prurito (condición indispensable para el diagnóstico).
2. Atopía.
3. Evolución clínica con exacerbaciones y remisiones.
4. Morfología y distribución típica.

### *- Criterios clínicos menores:*

Inicio temprano de la enfermedad (algunos desde los 2 ó 3 meses de vida), eritema o palidez facial, oscurecimiento periorbitario, pliegues infraorbitarios de Dennie-Morgan, acentuación perifolicular, queratosis pilar, hiperlinealidad palmar, pitiriasis alba, prurito con la sudoración, queilitis, intolerancia a los solventes y a la lana, dermatografismo blanco, xerosis, ictiosis, influencia de factores emocionales y/o ambientales en su evolución, tendencia a infecciones, dermatitis inespecífica mano-pie, eczema del pezón, conjuntivitis recurrente, catarata subcapsular anterior, queratocono, IgE elevada, pruebas cutáneas positivas.

### **Fisiopatogenia de la dermatitis atópica**

La DA constituye un ejemplo clásico de enfermedad por hipersensibilidad inmediata o tipo I, caracterizada por la aparición de la reacción inmediatamente después del contacto con el alérgeno, siendo sus lesiones consecuencia de la expresión local de citoquinas y quimioquinas proinflamatorias.

Son numerosas las observaciones de laboratorio que sugieren una anomalía inmunorregulatoria subyacente en la DA (7, 8), entre las cuales podemos citar:

- Aumento en la producción de IgE.
- Reacción inmediata en pruebas cutáneas a múltiples alérgenos.
- Aumento de la liberación espontánea de histamina de los basófilos.
- Disminución en número y función de linfocitos CD8 citotóxico/supresor.
- Aumento de expresión de CD23 en células mononucleares.
- Activación crónica de macrófagos con aumento de la secreción de GM-CSF, PGE<sub>2</sub> e IL-10.
- Aumento de células Th2 y Th2-like secretoras de IL-4 e IL-5.
- Disminución de células Th1 y Th1-like secretoras de IFN $\gamma$ .
- Aumento de la proteína básica mayor del eosinófilo.

Debido al papel de la IL-4 y a su importante función en la inducción de síntesis de IgE, así como en la expresión de CD23 en células B y en monocitos, las observaciones sugieren que la DA está asociada a un aumento de IL-4 in vivo. En tal sentido, se ha podido observar que linfocitos de pacientes con dermatitis atópica secretan cantidades aumentadas de IL-4, y que expresan niveles anormalmente altos de receptores para IL-4 (9,10).

Importantes estudios realizados en clones de células T (11), han mostrado que la activación de dos tipos de subpoblaciones linfocitarias y su interacción, tienen una importante participación en la fisiopatogenia de las afecciones atópicas en general y de la DA en particular. Estas dos subpoblaciones de células T-CD4, Th o T-“helper” han sido descritas sobre la base del perfil de citoquinas que producen: las células Th-1 son secretoras de IL-2 e IFN-gamma, pero no de IL-4 ni IL-5. Como contrapartida, las células Th-2 producen IL-4 e IL-5 pero no IFN-gamma. Sin embargo ambas subpoblaciones pueden producir IL-3 y GM-CSF (factor estimulador de colonias monocitos-macrófagos).

Las células Th2, mediante la secreción de IL-4, son capaces de inducir el “switch” de isotipo-específico para la producción de IgE por parte de las células B, y además, promueve la expresión de una molécula de adhesión (VCAM-1) fuertemente vinculada a la migración de células mononucleares y eosinófilos a las lesiones inflamatorias, ejerciendo de esta manera un rol fundamental en la fisiopatogenia de DA (12).

La IL-5, por su parte, es una citoquina capaz de favorecer la adhesión vascular-endothelial, la diferenciación y la supervivencia de los eosinófilos, así como de incrementar la liberación de histamina desde los basófilos. En contraste con todo lo expresado, el IFN-gamma inhibe la síntesis de IgE y la proliferación de linfocitos Th-2 (13).

La disminución de la producción de IFN-gamma, simultáneamente con la incrementada producción de IL-4 e IL-5, juega un rol trascendente en la patogénesis de la dermatitis atópica.

## Enfermedades alérgicas en pediatría

Por otra parte, se ha observado que los monocitos de pacientes con DA tienen una incrementada actividad de su c-AMP/fosfodiesterasa y pueden secretar niveles elevados de IL-10 y prostaglandina E2 (PGE<sub>2</sub>). Ambos, IL-10 y PGE<sub>2</sub> son inhibidores de la producción de IFN-gamma en cultivos de células mononucleares de sangre periférica (PBMCs) de pacientes con DA (14). Además, se ha visto que la IL-10 es capaz de inhibir la inmunidad mediada por células frente a bacterias patógenas, incrementando la susceptibilidad frente a las infecciones cutáneas, frecuente complicación de la DA (15).

El aumento en el número de colonias de *S. aureus* se observa en el 90% de los pacientes, sobre todo en aquellos con DA severa / recalcitrante. Esta bacteria es capaz de liberar exotoxinas como el ácido teicoico, peptidoglicano y proteína A, así como un superantígeno que estimula el HLA tipo II y los receptores de células T.

Las toxinas del *S. aureus* pueden liberar histamina de los basófilos, contribuyendo al empeoramiento y preservación del cuadro clínico. Los superantígenos secretados a la superficie cutánea penetran en la piel inflamada y estimulan a los macrófagos epidérmicos y a las células de Langerhans para producir IL-1, factor de TNF e IL-2 (16).

Se han detectado anticuerpos del tipo IgE versus *P. ovale* en entre un 15 y un 65% de los casos (especialmente en adultos, excepcionalmente en niños); este organismo se encuentra normalmente en áreas seboreicas tales como piel, cuero cabelludo, cara y tronco, el aumento de su colonización se asocia con dermatitis seboreica y atópica (16,17).

Las células de Langerhans de la epidermis normal tienen morfología dendrítica y son altamente especializadas, como células presentadoras de antígeno e inductoras de respuesta inmune mediada por linfocitos T-CD4 o Th. En la piel de pacientes con DA crónica expresan marcadores de superficie como CD1b, CD36 y HLA-DR, que no pueden ser observados en piel normal (18).

Las células de Langerhans parecen tener una deficiente capacidad funcional para estimular linfocitos T en los pacientes con DA crónica y muestran una singular afinidad para unirse a moléculas de IgE. Esta unión se produce por la presencia de receptores de membrana de alta y baja afinidad; en cambio en macrófagos, esta misma unión se da solo por receptores de baja afinidad para IgE cuando son inducidos por IL-4. Todos estos fenómenos observados en la piel de la DA han sido observados como resultado de la activación inducida por alérgenos, y por ende, son IgE-dependientes (19,20).

Las IL-4 y 13 promueven el switch de isotipo de cadena pesada de IgE hacia otra inmunoglobulina; además, éstas estimulan el RANTES, la eotaxina y la expresión de la proteína del MCP-1 (proteína quimiotáctica del monocito), mientras IL-13 promueve una disminución de la respuesta Th1. Esto parecería contribuir a la infiltración local de eosinófilos y podría explicar por qué los eosinófilos aparecen sólo en la dermis (21).

Otro mecanismo activador de inflamación parece ser la presencia de autoanticuerpos para IgE. La activación de células de Langerhans y macrófagos por alérgenos y autoanticuerpos-IgE parece ser un mecanismo que contribuye a la severa inflamación cutánea en algunas formas clínicas de DA (22). Parece haber demasiadas evidencias sobre la importancia que tienen las células de Langerhans portadoras de IgE de superficie en la presentación de alérgenos a las células Th2, no así las células de Langerhans desprovistas de IgE. Este fenómeno ha sido probado con ácaros dermatofagoides del polvo doméstico (23).

Recientes observaciones aportan datos sobre la participación del queratinocito como células productoras de citoquinas que incluyen la IL-1, IL-6, IL-8, GM-CSF y TNF-alfa ante diversos estímulos, especialmente el trauma cutáneo que significa el rascado intenso de la DA (24).

Pareciera, a la luz de últimos estudios, que E-selectina soluble sería un buen marcador de la severidad de la enfermedad y de la actividad de la misma (25).

Muchas líneas de investigación sugieren que las células T vírgenes, alérgeno específicas en pacientes con DA están preferentemente inducidas a diferenciarse a células T CLA- positivas (cutaneous lymphocytes antigen), que producen citoquinas tipo 2 y migran a la piel luego de encontrarse con el antígeno en el ganglio linfático de la piel. Las células CLA+ son linfocitos CD4 de memoria (CD45 Ro+) específicas para tales alérgenos que se encuentran en sangre de pacientes con DA, pero no en sujetos normales (26).

También se ha sugerido que la hipersensibilidad a *Dermatophagoides pteronyssinus* podría ser clínicamente relevante, aproximadamente en un tercio de la población de adultos con DA, estudiada por Shah y col. Esto también señala la importancia de identificar a los pacientes que podrían responder a las medidas de evitación de los ácaros del polvo doméstico (27).

## ***Enfermedades alérgicas en pediatría***

La DA es, en definitiva, el resultado de un complejo mecanismo fisiopatogénico como consecuencia de la combinación de factores específicos e inespecíficos que se suman para desencadenar o mantener la inflamación.

### ***Tratamiento de la dermatitis atópica.***

El tratamiento de la dermatitis atópica aguda y/o crónica involucra:

- Cuidados básicos de la piel
- Medicación
- Control de alérgenos.

#### **• Cuidados básicos de la piel.**

Hidratación. Es esencial para combatir la xerosis característica de la piel del paciente con DA. Los baños deben ser cortos, empleando jabones neutros, evitando el agua extremadamente caliente, y se deben aplicar cremas humectantes regularmente para incrementar el contenido de agua de la piel, muy especialmente en etapas asintomáticas.

#### **• Medicación.**

##### a. Antimicrobianos.

Están indicados para el tratamiento de la infección estafilocócica secundaria; las cefalosporinas de primera o segunda generación o penicilinas semisintéticas suelen ser efectivas en ciclos de siete a diez días. Lamentablemente, la recolonización suele ocurrir rápidamente (28).

##### b. Corticoides tópicos.

Tienen efecto vasoconstrictor, antipruriginoso y antiinflamatorio. Existen de potencias baja, media y alta, y en distintas presentaciones, tales como crema, ungüento, loción y spray, estas últimas útiles para la aplicación en zonas pilosas. Idealmente deben ser aplicados no más de dos veces al día. En general, suelen no precisarse por ciclos mayores a los siete a diez días, debiéndose evitar, de ser posible, su aplicación en cara, cuello y axila.

##### c. Corticoides sistémicos.

Suelen no ser eficaces en el tratamiento de DA, tanto en la fase aguda como en la crónica, por lo que su uso no se recomienda en la mayoría de los pacientes (29).



d. Antihistamínicos.

