

11237
47

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO "FEDERICO GÓMEZ"

DIVISION DE ESPECIALIZACION
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA

U. N. A. M.

IMPORTANCIA DE LA INTERVENCIÓN TEMPRANA SOBRE LOS FACTORES
DE RIESGO PARA DESARROLLAR ENFERMEDADES ALÉRGICAS EN NIÑOS

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

PEDIATRÍA MÉDICA

PRESENTA:

Dra. María Virginia Blandón Vijil

ASESORES

Dra. Blanca Del Río-Navarro
Jefe de Departamento de Alergia e Inmunología
Clínica Pediátrica Hospital Infantil de México "Federico Gómez"

Dr. Juan José Luis Sierra-Monge
Subdirector de Enseñanza Hospital Infantil de México "Federico Gómez"

MÉXICO D.F.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

"En verdad en verdad les digo:

No hay nada más poderoso en el mundo
que una mujer".

G.B.

A mi mama, la tía Elisa y la Curra con amor.

INDICE

Introducción	1
Predisposición genética	3
Factores ambientales determinantes	5
Sensibilidad prenatal y postnatal	6
Influencia dietética	10
Factores infecciosos	13
Factores ambientales	15
Aspectos socioculturales	19
Conclusiones	19
Tabla 1	21
Bibliografía	22

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

INTRODUCCION.

Dentro de las enfermedades crónicas en Pediatría las enfermedades con factor alérgico representan un reto para los profesionales de la salud, esto se deriva no solo por el aumento en la incidencia de éstas, sino por las repercusiones socioeconómicas, escolares y psicológicas en el niño y en el núcleo familiar.

La atopia es la predisposición genética para producir inmunoglobulina E (IgE) ante un agente externo inocuo (alergeno) y cuando existen manifestaciones clínicas se llama enfermedad alérgica.

El asma es uno de los padecimientos más frecuentes de etiología multifactorial en donde el factor alérgico es de los de mayor importancia. Representa una enfermedad crónica inflamatoria de las vías aéreas que se caracteriza por una obstrucción reversible. Clínicamente se expresa por episodios de tos, sibilancias y dificultad respiratoria. En el desarrollo de esta enfermedad están implicados la predisposición genética y la exposición ambiental.

Numerosos estudios epidemiológicos han definido factores ambientales que se asocian con el riesgo de asma como exposición

temprana a alérgenos, estilo de vida, dieta definida, infecciones virales, etc.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

El objetivo de esta revisión es que el personal médico y paramédico conozca los principales factores de riesgo que han sido implicados en el desarrollo de las enfermedades alérgicas del paciente pediátrico.

Para fines prácticos iniciaremos describiendo lo que sucede en la respuesta inmune. Cuando nos encontramos ante un agente extraño (bacterias, virus, etc.) nuestro sistema inmune pone en marcha la inmunidad innata, que es aquella con la que nacemos. Así, en el primer contacto las células fagocíticas (células presentadoras de antígeno) captan al antígeno, lo procesan y expresan en su superficie junto con otros receptores (complejo mayor de histocompatibilidad) de la membrana celular, activando a través de éstos a células linfocitarias que de acuerdo a las características del microambiente irán hacia una respuesta celular (Th1) o humoral (Th2). Cuando la vía se dirige a los linfocitos T cooperadores (Th2) se sintetizan y liberan ciertas interleucinas que estimulan la proliferación, maduración de las células productoras de IgE. En conclusión, cuando hablamos de una respuesta atópica

existe una vía de estimulación de linfocitos Th2 que involucra a interleucinas (IL) 4,5,6 y 13. De estas, la IL4 es la responsable para el cambio de isotipo de inmunoglobulinas hacia IgE.



PREDISPOSICIÓN GENÉTICA

Para producir IgE debe existir la interacción de factores ambientales aunado a la predisposición genética. La frecuencia de atopia es superior en gemelos homocigotos que en gemelos heterocigotos. La relación de variabilidad genética es significativa, pero el componente no genético de dicha tasa (por factores ambientales) permanece aún en niveles igualmente significativos. ⁽¹⁾ El aumento del riesgo relativo de atopia en los parientes de primer grado de un sujeto atópico suele ser de 2 a 3 veces que la población normal⁽²⁾. El análisis de muestras de familias de determinados parámetros de atopia tiene a 3 modelos admitidos actualmente (dominante, recesivo y poligénico) ⁽³⁾ y de acuerdo a la penetrancia se expresaría atopia. Un hecho relevante ha sido el descubrimiento de diversos genes en el asma. Como se menciono al inicio, el asma además de tener un carácter inflamatorio crónico tiene la presencia de hiperreactividad bronquial (HRB) que puede ser primaria o

existe una vía de estimulación de linfocitos Th2 que involucra a interleucinas (IL) 4,5,6 y 13. De estas, la IL4 es la responsable para el cambio de isotipo de inmunoglobulinas hacia IgE.