Su utilidad radica principalmente en su efecto antipruriginoso y sedante, y deben ser administrados asociados a corticoides tópicos, en la fase aguda de la enfermedad, aunque algunas publicaciones recientes cuestionen su beneficio real (30).

e. Inmunomoduladores macrolactámicos.

Son potentes inmunosupresores, cuyo efecto básico es la supresión de la producción de citoquinas tales como IL-2, IL-4, IL-5, IL-13 e IFN- $\gamma$ , además de inhibir la degranulación mastocitaria, suprimir la activación de células T y disminuir la expresión de receptores de alta afinidad para IgE (FC $\epsilon$ RI) sobre las células de Langerhans. Son ejemplos de este grupo de drogas tacrolimus o FK 506 (de uso tópico), azatioprina (de uso sistémico, especialmente en DA recalcitrante) y ciclosporina A. (31).

• **Control de alergenicos.**

Numerosos agentes, específicos y/o inespecíficos, son capaces de desencadenar y/o exacerbar la DA. De manera sintética, las medidas de control ambiental e higiénico pueden expresarse en los siguientes ítems:

- Debe aconsejarse el uso de ropa de algodón, evitando la lycra y el nylon.
- La temperatura ideal para la piel del paciente con DA oscila entre los 22°C y 24°C, con una humedad ambiente entre 45 y 55%.
- Las situaciones que emocionalmente afecten al paciente pueden exacerbar su patología, motivo por el cual, y en lo posible, éste debería aprender a controlar y/o evitar dichas circunstancias.
- Los aeroalergenicos como los ácaros del polvo doméstico pueden exacerbar la DA, por lo que se recomienda el control del medio ambiente.
- El rol de los alergenicos de alimentos es controvertido, por lo que deben evitarse las dietas restrictivas estrictas, salvo las raras excepciones en las que se compruebe una relación directa del brote atópico con la ingestión de un alimento en particular. Los alimentos involucrados más comunes son el huevo, la leche de vaca y de soja, el trigo, el maní y el pescado (32).
- Las infecciones bacterianas secundarias se asocian frecuentemente con rebotes de DA, por lo que deben tratarse con los antimicrobianos ya mencionados, y evitarse controlando el prurito.

### Referencias

1. Wüthrich B. Clinical aspects, epidemiology and prognosis of atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999; 83:464-470.
2. Morfin MBM. Dermatitis atópica, fisiopatogenia, cuadro clínico y diagnóstico. *Rev. Alergia, Asma e Inmunología Pediátricas*. 2001;10:12-14.
3. Illi S, von Mutius E, Lau S et al. The natural course of atopic dermatitis from birth to age 7 years and the association with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:925-31.
4. Akdis CA, Akdis M, Bieber T, Bindslev-Jensen C et al. Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergology and Clinical Immunology / American Academy of Allergy, Asthma and Immunology / PRACTALL Consensus Report. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:152-69.
5. Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Dermatol Venereol* 1980;92(suppl 1);44-7.
6. Hanifin JM. Atopic dermatitis. In: Middleton E Jr, Reedce Ellis EF, Adkinson NF, Jr, editors. *Allergy: principles and practice*. 4a. Ed. St Louis Mosby, 1993:1581-1604.
7. Buckley RH, Fiscus SA. Serum IgD and IgE concentrations in immunodeficiency diseases. *J Clin Invest* 1975;55:157-165.
8. Leung DYM. Atopic dermatitis: The skin as window into the pathogenesis of chronic allergic disease. *J Allergy Clin Immunol*. 1995;96: 302-318.
9. Ong PY, Leung DY. Immune dysregulation in atopic dermatitis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2006;6:384-9.
10. Hamid Q, Boguniewicz M, Howell MD et al. Differential in situ cytokine gene expression in acute versus chronic dermatitis. *J Clin Invest* 2004;113:651-7.
11. Mosmann TR, Cherwinski H, Bond MW, Giedlin MH, Coffman R. Two types of murine helper T cells clones. I. Definition according to profiles of lymphokine activities and secretory proteins. *J Immunol* 1986;136:2348-2357.

12. Chan LS, Robinson N, Xu L. Expression of interleukin-4 in the epidermis of transgenic mice results in a pruritic inflammatory skin disease: an experimental animal model to study atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2001; 117:977-83.
13. Akdis M, Trautman A, Klunker S, Daigle I et al. T helper (Th) 2 predominance in atopic diseases is due to preferential apoptosis of circulating memory/effector Th1 cells. *FASEB J* 2003;17:1026-35.
14. Ohman JD, Hanifin JM, Nickoloff BJ, et al. Overexpression IL-10 in atopic dermatitis: contrasting cytokine patterns with delayed-type hypersensitivity reactions. *J Immunol* 1990;144:570-573.
15. Sieling PA, Abrams JS, Yamamura M, et al. Immunosuppressive roles for interleukin-10 and interleukin-4 in human infection: in vitro modulation of T cells responses in leprosy. *J Immunol* 1993;150:5501-5510.
16. Novak N, Allam JP, Bieber T. Allergic hyperreactivity to microbial components: a trigger factor of "intrinsic" atopic dermatitis patients. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:215-6.
17. Scheynius A, Johansson C, Buentke E et al. Atopic eczema / dermatitis syndrome and Malassezia. *Int Arch Allergy and Immunol* 2003;127:161-9.
18. Novak N, Bieber T. Allergic and nonallergic forms of atopic diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:252-62.
19. Novak N, Valenta R, Bohle B et al. Fcεpsilon RI engagement of Langerhans cell-like dendritic cells and inflammatory dendritic epidermal cell-like dendritic cells induces chemotactic signals and different T-cell phenotypes in Vitro. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:949-57.
20. Wollenberg A, Wagner M, Gunther S et al. Plasmacytoid dendritic cells: a new cutaneous cell subset with distinct role in inflammatory skin diseases. *J Invest Dermatol* 2002;119:1096-102.
21. Hamid Q, Boguniewicz M, Howell MD et al. New insights into atopic dermatitis. *J Clin Invest* 1994;94:870:6.

## *Enfermedades alérgicas en pediatría*

22. Quinti I, Brozek C, Geha RS, Leung DYM. Circulating IgG antibodies to IgE in atopic syndromes. *J Allergy Clin Immunol* 1986;77:586-594.
23. Mudde GC, Van Reijssen FC, Boland GJ, DeGast GC, Buijnzeel PLB, Buijnzeel-Koomen CAFM. Allergen presentation by epidermal Langerhans cells from patients with atopic dermatitis is mediated by IgE. *Immunology* 1990;69:335-341.
24. Giustizieri ML, Mascia F, Frezzolini A et al. Keratynocytes from patients with atopic dermatitis and psoriasis show a distinct chemokine production profile in response to T cell-derived cytokines. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:871-7.
25. Wolkerstorfer A, Savelkoul HF, de Waard van der Spek FB et al. Soluble E-selectin and soluble ICAM-1 levels as markers of the activity of atopic dermatitis in children. *Pediatr Allergy Clin Immunol* 2003;14(4):302-6.
26. Epstein FH, Robert C, Kupper TS. Inflammatory skin diseases, T cells, and immune surveillance. *N Engl J Med* 1999; 24: 1817-28.
27. Shah D, Hales J, Cooper D, Camp R. Recognition of pathogenically relevant house dust mite hypersensitivity in adults with atopic dermatitis: A new approach? *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 1012-8.
28. Hoeger PH. Antimicrobial susceptibility of skin-colonizing *S. aureus* in atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Clin Immunol* 2004;15:474-7.
29. Aylett SE, Atherton DJ, Preece MA. The treatment of difficult atopic dermatitis in childhood with oral beclomethasone dipropionate. *Acta Derm Venereol Suppl* 1992;176:123-5.
30. Diepgen TL. Early Treatment of the Atopic Child Study Group. Long-term treatment with cetirizine of infants with atopic dermatitis: a multi-country, double-blind, randomized, placebo-controlled trial (the ETAC trial) over 18 months. *Pediatr Allergy Immunol* 2002;13:278-86.
31. Paller Amy S., MD. Use of nosteroidal topical immunomodulators for the treatment of atopic dermatitis in the pediatric population. *Medical Progress. The Journal of Pediatrics* 2001; 138(2):163-168.
32. Picote Z et al. Consenso Nacional de DA en la Infancia. *Archivos Argentinos de Pediatría* 1999;97(4);285-288.

## Rinitis alérgica en niños: conceptos generales y esquema terapéutico

---

Alejandro Lozano

### Introducción

La rinitis alérgica es un problema global de salud pública. Su elevada prevalencia (1,2), la existencia de enfermedades comórbidas (3), la afectación de la calidad de vida del paciente (4) y los elevados gastos sanitarios que ocasiona (5), son razones suficientes para considerarla como una de las enfermedades de más alto impacto sanitario. No obstante, a menudo es una enfermedad soslayada y por consiguiente subdiagnosticada y subtratada, a pesar de que se encuentra entre las principales enfermedades crónicas de la infancia (6).

Aproximadamente el 21 % de los niños y el 33 % de los adolescentes de nuestro país manifiestan síntomas de rinitis y su prevalencia parece incrementarse (1,2).

Aunque la rinitis alérgica usualmente no es una enfermedad severa que comprometa la vida de quienes la padecen, puede comprometer la calidad de vida afectando el desempeño escolar, la productividad laboral y la vida social por alteración de los patrones del sueño, fatiga y disminución de la capacidad de concentración mental (4).

### Definición

La rinitis alérgica se define clásicamente como un proceso inflamatorio de la mucosa nasal, caracterizado clínicamente por períodos de obstrucción, hipersecreción, prurito y estornudos (7). (Tabla 1). Este proceso inflamatorio, cuando es mediado por un mecanismo de hipersensibilidad tipo I (IgE dependiente), es considerado de etiología atópica (8)(9).

Tabla 1. Síntomas cardinales de la rinitis alérgica

Prurito nasal
Estornudos en salva
Rinorrea serosa
Obstrucción nasal

## Enfermedades alérgicas en pediatría

La rinitis alérgica está frecuentemente asociada con otras patologías, entre ellas asma (10,11), tos (12), sinusitis (12), otitis media con efusión (13), infección respiratoria recidivante (14) y síndrome de fatiga crónica (15).

### Clasificación

La OMS recomienda utilizar la clasificación establecida por el programa ARIA (Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma) (16) (Tabla 2), que de acuerdo a la duración de los síntomas se clasifica en intermitente (menos de cuatro días a la semana y menos de cuatro semanas al año) o persistente (más de cuatro días a la semana y más de cuatro semanas al año). La severidad se establece teniendo en cuenta el compromiso clínico del paciente, pudiendo ser: leve (sueño normal, sin impedimento de la actividad diaria: deporte, tiempo libre, escolaridad, trabajo, y sin asociación mórbida) o moderada/severa, cuando se encuentra afectado cualquier aspecto de los mencionados anteriormente. Esta clasificación debe considerarse en pacientes sin tratamiento.

Tabla 2. Rinitis alérgica: clasificación

Síntomas (duración y gravedad) - Calidad de vida

Intermitente	Persistente
< 4 días a la semana ó < 4 semanas	> 4 días a la semana y > 4 semanas
Leve	Moderada / Grave (uno o más puntos)
Sueño normal Sin impedimento de las actividades diarias, deporte, tiempo libre Escolaridad y trabajos normales Sin síntomas problemáticos	Sueño anormal Impedimento de las actividades diarias, deporte, tiempo libre Escolaridad y trabajos alterados Síntomas problemáticos

EN PACIENTES NO TRATADOS. Bousquet J. Allergie, Rhinitis and Its Impact on Asthma (ARIA). J Allergic Clin. Immunol 2001;108:s147-336.

### **Rinitis alérgica y patologías asociadas:**

La rinitis alérgica, como se ha señalado, presenta una elevada comorbilidad; a continuación se describen las asociaciones más frecuentes:

- Sinusitis (12): el complejo osteomeatal es la vía de drenaje en el meato medio de los senos maxilares, etmoidales anteriores y frontales, lo que desde la perspectiva anatómica establece una íntima correlación entre la rinitis y la sinusitis al punto de denominar los procesos inflamatorios de la vía aérea superior como rinosinusitis (17,18,19). Algunos estudios sugieren que la sinusitis es la complicación más común de la rinitis alérgica, que entre el 25 al 40% de los pacientes con rinitis padecen sinusitis y que el 80% de la sinusitis crónicas bilaterales padecen enfermedad alérgica (3). La respuesta alérgica genera inflamación y edema de la mucosa, lo que actúa como precursor de la rinosinusitis tanto aguda como crónica.
- Otitis media serosa (13). La otitis media es una enfermedad inflamatoria de la mucosa del oído medio. La etiología y la patogénesis de esta enfermedad son multifactoriales; entre ellos disfunción de la trompa de Eustaquio, infección viral y bacteriana e inflamación inducida por alérgenos (16). La prevalencia de la otitis media con efusión en niños con rinitis alérgica es del 21 % y en las otitis medias con efusión se demuestra el factor alérgico en un 50% (20,21). Es una patología frecuente en niños con escasa sintomatología, que lleva a una progresiva hipoacusia con disminución del rendimiento general del paciente.
- Relación entre rinitis y asma. La rinitis alérgica y el asma son enfermedades comórbidas con características similares. Su interrelación está sostenida por evidencias epidemiológicas, anatomofisiológicas, inmunopatológicas, clínicas y terapéuticas (11,22,23). La rinitis alérgica y el asma no parecen ser entonces enfermedades confinadas al órgano correspondiente, sino un desorden común de todo el tracto respiratorio con manifestaciones clínicas diferentes (24). Así la iniciativa ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma) (16) establece la primera guía basada en evidencias científicas incontrastables que remarca el impacto de la rinitis sobre el asma, lo que tiene directas implicancias terapéuticas. El 80% de los individuos con asma padecen rinitis alérgica y el 30% de los riniticos padecen asma (3). Asimismo, la existencia de rinitis incrementa la posibilidad de tener asma asociada entre 2 y 10 veces, comparado con la población que no manifiesta síntomas nasales (10,25). La rinitis se comporta como un factor de riesgo para el asma. La rinitis alérgica manifiesta en el primer año de vida es una expresión temprana de atopia y un factor de riesgo para el posterior desarrollo de asma (26,27). La severidad de la rinitis se ha correlacionado

## Enfermedades alérgicas en pediatría

directamente con la severidad del asma y viceversa (24,28). Pacientes con asma y rinitis asociadas tuvieron mayor número de consultas ambulatorias, hospitalizaciones y consumo de medicación antiasmática que aquellos que padecían asma sin rinitis (29,30). El tratamiento de la rinitis produce simultáneamente un efecto favorable sobre los síntomas de asma concurrentes y mejoría en la función pulmonar e hiperreactividad bronquial (31). Las evidencias sugieren que rinosinusitis y asma son diferentes facetas de un amplio proceso inflamatorio sistémico que afecta la vía aérea en su conjunto (32,33).

### Diagnóstico

La historia clínica, a partir del análisis de los síntomas cardinales (Tabla 1), y el examen físico de la vía aérea superior (Tabla 3) (34), asociados a los exámenes in-vivo o in-vitro orientados a la detección de IgE específica, se constituyen como elementos esenciales en el de rinitis alérgica (35).

Tabla 3. Rinitis alérgica: examen físico

Cianosis infraorbitaria
Surco nasal
Mucosa nasal pálida
Cornetes edematosos

Se demostró que la presencia de tres de los cuatro síntomas cardinales y el hallazgo de mucosa nasal pálida y cornetes edematosos en la rinoscopia anterior se asocian significativamente con respuesta a los aeroalergenos (34).

- Pruebas cutáneas de lectura inmediata: las pruebas cutáneas son el principal medio de diagnóstico etiológico, de la rinitis alérgica (35). La exposición, por micropuntura, en la piel del paciente de un alérgeno estandarizado, permite determinar IgE específica a los antígenos. Los alérgenos que sensibilizan a los pacientes con rinitis y/o asma, varían en función del área geográfica, la climatología, y el lugar de residencia urbana o rural (36). Los niños de cualquier edad pueden ser sometidos a este estudio, pero los menores de un año no siempre tienen reacciones positivas (37). Los aeroalergenos más implicados en la alergia inhalatoria son los ácaros del polvo (Dermatophagoides), y los hongos anemófilos. Los alérgenos más importantes la rinitis alérgica con exacerbación estacional son los pólenes de malezas, pastos y árboles (16).



Las pruebas cutáneas tienen gran importancia, no solo diagnóstica sino también educativa, y son esenciales para la decisión terapéutica (35).

### **Esquema terapéutico de la rinitis alérgica**

El tratamiento tiene por objetivo el control de los síntomas y la mejoría de la calidad de vida del niño. Se fundamenta en cuatro pilares (16,35).

- a. Educación.
- b. Control ambiental.
- c. Tratamiento farmacológico.
- d. Tratamiento inmunológico.

Para abordar la estrategia terapéutica de la rinitis alérgica se debe reconocer la complejidad del problema; en la Tabla 3 se grafica a manera de esquema (16) la combinación de las posibilidades terapéuticas de acuerdo con la severidad de la rinitis.

Tabla 4. Tratamiento de acuerdo con la severidad

### **Esquema terapéutico de la rinitis alérgica**

Modificado de Bousquet J. Allergie, Rhinitis and Its Impact on Asthma (ARIA). J Allergic Clin. Immunol 2001;108:s147-336

	<b>Intermitente moderado/severo</b>	<b>Persistente leve</b>	<b>Persistente moderado/severo</b>
<b>Intermitente leve</b>			
	Corticoterapia		
	Cromosomas tópicos		
	Antihistamínicos orales o tópicos		
	Descongestivos intranasales (< 10 días) u orales		
	Control ambiental de alergenos e irritantes		
		Inmunoterapia específica	
	<b>Educación del niño y la familia</b>		

## Enfermedades alérgicas en pediatría

- **Educación:**

La adecuada información al niño y su familia favorecen el cumplimiento de la terapéutica de esta enfermedad crónica (16-35).

- **Control ambiental de los aeroalergenos:**

Principio fundamental en el tratamiento de la rinitis alérgica. Disminuir la exposición a los alérgenos, sobre todo los del dormitorio, favorece el control sintomático y disminuye la necesidad de tratamiento farmacológico (35).

- **Tratamiento farmacológico:**

Las posibilidades terapéuticas en este nivel son múltiples y su elección y asociación son dependientes de la severidad del cuadro clínico del niño. Los grupos de fármacos a tener en cuenta son:

*I. Antihistamínicos orales o tópicos (Tabla 5).*

La histamina es el principal mediador químico en la reacción alérgica de la vía aérea superior, y responsable de los síntomas al interactuar con los receptores H1 endoteliales y epiteliales (38). Estos conceptos transforman a los antihistamínicos de segunda generación (bloqueantes del receptor H1) en los fármacos de la primera línea de las rinitis intermitente leve a severa (16).

Tabla 5. Antihistamínicos orales en pediatría

<b>Anti H1 de 2da. generación</b>
Fexofenadina: autorizado su uso a partir de los 6 años
Loratadina: autorizado su uso a partir de los 2 años
Desloratadina: autorizado su uso a partir de los 6 meses
Cetirizina: autorizado su uso a partir de los 6 meses
Levoceterizina: autorizado su uso a partir de los 12 años

*II. Corticoesteroides tópicos (Tabla 6).*

Al reconocer a la rinitis alérgica como una enfermedad inflamatoria crónica de la vía aérea superior (33,39,40). Los corticoesteroides tópicos también se constituyen en una estrategia terapéutica de primera línea. Actúan disminuyendo el infiltrado celular y la liberación de mediadores químicos en el epitelio respiratorio de la vía

aérea superior (16). Es importante, al indicar un corticoide tópico, tener en cuenta la dosis diaria total que recibe el niño, teniendo en cuenta que la biodisponibilidad es dependiente de la dosis, y que ésta es mayor cuando es aplicada en la vía aérea superior (41,42).

Tabla 6. Corticoesteroides tópicos

Dipropionato de beclometasona
Budesonide
Propionato de fluticasone
Mometasona furoato
Acetonida de triamcinolona

### III. Cromonas

### IV. Otros

Descongestivos, anticolinérgicos y antileucotrienos.

Los descongestivos deben ser usados con cautela por sus efectos adversos sobre todo en niños pequeños. Los antileucotrienos pueden ser tenidos en cuenta en el tratamiento de la rinitis alérgica, sobre todo cuando ésta se asocia al asma bronquial (43).

### • Tratamiento inmunológico: inmunoterapia (IT) subcutánea o sublingual

La inmunoterapia con alérgenos consiste en la administración gradual de cantidades crecientes de una vacuna alérgica a un sujeto alérgico, alcanzando una dosis que es eficaz para controlar los síntomas asociados con la exposición posterior al alérgeno causante (43).

Estudios controlados han demostrado que la inmunoterapia con alérgenos es un tratamiento eficaz en pacientes con rinitis/conjuntivitis alérgica, asma alérgico y reacciones alérgicas a las picaduras de insectos (44). Esta estrategia terapéutica posee categoría A en la medicina basada en la evidencia (16, 35, 43).

## ***Enfermedades alérgicas en pediatría***

En los consensos internacionales existe una uniformidad en recomendar la IT por encima de los 5 años de edad. Es preciso destacar que la edad de inicio no debería ser prorrogada frente a las evidencias de la participación de un alérgeno posible de ser tratado con IT (45). Se sabe que los pacientes alérgicos que no reciben la IT correspondiente tienen mayores posibilidades de presentar nuevas sensibilizaciones, que limitarían la eficacia de un tratamiento inmunoterápico posterior (44,46).