PREDISPOSICIÓN GENÉTICA

Para producir IgE debe existir la interacción de factores ambientales aunado a la predisposición genética. La frecuencia de atopía es superior en gemelos homocigotos que en gemelos heterocigotos. La relación de variabilidad genética es significativa, pero el componente no genético de dicha tasa (por factores ambientales) permanece aún en niveles igualmente significativos. ⁽¹⁾ El aumento del riesgo relativo de atopía en los parientes de primer grado de un sujeto atópico suele ser de 2 a 3 veces que la población normal⁽²⁾. El análisis de muestras de familias de determinados parámetros de atopía tiene a 3 modelos admitidos actualmente (dominante, recesivo y poligénico) ⁽³⁾ y de acuerdo a la penetrancia se expresaría atopía. Un hecho relevante ha sido el descubrimiento de diversos genes en el asma. Como se mencionó al inicio, el asma además de tener un carácter inflamatorio crónico tiene la presencia de hiperreactividad bronquial (HRB) que puede ser primaria o

secundaria a la inflamación. Así, existe una región genómica para la HRB y otra para la IgE.⁽⁴⁾ Esto implica que no necesariamente la HRB está ligada a IgE y por lo tanto no todos los asmáticos tienen atopia.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Es evidente la existencia de múltiples regiones genómicas que contienen genes de susceptibilidad para asma y atopia. La región cromosómica 11q13 se ha relacionado con enfermedad alérgica. La región 5q se ha asociado a la cadena β del receptor de alta afinidad para IgE con 2 polimorfismos más de este gen se han asociado con otros fenotipos atópicos.^(4,5,6) La región 5q es importante porque es donde se encuentran los genes de ciertas interleucinas que participan en la síntesis de IgE, como son la IL-3, IL-4, IL-5, IL-9 e IL-13.⁽⁷⁾

En el cromosoma 6 se ha identificado la codificación de antígenos del sistema de histocompatibilidad.⁽⁸⁾ En el Estudio Cooperativo de Genética del Asma (CSGA) se encontró un incremento del alelo 6p21.3-23 en parejas de hermanos con asma⁽⁹⁾. Se han postulado otras zonas por ejemplo el cromosoma 11q sin poder comprobarse los resultados⁽¹⁰⁾, 12q asociado también a síntesis de IgE, 13 relacionado con niveles elevados de IgE y con asociaciones significativas para asma.⁽¹¹⁾

De lo anterior se deduce que desde el punto de vista genético, la atopia y el asma son procesos de interacción multigénica.

FACTORES AMBIENTALES DETERMINANTES

Muchos son los factores etiquetados como "de riesgo" para asma y atopia, pero muy pocos han sido confirmados. Para fines prácticos los dividiremos en:

- a. Sensibilización Prenatal-Postnatal
- b. Influencia dietética
- c. Factores ambientales
- d. Factores infecciosos
- e. Aspectos sociodemográficos

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

De lo anterior se deduce que desde el punto de vista genético, la atopia y el asma son procesos de interacción multigénica.

FACTORES AMBIENTALES DETERMINANTES

Muchos son los factores etiquetados como "de riesgo" para asma y atopia, pero muy pocos han sido confirmados. Para fines prácticos los dividiremos en:

- a. Sensibilización Prenatal-Postnatal
- b. Influencia dietética
- c. Factores ambientales
- d. Factores infecciosos
- e. Aspectos sociodemográficos

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

SENSIBILIZACION PRENATAL Y POSTNATAL

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Como se describió en un inicio, la respuesta atópica es la polarización hacia Th2. Actualmente sabemos que el ambiente intrauterino existe una predominancia de la respuesta Th2 y sin embargo, no todos seremos atópicos (productores de IgE).

La IgE se produce desde la semana 11 de gestación en el hígado ⁽¹²⁾. Durante la 10ma. semana de la gestación los pulmones y el bazo comienzan a producir también esta inmunoglobulina. Diversos estudios demuestran que el feto es capaz de montar una respuesta IgE antígeno-específica antes del nacimiento. Esto sugiere que existió una respuesta antígeno-específica al nacimiento que fue iniciada *in utero* más que en el período neonatal. ⁽¹³⁾

¿Cómo es posible esta sensibilización?

La Ig G atraviesa la placenta con sus diferentes isotipos (1,2 y 3), pequeñas cantidades cruzan la placenta en la gestación temprana y los niveles van aumentando rápidamente de la semana 20 hasta el máximo en la 32 y al momento del nacimiento. Otra ruta alternativa

de exposición a alérgenos es la transamniótica ⁽¹⁴⁾. Esta última es la que más sensibiliza por su alta transferencia de alérgenos al niño.