El tratamiento de las enfermedades alérgicas se basa en la evitación del alérgeno, el tratamiento farmacológico, la inmunoterapia con alérgenos y la educación del paciente. La inmunoterapia se debe utilizar, cuando esté indicada, en combinación con otras formas de tratamiento, con el objetivo de conseguir que el paciente alérgico permanezca tan libre de síntomas como médicamente sea posible (43).

### ***Conclusiones***

- La rinitis alérgica es una enfermedad de alta prevalencia en la infancia, muchas veces subdiagnosticada y, por lo tanto, subtratada.
- La historia clínica y el examen físico son claramente orientadores al diagnóstico.
- Se propone usar la nueva clasificación establecida por el programa ARIA de la Organización Mundial de la Salud.
- Por la fuerte asociación existente entre la rinitis alérgica con el asma, la sinusitis, y la otitis secretora, éstas deben ser siempre investigadas.
- Cuando se sospecha que la rinitis es de etiología alérgica, las pruebas cutáneas de lectura inmediata (Prick test) son fundamentales para el diagnóstico.
- Los pilares terapéuticos de la rinitis alérgica en los niños son la educación, control ambiental, la farmacoterapia y la inmunoterapia, de acuerdo con la etiología y la severidad de la enfermedad.

## Referencias

1. Salmún N, Cerqueiro C, Kohan M, Neffen HE, et al. Rhinitis incidence and risk factors in Argentine children. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99(1 Pt 2):s139.
2. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee Worldwide variation in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis and atopic eczema. *Lancet* 1998;351:1225-1232.
3. Spector SL. Overview of comorbid associations of allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99(suppl):S773-S780.
4. Meltzer EO. Quality of life in adults and children with allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:s45-53.
5. Weiss KB, Sullivan SD. The health economics of asthma and rhinitis: Assessing the economic impact. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:3-8.
6. Newacheck PW, Stoddard JJ. Prevalence and impact of multiple childhood chronic illnesses. *J Pediatrics* 1994;124:40-48.
7. Mygind N, Anggard A: Anatomy and physiology of nose pathophysiologic alterations in allergy rhinitis. *Clin Rev Allergy* 1984; 2: 173-88.
8. Pelikan Z, Pelikan F M. Role of nasal allergy in chronic maxillary sinusitis: Diagnostic value of nasal challenge with allergen. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 86: 484-91.
9. Lozano A. Histopatología de la Rinitis Alérgica y su Correlación Clínica. *Alergia* 1997;14(4):22-25.
10. Leynaert B, Neukirch F, Demoly P, Bousquet J. Epidemiologic evidence for asthma and rhinitis comorbidity. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106: s201-205
11. Simons FE. Allergic rhinobronchitis: The asthma - allergic rhinitis link. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 534-540.
12. Lack G. Pediatric allergic rhinitis and comorbid disorders. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108:s9-15.
13. Corey JP, Adham RE, Abbas AH, Seligman I. The Role of IgE - Mediated Hipersensitivity in Otitis Media with Effusion. *Am J Otolaryngol* 1994;15:138-144.
14. Kaliner M. Rhinosinusitis: The Role of the Allergist in Diagnosis and Treatment. *Acta International* 1998;10:141-148.
15. Borish L, Schmaling K, Diclementi JD, Streib J, Negri J, et al. Chronic Fatigue Syndrome: Identification of Distinct Subgroups on the Basis of Allergy and Psychologic Variable. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:222-230.
16. Bousquet J. Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma (ARIA). *J Allergic Clin Immunol* 2001;108:s147-336.
17. Pelikan Z., Pelikan M. Role of nasal allergy in chronic maxillary sinusitis - Diagnostic value of nasal challenge with allergen. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 86: 484-491.

## Enfermedades alérgicas en pediatría

18. Slavin RG. Complications of allergic rhinitis: Implications for sinusitis and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101 (2): s357-s360.
19. Rowe Jones J, Mackay I. Sinusitis and Rhinitis, or rhinosinusitis? *BMJ* 1995; 310:670.
20. Skoner DP, Complications of allergic rhinitis. *Allergy Clin Immunol* 2000;105:s605-9.
21. Alles R, Parikh A, Hawk L, Darby Y, Romero JN, Scadding G. The prevalence of atopic disorders in children with chronic otitis media with effusion. *Pediatr Allergy Immunol* 2001; 12: 102-106.
22. Togias A. Mechanisms of nose-lung interaction. *Allergy* 1999;54(Suppl 57):94-105.
23. Togias A. Rhinitis and asthma: Evidence for respiratory system integration. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:1171-1183.
24. Saranz RJ. Vías aéreas unidas e impacto recíproco entre rinosinusitis y asma. *Alerg Immunol Clin* 2002;19(3):71-77.
25. Leynaert B, Neukirch C, Kony S, Guénéguou A, Bousquet J, Aubier M, Neukirch F. Association between asthma and rhinitis according to atopic sensitization in a population-based study. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:86-93.
26. Wright AL, Holberg CJ, Martínez FD, Halonen M, Morgan W, Taussig LM. Epidemiology of physician-diagnosed allergic rhinitis in childhood. *Pediatrics* 1994;94:895-901.
27. Saranz RJ, Lozano A, Alvarez JS, Croce VH. Factores asociados con la presencia de hiperreactividad bronquial en rinitis alérgica de niños y adolescentes. *Arch Arg Alergia e Inmunol Clin* 1995;26:194-200.
28. Bresciani M, Paradis L, Des Roches A, Vernhet H, Vachier I, Godart Ph, Bousquet J, Chanez P. Rhinosinusitis in severe asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:73-80.
29. Halpern M, Schmier JK, Richner R, Guo C, Togias A.. Allergic rhinitis: a potential cause of increased asthma medication use, costs and morbidity. *J Asthma* 2004;41:117-126.
30. Corren J, Manning BE, Thompson SF, Hennessy S Strom BL. Rhinitis therapy and the prevention of hospital care for asthma: A case-control study. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:415-418.
31. Durham SR. Effect of intranasal corticosteroid treatment on asthma in children and adults. *Allergy* 1999;54(suppl 57):124-131.
32. Denburg J. The nose, the lung and the bone marrow in allergic inflammation. *Allergy* 1999; 54:73-80.
33. Togias AG. Systemic immunologic and inflammatory aspects of allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:S247-250.

34. Lozano NA, Altolaquirre N, Arancibia A, Caldelari F, Reviliono JI, Lozano A. Características clínicas de rinitis alérgica en niños. CIMELE 2006;11(2).
35. Van Cauwenberge P, Bachert C, Passalacqua G, Bousquet J, Canonica GW, Durham S, et al. Consensus statement on the treatment of allergic rhinitis. Allergy 2000;55:116-134.
36. Bozzola CM. Pruebas cutáneas de lectura inmediata. Técnica, lectura e interpretación. Arch Alergia Inmunol Clin 2002;33(Supl.2).
37. Host A, Charkin AS, D'Áz Vázquez C, Dreborg S, Eigenmann PA, Friedrichs F et al. Allergy testing in children: why, who, when and how?. Allergy 2003;58:1-11.
38. Simons FE. Advances in H1-Antihistamines. N Engl J Med 2004;351:2203-2217.
39. Croce VH. Rinosinusopatía alérgica en el niño. Tesis Doctoral. Facultad de Medicina Universidad Católica de Córdoba. 1988.
40. Lozano A. Aportes a la fisiopatogenia de la rinitis alérgica. Tesis Doctoral. Facultad de Medicina. Universidad Católica de Córdoba. 2002.
41. Fireman P. Therapeutic approaches to allergic rhinitis: Treating the child. J Allergy Clin Immunol 2000;105:s616-s621.
42. Lipworth BJ, Jackson CM. Safety of inhaled and intranasal corticosteroids: lessons for the new millennium. Drug Saf. 2000 Jul;23(1):11-33.
43. Akerlund A, Andersson M, Leflein J, Lildholdt T, Mygind N. Clinical trial design, nasal allergen challenge models, and considerations of relevance to pediatrics, nasal polyposis, and different classes of medication. J Allergy Clin Immunol 2005;115: S460-S482.
44. Bousquet J, Lockey RF, Malling HJ. WHO position paper: allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. Allergy. 1998;53:1-42.
45. Moller C, Dreborg S, Ferduosi H, Halken S, Host A, Jacobsen L et al. Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PAT-Study). J Allergy Clin Immunol 2002;109:251-256.
46. Penagos M, Compalati E, Tarantini F, Baena-Cagnani R, Huerta J, Passalacqua G, Canonica GW. Efficacy of sublingual immunotherapy in the treatment of allergic rhinitis in pediatric patients 3 to 18 years of age: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled, double-blind trials. Ann Allergy Asthma Immunol. 2006;97:141-148.
47. Des Roches A, Paradis L, Menardo JL, Bouges S, Daures JP, Bousquet J. Immunotherapy with a standardized Dermatophagoides pteronyssinus extract. VI. Specific immunotherapy prevents the onset of new sensitization in children. J Allergy Clin Immunol 1997;99:450-453.

### **Fenotipos clínicos de sibilancias en el niño preescolar y riesgo de asma en la infancia**

---

*Dr. Ricardo J. Saranz*

#### ***Consideraciones generales***

El asma de la infancia es una enfermedad inflamatoria crónica caracterizada por episodios recurrentes de obstrucción bronquial, con diferentes fenotipos dependientes de la edad, el sexo, la carga genética y la exposición ambiental (1).

El niño preescolar con sibilancias plantea uno de los desafíos médicos más intrigantes: saber reconocer quiénes progresarán indefectiblemente al asma en edades posteriores de la vida (2). Este dilema clínico ocurre por numerosas razones aún no definitivamente resueltas: falta de una definición precisa, conocimiento parcial de la historia natural y del rol exacto de los factores genéticos y ambientales y una aplicación e interpretación acotadas de la metodología de estudio, con las consecuentes limitaciones para la intervención terapéutica.

Una vez descartados otros diagnósticos etiológicos alternativos de sibilancias en el lactante y el niño preescolar (primoinfección tuberculosa, displasia broncopulmonar, enfermedad fibroquística, aspiración de cuerpo extraño, anomalías congénitas, laringotraqueomalacia, entre otros) (1), el pediatra deberá realizar los esfuerzos diagnósticos necesarios para identificar a los niños con alto riesgo de desarrollo de asma para tratar de evitar su progresión hacia edades posteriores de la vida.

#### ***Datos de la epidemiología y magnitud del problema***

Se reconoce que más del 70% de los individuos que padecen asma comienzan sus síntomas antes de los 5 años y que el 55% lo hace en los dos primeros años, durante la lactancia (3). Esto ha llevado a los autores a reconocer enfáticamente que "el asma comienza en la infancia", con las connotaciones críticas que ello implica para la salud pública (2,4,5).



Del universo de niños, un 50% presenta algún episodio de sibilancias antes de los 5 años. De esa cifra un 20% son sibilantes precoces transitorios (manifiestan sibilancias antes de los 3 años y luego pierden esa condición espontáneamente); un 15% son sibilantes tardíos (las expresan después de los 3 años) y un 15% son conocidos como sibilantes persistentes (presentan su fenotipo sibilante antes de los tres años y persisten en edades posteriores de la vida) (5,6).

### **Características de los diferentes fenotipos sibilantes**

Existen ciertas características particulares, no excluyentes, para cada fenotipo sibilante (Tabla I). El fenotipo sibilante transitorio resuelve su cuadro clínico generalmente antes de los 3 años y no manifiesta sensibilización alérgica ni antecedentes familiares de asma. El principal factor de riesgo de este grupo es una reducción congénita de la función pulmonar que se puede perpetuar con el tiempo aunque pierdan su condición de sibilantes. Esta reducción del calibre bronquial no se acompaña de hiperreactividad bronquial. Otros factores asociados son la prematurez, la exposición y el contacto con otros niños en guarderías, el hábito de fumar materno durante el embarazo y la exposición al humo del tabaco en los primeros años de vida (6).

Tabla I. Características diferenciales de los diferentes fenotipos sibilantes de la infancia

Característica	Fenotipo sibilante temprano transitorio	Fenotipo sibilante temprano persistente	Fenotipo sibilante tardío
Función pulmonar - Lactancia - a los 6 años - a los 11 años - a los 16 años	Disminuida Disminuida Disminuida Disminuida	Normal Disminuida Disminuida Disminuida	Normal Normal Normal Normal
Tabaco materno	Sí	Sí	No
Asma materna	No	Sí	Sí
IgE elevada en el primer año de vida	No	Sí	No
Pruebas cutáneas con alérgenos	-	++	+
Otras alergias	-	+++	+

## ***Enfermedades alérgicas en pediatría***

El fenotipo sibilante tardío generalmente tiene su expresión clínica después de los 3 años, con episodios obstructivos desencadenados por virus, en especial virus sincicial respiratorio (VSR). Su función pulmonar, a diferencia del fenotipo anterior, es normal y se mantiene normal hacia la adolescencia, pero manifiesta hiperreactividad bronquial a la metacolina (7). En la mayoría de los casos no existen evidencias genofenotípicas de alergia. Aunque puede evolucionar al asma crónica persistente, es un fenotipo menos severo y prevalente que el sibilante persistente atópico.

El rasgo distintivo del fenotipo silbador persistente es la atopia. De modo característico, estos niños registran claros antecedentes hereditarios de asma y alergia y expresan una sensibilización precoz a alérgenos ambientales y alimentarios con valores séricos elevados de IgE antes del año de edad (8). Si bien nacen con función pulmonar normal, existe un progresivo deterioro hacia los 6 años y ese defecto permanece en la adolescencia y la edad adulta. La atopia parece ser responsable de la persistencia y la severidad sintomática del asma o de la recaída durante la adolescencia y las edades posteriores.

### ***Impacto de los factores de riesgo y función pulmonar***

Una serie de factores de riesgo incrementan la posibilidad evolutiva del asma: un mayor tiempo de evolución, sexo masculino, infecciones virales, exposición a alérgenos, IgE sérica elevada, eosinofilia hemática, antecedentes hereditarios de alergia y asma y antecedentes personales de rinitis o dermatitis atópica, entre otros, pueden contribuir a la progresión del proceso inflamatorio y el remodelamiento de la vía aérea propios del asma.

Varios estudios longitudinales, cuidadosamente diseñados, evaluaron el impacto de los diferentes factores de riesgo para la persistencia del asma.

El estudio de una cohorte desde el nacimiento hasta los 22 años por un grupo de científicos de Tucson (EE.UU.), (7) valorando la función respiratoria ( $V_{max}$  FRC) desde los primeros meses de vida, determinó que el detrimento funcional ocurre fundamentalmente en los 6 primeros años de vida para el fenotipo persistente. El seguimiento longitudinal en edades posteriores sugiere que esos cambios no ocurren después (o se producen en menor medida), por lo que la edad crítica es la preescolar, donde la intervención terapéutica podría tener un significado determinante. Este grupo establece que la existencia de atopia, eccema, rinitis, eosinofilia hemática y asma en padres es más prevalente en los persistentes y los de comienzo tardío que permanecen sintomáticos.

En un estudio realizado en Dunedin (Nueva Zelanda), Sears y cols. (9), con un seguimiento longitudinal desde los 9 a los 26 años, establecieron que la edad temprana de inicio, hábito de fumar, persistencia de la función pulmonar disminuida, la hiperreactividad bronquial y la sensibilización a ácaros domésticos, fueron factores de riesgo claves para la persistencia y/o recaída del asma.

Lowe y cols. (10), observaron que una función pulmonar disminuida en niños sibilantes a los 3 años, el hábito de fumar materno durante el embarazo, el antecedente de asma materno y la sensibilización alérgica fueron factores predictores independientes de la persistencia de las sibilancias a la edad de cinco años.

La Tabla II, resume los factores que pueden favorecer la persistencia del asma según diferentes estudios longitudinales (7, 9,10,11,12).

Tabla II. Factores que contribuyen a la persistencia del asma según diferentes estudios longitudinales

(Modificado de Shapiro GG. J Allergy Clin Immunol 2006; 118:52-54)

Estudio - Referencia	HRB	Función pulmonar reducida	ETS en padres	Sexo (F)	Atopia	Asma en padres	Comienzo temprano
Dunedin Sears MR et al. NEJM 2003; 349:1414	○	○	○	○	○	-	○
Manchester Lowe LA et al. AJRCCM 2005; 171:231	○	○	○	-	○	○	-
Perth Turner SW et al. AJRCCM 2004; 169:921	○	○	-	-	○	○	○
Tucson Morgan WJ et al. AJRCCM 2005; 172:1253	-	○	○	-	○	○	-
Melbourne Phelan PD et al. JACI 2002; 109:189	-	○	-	-	○	-	-

El círculo relleno indica hallazgo positivo; (-) hallazgo negativo o factor no valorado.

HRB: hiperreactividad bronquial; ETS: exposición al humo de cigarrillo; F: femenino.

\*La edad de comienzo en los estudios de Manchester y Tucson no se consideró por ser cohortes desde el nacimiento.

## Enfermedades alérgicas en pediatría

La evolución persistente de las sibilancias hacia un fenotipo asmático definido ocurriría cuando a la existencia de factores genéticos predisponentes, se suma la exposición precoz a alérgenos que conduce al desarrollo de inflamación endobronquial, hiperreactividad bronquial y progresión al asma clínico (13).

### El fundamento inmunológico

El desbalance de citoquinas en asma juega un rol fundamental. El niño nace con un predominio linfocítico T helper tipo 2 (Th2), dado su desarrollo en un medio intrauterino estéril, pero no exento de exposición alérgica. Con el nacimiento esto se equilibra por una activación del fenotipo linfocito T helper tipo 1 (Th1). Si ello no ocurre y prosigue el predominio del Th2 (IL4- IL5, IL13) con déficit relativo de su homeostático IF-gamma, junto con factores ligados al desarrollo, el niño presenta un riesgo evolutivo de su síndrome sibilante hacia un fenotipo persistente (14). El fenómeno de remodelamiento de la vía aérea caracterizado por incremento en la masa de músculo liso bronquial, fibrosis subepitelial con engrosamiento de la lámina reticularis e hiperplasia de vasos y glándulas mucosas, sería el responsable de la mayor severidad y cronicidad de la enfermedad. Evidencias actuales indicarían que podría ser paralelo a la inflamación (más que su consecuencia) y tendría también connotaciones genéticas y un inicio prenatal (14,15).

### Predicción del riesgo de asma

Castro-Rodríguez y cols. (16) elaboraron un Índice Predictivo de Asma (API) para estimar el perfil de riesgo para el desarrollo de asma en niños pequeños con sibilancias frecuentes, que ha sido recientemente modificado y validado por un prolijo estudio longitudinal (8). En esta simple y útil herramienta disponible para el pediatra, se consideran criterios mayores y criterios menores con un carácter práctico similar al utilizado para fiebre reumática o el síndrome eccema-dermatitis atópica (Tabla III).

Tabla III. Índice predictivo de asma (API)

<b>API original*</b> (Castro-Rodríguez J. et al. AJRCCM 2000)	<b>API modificado**</b> (Castro-Rodríguez J. et al. AJRCCM 2000)
<b>Criterios mayores</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Historia familiar</li><li>• Diagnóstico médico de dermatitis atópica</li></ul> <b>Criterios menores</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Diagnóstico médico de rinitis alérgica</li><li>• Sibilancias sin resfrío</li><li>• Eosinofilia hemática =&gt; 4%</li></ul>	<b>Criterios mayores</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Historia familiar de asma</li><li>• Dermatitis atópica</li><li>• Sensibilización a =&gt; 1 aeroalérgeno</li></ul> <b>Criterios menores</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Sensibilización a leche, huevo o maní</li><li>• Sibilancias sin resfrío</li><li>• Eosinofilia hemática =&gt; 4%</li></ul>

\* Se define índice (+) cuando se reportan episodios recurrentes de sibilancias en el último año y 1 de 2 criterios mayores o 2 criterios menores.

\*\* Se define índice (+) cuando se reportan 4 o más episodios de sibilancias con al menos uno confirmado por el médico y 1 criterio mayor o 2.

Se define un índice como positivo (+) cuando se reportan 4 o más episodios de sibilancias, con al menos uno comprobado por el médico, y un criterio mayor o dos menores. Más de  $\frac{3}{4}$  partes de los sibilantes con índice (+) tienen asma activo entre 6 y 13 años y el 68% de los negativos no padecen la enfermedad en la edad escolar (8,16).

La valoración del fenotipo atópico es de especial ayuda en el contexto de los factores pronósticos. El dosaje de inmunoglobulina E (IgE) sérica total y el recuento de eosinófilos en sangre periférica son del resorte del pediatra. Generalmente, niños con síntomas alérgicos persistentes y recurrentes, deberían ser testeados para alergia independientemente de la edad (17). Ello incluye una cuidadosa historia clínica, pruebas cutáneas con extractos alérgicos estandarizados o determinación de IgE específica en suero por métodos validados. Su realización e interpretación por el especialista en alergia e inmunología contribuyen a optimizar su utilidad clínica.