El aparato gastrointestinal del feto se expone al líquido amniótico al deglutirlo a partir de la semana 10 haciendo que el producto este en contacto con el 70% de las proteínas presentes en líquido amniótico. De la misma manera se expone la piel y en menos cantidad la vía aérea por aspiración. Otros factores que pueden regular la sensibilización es el acceso de los alérgenos por el tejido linfóide de las placas de Peyer en intestino. Las placas de Peyer están maduras a las 19 semanas con células captadoras de antígeno llamadas M que como se refiere captan el antígeno del ambiente y lo presentan a los folículos linfoides ^(13,15).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Retomando la interrogante del inicio ¿por qué no todos sufrimos de enfermedad alérgica dado el alto grado de reactividad al nacimiento a antígenos que pueden disparar este padecimiento? Una de las explicaciones es la existencia de diferentes niveles de respuesta que reflejan la deiección de la reactividad a alérgenos de la dieta por parte de las células T. Esta falta de respuesta puede ser por anergia o apoptosis (muerte celular programada) como consecuencia de la

exposición a altas dosis del antígeno en el intestino y el desarrollo de la tolerancia oral. Por otro lado, las bajas dosis de exposición al alérgeno origina una inapropiada desviación inmune en aquellos que sufren enfermedad mediada por estos alérgenos.⁽¹⁶⁾ En el ambiente intrauterino se favorece una respuesta tipo Th2 no sólo por el predominio de citocinas como IL4, sino por la disminución de IL12 e interferón gama (IFN γ) que suprimen la respuesta Th1.⁽¹⁵⁾ Asimismo se ha encontrado que la IL-13 elevada al nacimiento es un marcador importante de riesgo genético de atopia.⁽¹⁷⁾

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Hipotéticamente la regulación de numerosas funciones inmunológicas pueden ser una característica común en pacientes con historia familiar de atopia. Por ejemplo la opsonización (preparación para fagocitosis) y los niveles de inmunoglobulina A (IgA) están bajos en neonatos alto riesgo (con historia familiar de IgE elevada al nacimiento y a los 9 meses de vida, con dermatitis atópica, etc.).^(13,14,17)

Con respecto a las diversas condiciones de los pacientes al nacimiento, la prematurez está relacionada con una disminución en el riesgo a largo plazo de atopia en comparación con pacientes de

término. Aparentemente los estímulos secundarios a la hospitalización prolongada desvían hacia una respuesta Th1⁽¹⁸⁾. Asimismo, la alteración en el crecimiento fetal se ha considerado como factor de riesgo para asma en el adulto⁽¹⁹⁾.

La conclusión en este punto es que la respuesta Th2 está presente al nacimiento de forma común. En general los neonatos tienen IFN γ disminuido en comparación con los adultos y está aún más disminuido en lactantes con riesgo de enfermedad alérgica.

En los primeros años de vida la respuesta inmune se desvía: la respuesta Th2 se modifica hacia Th1 con la respectiva liberación de citocinas derivadas de Th1 y anticuerpos IgG, particularmente de la subclase IgG1. Esta desviación parece ser primero para antígenos de los alimentos y posteriormente para inhalantes y más común en pacientes no atópicos que en los lactantes atópicos.⁽²⁰⁾

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

INFLUENCIA DIETETICA

En cuanto a la etapa postnatal se sabe que la lactancia materna es el mejor alimento en la vida temprana y no hay duda del papel que juega tanto a nivel nutricional como en la defensa del huésped.^(21,22)

La leche humana estimula la maduración del sistema inmune y confiere protección contra infecciones. Además contiene un gran número de citocinas, factores antiinflamatorios, macrófagos, granulocitos, linfocitos T y B, así como anticuerpos reguladores. Estos factores estimulan el sistema inmune de forma activa. Las citocinas inmunorreguladoras $IFN\gamma$, factor transformador de crecimiento beta ($TGF\beta$) y el factor estimulador de colonias de granulocitos (FECG) están presentes en cantidades elevadas en el calostro y la leche humana⁽²³⁾. La pregunta suele ser ¿si los pacientes que son alimentados con leche humana tienen mayor protección para infecciones también pueden tener protección a largo plazo en las enfermedades alérgicas?