### ***Intervención temprana: entre lo ideal y lo real***

Todos los estudios observacionales longitudinales, considerados en la presente revisión, arribaron a la razonable conclusión de que, si los cambios definitorios en la función pulmonar de los niños con asma persistente ocurren fundamentalmente en la edad preescolar, la intervención terapéutica en esa edad sería clave para el pronóstico final del asma de estos pacientes. No obstante, tres estudios recientemente publicados, valorando los efectos de los esteroides inhalados (budesonida y fluticasona) sobre la evolución natural de las sibilancias persistentes en niños preescolares (intervención secundaria), muestran resultados decepcionantes. El estudio PEAK (Prevention of Early Asthma in Kids) (18), estimando los efectos de la intervención secundaria permanente con fluticasona inhalada durante dos años en niños sibilantes con alto riesgo de asma, determinó una mejoría sintomática y funcional respiratoria durante el tiempo de administración del esteroide, pero luego de su suspensión, ese efecto rápidamente desapareció y no hubo diferencias en esos parámetros respecto al grupo control con placebo. La administración intermitente de budesonida (19) y otro ensayo con fluticasona (20) en niños con riesgo asmático desde su primer episodio sibilante, aportó similares resultados.

## ***Enfermedades alérgicas en pediatría***

Los autores afirman que, por su acción antiinflamatoria, los esteroides inhalatorios producen beneficio mientras son utilizados pero no mantienen ese efecto cuando son suspendidos, por lo que no tendrían acción sobre el remodelamiento de la vía aérea y no modificarían la evolución natural de la enfermedad asmática en los primeros años de la vida. Con las evidencias actuales, los esteroides inhalatorios pueden contribuir al control de las sibilancias persistentes pero no debieran ser utilizados con la esperanza de modificar la historia natural del asma en la infancia.

### ***Conclusiones***

- Las sibilancias recurrentes constituyen una de las patologías más frecuentes, en especial en niños de edad preescolar y escolar.
- Los diferentes fenotipos sibilantes se caracterizan por su heterogeneidad clínica, fisiopatológica, funcional y pronóstica.
- Algunos patrones sibilantes expresados en la infancia persisten hacia la edad adulta.
- El asma crónica persistente está asociada con una reducción en la función pulmonar y a la sensibilización a alérgenos que parece ocurrir críticamente en los primeros años de la vida.
- En la actualidad disponemos de parámetros aproximados para la identificación del niño sibilante con riesgo de asma (Índice Predictivo de Asma- API) que puede ser de utilidad práctica para el pediatra clínico.
- El diagnóstico y la intervención tempranos (prevención primaria y secundaria), pueden ser claves para prevenir la progresión y el daño irreversible de la vía aérea en edades posteriores y serán posibles solo si se conoce con precisión la evolución natural del asma.
- No obstante, en la actualidad no existen tratamientos que hayan demostrado afectar la evolución natural del síndrome sibilante persistente del niño con alto riesgo asmático.
- La identificación de marcadores biológicos y genéticos más precisos podría contribuir a la caracterización de los fenotipos con riesgo de asma que puedan beneficiarse con medidas específicas de prevención primaria o secundaria.

### **Referencias**

1. Strunk RC. Defining asthma in the preschool-aged child. *Pediatrics* 2002;109:357-361.
2. Klinnert MD, Nelson HS, Price MR, Adinoff AD, Leung DY, Mrazek D. Onset and persistence of childhood asthma: predictors from infancy. *Pediatrics* 2001;108:E69.
3. Yunginger JW, Reed CE, O'Connell EJ, MeltonLJ, O'Fallon WM, Silverstein MD. A community-based study of the epidemiology of asthma: incidence rates 1964-1983. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:888-894.
4. Martínez FD. Links between pediatric and adult asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107: S449-55.
5. Martínez FD. Development of wheezing disorders and asthma in preschool children. *Pediatrics* 2002;109:362-367.
6. Taussig LM, Wright AL, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ, Martínez F. Tucson Children's Respiratory Study: 1980 to present. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111: 661-675.
7. Morgan WJ, Stern DA, Sherril DL, Guerra S, Holberg CJ et al. Outcome of asthma and wheezing in the first 6 years of life. Follow-up through adolescence. *Am J Respir Crit Care Med* 2005, 172:1253-1258.
8. Gilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, Bacharier LB, Boehmer SJ et al. Atopic characteristics of children with recurrent wheezing at high risk for the development of childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114:1282-1287.
9. Sears MR, Greene JM, Willian AR, Wiecek EM, Taylor R et al. A longitudinal population-based cohort study of childhood asthma followed to adulthood. *N Engl J Med* 2003, 349:1414-1422.
10. Lowe LA, Simpson A, Woodcock A, Morris J et al. Wheeze phenotypes and lung function in preschool children. *Am J Respir Crit Care Med* 2005, 171:231-237.
11. Phelan PD, Robertson CF, Olinsky A. The Melbourne Asthma Study: 1964-1999. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:189-94.

## *Enfermedades alérgicas en pediatría*

12. Turner SW, Palmer LJ, Rye PJ, Gibson NA, Judge PK, Cox M, et al. The relationship between infant airway function, childhood airway responsiveness and asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:921-927.
13. Shapiro GG. Among young children who wheeze, which children will have persistent asthma? *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:562-564.
14. Bousquet J, Jacot W, Yssel H, Vignola AM, Humbert M. Epigenetic inheritance of fetal genes in allergic asthma. *Allergy* 2004;59:138-147.
15. Martínez FD. Asthma treatment and asthma prevention: a tale of 2 parallel pathways. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119:30-33.
16. Castro-Rodríguez JA, Holberg CJ, Wright AL, Martínez F. A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:1403-1406.
17. Host A, Andrae S, Charkin S, Díaz-Vázquez C, Dreborg S et al. Allergy Testing in children: why, who, when and how? *Allergy* 2003;58:1-11.
18. Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, Mauger DT, Boehmer SJ, Szeffler SJ et al. Long term inhaled corticosteroids in preschool children at high risk for asthma. *N Engl J Med* 2006; 354:1985-1997.
19. Bisgaard H, Hermansen MN, Loland L, Halkjaer LB, Buchvald F. Intermittent inhaled corticosteroid in infant with episodic wheezing. *N Engl J Med* 2006; 354:1998-2005.
20. Murray CS, Woodcock A, Langley SJ, Morris J, Custovic A. Secondary prevention of asthma by the use of inhaled Fluticasone propionate in wheezy infants (IFWIN): double-blind, randomized controlled study. *Lancet* 2006; 368:754-762.



## Asma en el niño

---

*Prof. Dr. Víctor Hugo Croce*

### **Lo que el asma del niño nos ha enseñado**

#### **1. Definición y generalidades**

Aun considerando el amplio rango de manifestaciones clínicas determinadas por los distintos fenotipos de asma en el niño, los distintos consensos han coincidido en conceptos esenciales que parecen indiscutibles. Se trata de una enfermedad crónica, donde subyace un fenómeno inflamatorio de la vía aérea, en el cual un importante número de células juegan un rol preponderante : mastocitos, eosinófilos, linfocitos T, neutrófilos y células epiteliales. En individuos particularmente susceptibles, esta inflamación es capaz de producir episodios recurrentes de disnea-sibilante, dificultad respiratoria, opresión torácica y tos, particularmente durante la noche o en las primeras horas de la mañana. Estos episodios están usualmente asociados con una obstrucción de la vía aérea de variable intensidad, que es reversible espontáneamente o con tratamiento farmacológico. La inflamación de la vía aérea también es responsable del incremento de la hiperreactividad bronquial frente a una diversidad de estímulos.

#### **Remarcando los puntos clave**

- a) El asma, cualquiera sea su severidad, es una alteración inflamatoria de la vía aérea; esta característica tiene directa implicancia en el diagnóstico, la prevención y el tratamiento de la enfermedad.
- b) La inflamación de la vía aérea puede estar asociada de forma variable con cambios en la hiperreactividad y la limitación del flujo de la vía aérea, los síntomas respiratorios y la cronicidad de la enfermedad.
- c) La inflamación de la vía aérea puede estar relacionada -tanto en las manifestaciones agudas como en la cronicidad- con el desarrollo de la limitación del flujo de aire, con la broncoconstricción, el edema de la vía aérea, la secreción mucosa y, en algunos pacientes, con el remodelamiento de la vía aérea.
- d) La inflamación de la vía aérea con las manifestaciones histopatológicas encontradas en adultos asmáticos pueden comenzar en las primeras etapas de la niñez, en individuos de alto riesgo.
- e) La atopia y la predisposición genética para desarrollar una respuesta mediada por IgE antígeno-específica como respuesta a aeroalergenos comunes; es el factor predisponente identificado más importante para el desarrollo de asma (1).

## Enfermedades alérgicas en pediatría

### 2. Diagnóstico

El diagnóstico del asma en cualquier edad de la vida es esencialmente clínico. Presenta síntomas y signos característicos, generalmente episódicos, con empeoramiento nocturno o matinal y que suelen ser disparados por desencadenantes como las infecciones virales, el ejercicio, contacto con animales domésticos, tabaco, etc. Si bien ninguno de estos síntomas son patognómicos del asma, existen estudios auxiliares de enorme objetividad para confirmar el diagnóstico, como las pruebas de función pulmonar y respuesta broncodilatadora.

Una simple guía orientadora, cuando existe la sospecha clínica de asma, puede ser:

Síntomas	Signos
1. Sibilancias	1. Exploración normal
2. Disnea	2. Sibilancias
3. Tos	3. Taquipnea
4. Opresión torácica	4. Taquicardia

Antecedentes
1. Antecedentes familiares de asma y atopia
2. Historia personal de atopia
3. Desencadenantes habituales: polvo, ejercicio, infecciones, frío, irritantes, medicamentos, pólenes

El diagnóstico de asma en el niño puede presentar algunas dificultades al pediatra porque, especialmente en menores de 2 años, los sibilantes transitorios constituyen un fenotipo que tiene similitud clínica con el asma pero con etiopatogenia y tratamiento diferentes (2).

Por otra parte, la dificultad para realizar pruebas de función pulmonar por debajo de los 6 años, establece límites que no se presentan en el asma del adulto. En síntesis, cuanto más pequeño es el niño, más posibilidades de que un diagnóstico alternativo pueda explicar las sibilancias recurrentes (3).

En otras ocasiones, puede presentar síntomas clínicos atípicos, como tos crónica o desencadenada por el ejercicio, bronquitis o neumonías recurrentes o episodios catarrales prolongados. De la misma manera que en los primeros 3 años de la vida,

estas situaciones clínicas atípicas pueden transformarla, como en realidad ocurre, en una enfermedad frecuentemente subdiagnosticada (4). Como consecuencia de lo expresado, existen distintas publicaciones que aportan datos orientadores para la clínica del asma en el niño. Uno de ellos es el interesante cuestionario denominado Easy Breathing Survey (EBS) (5) que está validado para niños entre los 6 meses y 18 años de edad y consta solamente de cuatro preguntas:

### ***Cuestionario Easy Breathing Survey***

1. Antecedentes de disnea o sibilancias en el último año.
2. Tos nocturna que despierta al niño en el último año.
3. Tos o disnea con el ejercicio que obliga a suspenderlo en el último año.
4. Persistencia de tos superior a los 10 días con catarros comunes.

Los antecedentes personales de atopia han sido estudiados por distintos grupos de investigadores. Existen estudios recientes que valoran el rol de la rinitis (6), la dermatitis atópica (7), la alergia alimentaria (8), y la sensibilización a alérgenos (9,10,11) y su asociación con el desarrollo futuro de asma. Los trabajos epidemiológicos de Illi y col. (12) encuentran una OR (odds ratio) de 2,84 para asma a los 7 años en niños que a los 3 años presentaban dermatitis atópica y sibilancias. Recientemente, Arshad y col. (13) estudiaron la asociación entre dermatitis atópica a los 4 años y asma a los 10 años, y encontraron una OR de 3,27. En un trabajo que estudia una cohorte alemana (Multicentre Allergy Study-MAS)(8) la persistencia durante más de un año de sensibilización a alimentos mostró un aumento de riesgo para el desarrollo de asma a los 5 años de edad (OR: 5,5). Su valor predictivo aumenta cuando se combina con algún otro factor, como los antecedentes de atopia familiar (7).

### ***Predicción del desarrollo de asma atópica en los menores de 3 años***

La prevalencia de síntomas asmáticos en los primeros 3 años de la vida es mucho mayor que en otras edades. En este grupo etario, la enfermedad no presenta una patogénesis uniforme, y han sido descritos básicamente dos fenotipos de asma: el persistente, alérgico, que se prolonga durante toda la infancia y muchas veces en la vida adulta; y el transitorio, habitualmente no alérgico, autolimitado, con pronóstico y tratamiento diferentes (14).

Múltiples aportes de la bibliografía han demostrado que los antecedentes personales y familiares de atopia aumentan el riesgo de pertenecer al fenotipo atópico (6,7,10).

## ***Enfermedades alérgicas en pediatría***

La utilidad de tener un “índice de riesgo” que combine parámetros clínicos y antecedentes personales y genéticos que permita identificar aquellos niños con probabilidad de desarrollar asma atópica ha sido intentada por distintos grupos de trabajo (15,16). Ninguno de estos índices puede predecir con exactitud el riesgo, pero la especificidad alcanza entre el 85 y el 97 %, dependiendo de la frecuencia de los episodios de sibilancias durante los primeros 3 años de la vida.

Sin embargo, la posibilidad de contar con estos índices ayuda a identificar a aquellos pacientes con sibilancias tempranas que tienen mayor riesgo de desarrollar asma atópica.

### ***Comentario***

La estimación epidemiológica de que, al menos hoy en Europa, UNO de cada CUATRO niños es atópico (17), sugiere que la actitud médica de minimizar la importancia de los factores de riesgo (18) es más importante que el sobrediagnóstico de asma.

Es posible que esta actitud haya contribuido a incrementar la prevalencia del asma atópico en el niño y, en consecuencia, a limitar las posibilidades de prevención y control precoz de la enfermedad respiratoria crónica en los primeros años de la vida.

### ***Valor de la evidencia en la predicción***

Los modelos evaluados, que suman antecedentes clínicos, personales y familiares de atopia, eosinofilia y/o pruebas de función pulmonar son útiles, pero tienen limitaciones que debemos tener en cuenta cuando sean aplicados en cada caso particular y en el contexto de cada evaluación.

Es necesario concentrar el esfuerzo para elaborar índices o escalas pronósticas o de riesgo validadas en cada población, que ayuden a identificar a aquellos pacientes sibilantes en edades tempranas de la vida con mayor riesgo de desarrollar asma atópico (19,20). Mientras tanto, el índice de predicción de Castro-Rodríguez modificado (15), pareciera ser el más adecuado hasta el presente.

## **Prevención y manejo: razones para un diagnóstico precoz**

### **A. Inflamación y remodelamiento de la vía aérea: cuánto y cuándo?**

Estudios epidemiológicos y clínicos realizados en los últimos años proveen evidencia suficiente para sugerir que el asma persistente se asocia tanto con un déficit en el desarrollo de la función pulmonar como con cambios patológicos crónicos en la vía aérea (21). Estos cambios están caracterizados por un incremento de la masa del músculo liso de la vía aérea, fibrosis subepitelial con engrosamiento de la lámina reticularis, hiperplasia de glándulas mucosas e incremento de la vascularidad (22).

La intensidad de estos cambios en el asma tiene una gran variabilidad; se los ha denominado remodelamiento ("remodeling") y no siempre guardan correlación con los cambios funcionales. Sin embargo, existe consenso general de que el remodelamiento de la vía aérea se correlaciona con la severidad y la expresión crónica de la enfermedad. Este concepto está sustentado por estudios en ratas, en las que la sobreexpresión de mediadores inflamatorios provoca cambios en la vía aérea que reproducen aquellos observados en el asma humano (23).

El concepto de asma como enfermedad inflamatoria presupone que la expresión clínica y los cambios en la función pulmonar estarían determinados por los cambios crónico-estructurales de la vía aérea.

La conclusión expresada antes está fundamentada en diversos estudios que muestran una disminución de la fibrosis subepitelial y de la vascularidad de la vía aérea durante el tratamiento con corticosteroides inhalados (ICSs). Sin embargo, algunos estudios demuestran que esta correlación es un poco más compleja y que necesitamos mayores aportes de la investigación para consolidar estos conceptos.

### **B. Corticoterapia inhalatoria: su rol en la prevención del asma del niño**

Estudios de cohortes poblacionales permiten advertir que, en niños con asma persistente, el mayor déficit en el desarrollo de la función pulmonar se produce entre los 6 y los 9 años de edad (24).

En el estudio CAMP (Childhood Asthma Management Program) se evalúa la respuesta de aproximadamente 1.000 niños de edad escolar, de 5 a 12 años de edad, con asma leve - moderada persistente, en un protocolo randomizado, a budesonida, nedocromil o placebo, durante un período de 4 a 6 años. En el grupo tratado con budesonida, medida por parámetros de función pulmonar (respuesta del FEV1 postbroncodilatador), la mejoría fue significativamente superior a los otros grupos. Sin embargo, estos

## ***Enfermedades alérgicas en pediatría***

cambios disminuyen con el tiempo y terminan siendo poco significativos hacia el final del estudio. Los autores concluyen que la introducción de ICSs en la edad escolar no modifica la función pulmonar en niños con asma (25).

Más recientemente, O'Byrne y col. (26) estudian el rol potencial de budesonida inhalada administrada durante 3 años, para prevenir la caída en los valores de la función pulmonar (FEV1) en adultos con asma. Cuando hacia el final del estudio se evalúa la acción de budesonida comparada con placebo, la reducción de la caída de los valores del FEV1 es casi insignificante. Sin embargo, como en el estudio CAMP, en las primeras 6 semanas de tratamiento se observan los cambios más importantes, para disminuir luego hasta la conclusión del estudio.

Estas investigaciones parecen sostener la hipótesis acerca de que los factores determinantes del remodelamiento y potencialmente relacionados con los cambios en la función pulmonar, estarían "activados" en los primeros años de la vida, más precisamente en la edad preescolar. Por este tiempo una alta proporción de niños presentan las primeras manifestaciones clínicas de la enfermedad.

El estudio PEAK (Prevention of Early Asthma in Kids) de la NHLBI Childhood Asthma Research (27) fue fundado en aquella hipótesis y evaluó a 285 niños de 2 a 3 años de edad con alto riesgo de padecer asma. Fueron randomizados para ser tratados, un grupo con fluticasona (88 mcg dos veces por día, durante 2 años) y otro grupo con placebo. Los resultados fueron significativamente superiores, tanto clínicos como en la función pulmonar, para el grupo tratado con fluticasona. Sin embargo, las diferencias clínicas y funcionales entre los grupos desaparecieron pocas semanas después de discontinuar el tratamiento con el ICS.

La mayoría de estos estudios expresan que el tratamiento precoz con ICSs en el asma del niño, aun antes de que el asma se "muestre" como persistente, no logra producir cambios que alteren el curso natural de la enfermedad, ni modifiquen la función pulmonar de manera significativa.

### **Valor de la evidencia en el uso de los ICSs en el asma del niño**

Las investigaciones "pioneras" realizadas como parte del programa de NHLBI Asthma Networks han mostrado de manera concluyente que en una gran mayoría de los niños con asma o con "riesgo de asma", de diferentes edades, la terapia controladora con ICSs es eficaz, pero no cambia el curso natural de la enfermedad. Estos hallazgos

abren el panorama para nuevas investigaciones y plantean la necesidad de desarrollar nuevas modalidades terapéuticas que, aplicadas precozmente, puedan prevenir la evolución a la cronicidad clínica y a la disfunción crónica de la vía aérea.

### ***C. Agonistas $\beta$ -2 adrenérgicos***

Por otro lado, los agonistas beta-adrenérgicos son drogas broncodilatadoras potentes y de rápida acción para su uso en las exacerbaciones del asma.

Su disponibilidad en múltiples formas farmacológicas (de acción corta, intermedia, y prolongada) y las vías para su administración les han otorgado una amplia versatilidad en la práctica clínica diaria.

Los beta-agonistas de acción prolongada -salmeterol y formoterol- pueden ser efectivos para el tratamiento del asma persistente tanto en sus formas moderadas como en la severa (28). Es clara la posición actual respecto de que no deberían ser usados como monoterapia en pacientes que requieren medicación controladora diaria y sostenida (29).

Sin embargo, en pacientes que reciben ICSs a dosis diaria, cuando el asma está sub-controlada responden mejor a la asociación con un beta-agonista de acción prolongada que duplicando la dosis del corticosteroide inhalado (30).

### ***D. Antagonistas de los leucotrienos***

Los antagonistas de los receptores para los leucotrienos (zafirlukast o montelukast) constituyen un grupo de fármacos que han demostrado su utilidad en la medicación controladora del asma en el niño, y de eficacia clínica para el tratamiento del asma inducida por ejercicio (31,32).

Diversos estudios han demostrado su importancia para reducir las exacerbaciones y mejorar la función pulmonar. En estudios comparativos con ICSs, los antagonistas del receptor de antileucotrienos han demostrado ser menos eficaces. Sin embargo, cuando se los asocia con una dosis basal diaria de ICSs, tienen la propiedad de mejorar el control del asma.

### *E. Tratamiento inmunológico*

#### **Inmunoterapia con alergen - (IT-A)**

Las manifestaciones clínicas de la sensibilización atópica a alergen inhalatorios son la rinitis, la rinoconjuntivitis y el asma. Desde el punto de vista clínico, los únicos parámetros capaces de indicar la eficacia de cualquier tipo de tratamiento son la reducción de los síntomas y la necesidad decreciente en el uso de fármacos para controlar su morbilidad (33). La eficacia de la inmunoterapia con alergen (IT-A) por vía subcutánea ha sido evaluada en 75 trabajos doble ciego, placebo-controlados, publicados entre 1980 y 2005, de los cuales 15 incluyen a niños y demuestran cambios significativos en los scores de síntomas y en la medicación utilizada.

Por lo tanto, la categoría de evidencia de la IT-A es "la" tanto para asma como para rinitis. Este método terapéutico que, con modificaciones metodológicas se aplica empíricamente desde 1911, ha recibido de la investigación clínica e inmunológica el sustento científico necesario para ocupar un lugar trascendente en el tratamiento del asma del niño y del adulto (34).

Una de las controversias de la IT-A es la edad del niño para su comienzo. Si bien es cierto que, por debajo de los 3 años, la dificultad práctica para establecer el diagnóstico de atopia la hace poco recomendable, algunos autores insisten en la importancia de su uso cuando se demuestra la enfermedad mediada por IgE y la sensibilización atópica, independientemente de la edad límite establecida por algunos consensos (35). Esta posición ha permitido prevenir en niños monosensibilizados la aparición de nuevas sensibilizaciones y evitar la evolución desde la rinitis al asma (36,37).

En los últimos años, una importante cantidad de publicaciones han puesto en evidencia la importancia de la inmunoterapia sublingual con alergen (SLIT-A). Esta vía de administración ha demostrado seguridad y eficacia y parece mejorar la adherencia de los pacientes al tratamiento (38,39). El creciente número de publicaciones, así como los metaanálisis sustentados por la base de datos Cochrane (40), han contribuido fuertemente a consolidar la eficacia y la seguridad de esta vía para la IT-A.

Recientemente, Allam et al. (41) han revelado observaciones demostrando que la mucosa oral representa un sitio privilegiado para la inducción de tolerancia inmunológica, en virtud del rol que juegan las células de Langherans como presentadoras de antígeno.



### Anti-IgE

Recientemente, ha sido desarrollado un anticuerpo monoclonal IgG1 anti-IgE, recombinante, humanizado (omalizumab). Esta anti-IgE es capaz de reconocer la porción Fc de la IgE circulante que se une a los receptores de alta afinidad celular para IgE (FcεRI). El tratamiento de las enfermedades alérgicas IgE-dependientes con anti-IgE, se postula como terapéutica capaz de disminuir los niveles séricos de IgE por un mecanismo dosis-dependiente, generando una "down-regulation" de los receptores FcεRI sobre mastocitos y basófilos (42) e inhibiendo tanto la fase precoz como la tardía (43) de las reacciones alérgicas. Como consecuencia de esta acción, la liberación de mediadores efectores de la respuesta alérgica disminuye. La actividad inmunomoduladora de la anti-IgE puede potenciarse en pacientes que están bajo IT-A, como lo demuestran algunos reportes (44).

Lamentablemente, la FDA ha reportado muy recientemente casos de pacientes que, bajo tratamiento con omalizumab (Anti-IgE), han producido reacciones anafilácticas sistémicas, aun con la primera inyección. Esta observación ha sido comunicada a profesionales, pacientes y a la empresa farmacéutica responsable del producto (Xolair®) para advertir y rotular sus envases explicando la posibilidad de reacciones severas.

### Referencias:

1. Lemanske RF and Busse WW Allergic Disorders. Asthma. J Allergy Clin Immunol 2003; 111:S502-19.
2. British guideline on the management of asthma. A national clinical guideline. Revised edition April 2004. Edinburgh.
3. Martínez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ. Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. N Engl J Med 1995; 332:133-8.
4. Siersted HC, Boldsen J, Hansen HS, Monstgaard G, Hyldebrandt N. Population based study of risk factors for underdiagnosis of asthma in adolescence: Odense school-child study. BMJ 1998;316:651-5.
5. Hall CB, Wakefield D, Rowe TM, Carlisle PS, Cloutier MM. Diagnosing pediatric asthma: Validating the Easy Breathing Survey. J Pediatr. 2001;139:267-72. (Eur Respir J. 1989;2:940-5).
6. Guerra S, Sherrill DL, Martínez FD, Barbee RA. Rhinitis as an independent risk factor for adult-onset asthma. J Allergy Clin Immunol. 2002;109:419-25.
7. Burke W, Fesinmeyer M, Reed K, Hampson L, Carlsten C. Family history as a predictor of asthma risk.

## *Enfermedades alérgicas en pediatría*

8. Kulik M, Bergmann R, Tacke U, Wahn U, Guggenmoss-Holzmann I. Long lasting sensitization to food during the first two years precedes allergic airway disease. The MAS Study Group, Germany. *Pediatr Allergy Immunol.* 1998;9:61-7.
9. Arshad SH, Tariq SM, Matthews S, Hakim E. Sensitization to common allergens and its association with allergic disorders at age 4 years: a whole population birth cohort study. *Pediatrics.* 2001;108:E33.
10. Kulig M, Bergmann R, Klettke U, Wahn V, Tacke U, Wahn U. Natural course of sensitization to food and inhalant allergens during the first 6 years of life. *J Allergy Clin Immunol.* 1999;103:1173-9.
11. Sasai K, Furukawa S, Muto T, Baba M, Yabuta K, Fukuwatari Y. Early detection of specific IgE antibody against house dust mite in children at risk of allergic disease. *J Pediatr.* 1996;128:834-40.
12. Illi S, Von Mutius E, Lau S, Nickel R, Gruber C, Niggemann B, et al. The natural course of atopic dermatitis from birth to age 7 years and the association with asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;113:925-31.
13. Arshad SH, Kurukulaaratchy RJ, Fenn M, Matthews S. Early life risk factors for current wheeze, asthma, and bronchial hyperresponsiveness at 10 years of age. *Chest.* 2005;127:502-8.
14. Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Disponible en <http://www.ginasthma.com>
15. Castro-Rodríguez JA, Holberg CJ, Wright AL, Martínez FD. A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. *Am J Respir Care Med.* 2000;162:1403-6.
16. Kurukulaaratchy RJ, Matthews S, Holgate ST, Arshad SH. Predicting persistent disease among children who wheeze during early life. *Eur Respir J.* 2003; 22:767-71.
17. Wickman M, Lilja G. Today, one child in four has ongoing allergic disease in Europe. What will the situation be to morrow? *Allergy* 2003; 58:570-71.
18. Host A, Andrae S, Charkin S, et al. Allergy testing in children: why, who, when and how? *Allergy* 2003; 58:559-69.
19. McGin T, Guyatt G. Diagnosis. Clinical prediction Rules. En: American Medical Association, ed. *User's Guides to the Medical Literature. A manual for evidence-based clinical practice*; 2002.

20. Guilbert TW, Morgan WJ, Krawiec M, Lemanske RF Jr, Sorkness C, Szeffler SJ, et al. The Prevention of Early Asthma in Kids study: Design, rationale and methods for the Childhood Asthma Research and Education Network. *Control Clinical Trials*. 2004;25:286-310.
21. Weiss ST, Tosteson TD, Segal MR, Tager IB, Redline S, Speizer FE. Effects of asthma on pulmonary function in children. A longitudinal population-based study. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:58-64.
22. Jeffrey PK. Remodeling and inflammation of bronchi in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2004;1:176-83.
23. Homer RL, Elias JA. Airway remodeling in asthma: therapeutic implications of mechanisms. *Physiology (Bethesda)* 2005;20:28-35.
24. Martínez FD. Toward asthma prevention - does all that really matters happen before we learn to read? *N Engl J Med* 2003;349:1473-5.
25. The Childhood Asthma Management Program Research Group. Long term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma. *N Engl J Med* 2000;343:1054-63.
26. O'Byrne PM, Pedersen S, Busse WW, Tan WC, Chen YZ, Ohlsson SV, et al. Effects of early intervention with inhaled budesonide on lung function in newly diagnosed asthma. *Chest* 2006;129:1478-85.
27. Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, Mauger DT, Boehmer SJ, Szeffler SJ, et al. Long-term inhaled corticosteroids in preschool children at high risk for asthma. *N Engl J Med* 2006;354:1985-97.
28. Kips JC, Pauwels RA. Long-acting inhaled beta(2)-agonist therapy in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:923-32.
29. Lazarus SC, Boushey HA, Fahy JV, Chinchilli VM, Lemanske RF, Jr. Sorkness CA et al. Long-acting beta-2-agonist monotherapy vs continued therapy with inhaled corticosteroids in patients with persistent asthma: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285:2583-93.
30. Woolcock A, Lundback B, Ringdal N, Jacques LA. Comparison of addition of salmeterol to inhaled steroids with doubling of the dose of inhaled steroids. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;153:1481-8.
31. Horwitz RJ, McGill KA, Busse WW. The role of leukotriene modifiers in the treatment of asthma. *Am J Respir Care Med* 1998;157:1363-71.

32. Drazen JM, Israel E, O'Byrne PM. Treatment of asthma with drugs modifyng the leukotriene patway. *N Egl J Med* 1999; 340:197-206.
33. Malling HJ. Immunotherapy as an effective tool in allergy treatment. *Allergy* 1998; 53:461-72.
34. Till SJ, Francis J, Nouri-Aria K, Durham SR. Mechanisms of immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:1025-34.
35. Bousquet J, Lockey R, Malling HJ. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. A who position paper. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:558-62.
36. Moller C, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Host A, Jacobsen L, et al. Pollen immunotherapy reduces the development of asthma inj children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PAT Study).
37. Pajno GB, Barbeiro G, De Luca F, Morabito L, Parmiani S. Prevention of new sensibilizations in asthmatic children monosensitized to house dust mite by specific immunotherapy. A six-year follow-up study. *Clin Exp Allergy* 2001;31:1392-7.
38. Bousquet J. Sublingual immunotherapy: from proven prevention to putative rapid relief of allergic symptoms. *Allergy* 2005;60:1-3.
39. Canonica GW, Passalacqua G. Noninjection routes for immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:437-48.
40. Wilson DR, Lima MT, Durham SR. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis: systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2005;60:4-12.
41. Allan JP, Novak N, Fuchs C, Asen S, Berge S, Appel T et al. Characterization of dendritic cells from human oral mucosa : a new Langheran's cell type with high constitutive Fc-epsilonRI expression. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:141-148.
42. MacGlashan DW Jr, Bochner BS, Adelman DC, Jardieu PM, Togias A, McKenzie-White J et al. Down-regulation of Fc(epsilon) RI expression on human basophils during in vivo treatment of atopic patients with anti-IgE antibody. *J Immunol* 1997;158:1438-45.
43. Fahy JV, Fleming HE, Wong HH, Liu JT, Su JQ, Reimann J et al. The effect of an anti-IgE monoclonal antibody on the early and late-phase responses to allergen inhalation in asthmatic subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:1828-34.
44. Soler M, Matz J, Townley R, Buhl R, O'Brien J, Fox H et al. The anti-IgE omalizumab reduces exacerbations and steroid requirement in allergic asthmatics. *Eur Resp J* 2001;18:254-61.