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

El papel de la lactancia de forma exclusiva en la prevención de la alergia es muy controversial. A favor existen reportes que han

asociado lactancia con menor presencia de sibilancias recurrentes o asma⁽²⁴⁾, dermatitis atópica y alergia a alimentos.⁽²¹⁾ Así también, se ha demostrado un papel protector para no presentar asma en pacientes a los 6 años de edad en comparación con grupos aleatorios que no amamantaban.⁽²⁵⁾ Otros estudios que valoran factores comunes reportan que el beneficio se observa cuando la lactancia se prolonga de 4 a 6 meses y secundariamente cuando hay ablactación tardía (después del 4to mes de vida).^(26,27) Sin embargo, existe un reporte de un estudio de cohorte a 11 años que no expresa el efecto protector, por el contrario menciona mayor riesgo de asma en pacientes alimentados al seno materno por más de 6 meses en hijos de madre atópicas. Considerando que esto sea debido al ambiente Th2 en las madres atópicas, podría además determinar una memoria inmunológica impresa para Th2 en el niño en respuestas inmunes posteriores. Otra posible explicación es que la composición de la leche de madres atópicas y las no atópicas difiere en el contenido de citocinas y la composición de ácidos grasos poli-insaturados.⁽²⁸⁾ Los bajos niveles de ácido linoléico y las cadenas largas omega 3 de ácidos grasos poli-insaturados están bajas en la leche de madres atópicas lo que no provee sustrato para la formación de interferón relacionado con respuesta protectora Th1.

Finalmente de acuerdo a medicina basada en evidencia podemos concretar que el seno materno protege de las enfermedades alérgicas hasta los 6 años de edad.⁽²⁹⁾

Cabe mencionar a los probióticos administrados en el periodo perinatal. Pertenecientes a la familia de gram positivos; *Bifidobacterias* y *Lactobacillus*. son de gran utilidad para evitar la enfermedad alérgica. Esto ha sido demostrado en la mayoría de los estudios al respecto realizados en Europa en embarazadas que ingirieron probióticos incluso semanas antes del parto. Aparentemente la colonización intestinal provoca una exposición en el sistema inmune que promueve hacia Th-1^(30,31,32).

No se recomienda una dieta restringida para la madre durante la lactancia o incluso durante el embarazo de forma preventiva pues los estudios no han demostrado que ésta tenga algún impacto. La Iniciativa Global de Recomendaciones para Asma indica que una alimentación balanceada con un mayor consumo de frutas y verduras por sus capacidades anti oxidantes (manzanas, zanahorias), así como la ingesta de ácidos grasos poli-insaturados (dietas ricas en pescado) que favorecen la producción de IFN γ .

FACTORES INFECCIOSOS

Los agentes infecciosos que han sido más implicados en el aumento de prevalencia de asma y atopia son infecciones virales por rinovirus, adenovirus y virus de parainfluenza⁽³³⁾. La bronquiolitis por virus Sincitial Respiratorio se ha asociado con la persistencia de sibilancias hasta los 7 años de edad con eosinofilia persistente aparentemente por exposición a tabaquismo más que por historia familiar de atopia ^(34,35,36,37,38).

En los últimos 100 años ha habido una disminución en infecciones que antes eran comunes en la infancia. Muchas infecciones tanto virales como bacterianas se manejan ahora con vacunas y antibióticos. Revisiones en la literatura demuestran que el uso de antibióticos en los primeros dos años de vida contribuye a una respuesta alérgica contrario a la relación infecciosa con protección para éstas. Se ha relacionado el haber tenido sarampión o infecciones oro-fecales como la hepatitis A, como promotoras de una respuesta Th-1 y la madurez inmunológica consecuente^(39,40,41,42).

Muchas infecciones virales inducen una respuesta del huésped dominada por la producción de interferón. La respuesta Th-1 es

más efectiva para eliminación de virus que la vía Th-2 que está caracterizada por la producción de interleucina 4 y 5 que promueven la producción de IgE, eosinofilia, atopia y asma^(39,43, 44,45)

Lo mismo se ha observado en otros patógenos, como en un estudio llevado a cabo en 23 países en donde habían 85 centros de notificación de tuberculosis y la infección se relacionaba con disminución en el riesgo de asma⁽⁴⁶⁾. Estudios epidemiológicos demuestran que la exposición a lipopolisacáridos u otros componentes bacterianos protegen contra el desarrollo de atopia⁽⁴⁷⁾.

Se sugiere que secundario a la mejora en las condiciones de higiene ha habido en los últimos años una desaparición virtual de infecciones parasitarias, pero ha aparecido más enfermedad alérgica. Se refieren 2 mecanismos de acción por parte de IgE en la respuesta contra helmintos, una específica (IgE contra antígenos parasitarios) creada por el huésped y una síntesis policlonal también dependiente de Th-2/interleucina 4 que provoca niveles elevados de IgE totales, con disminución de niveles de IgE específica. La IgE policlonal satura los receptores de IgE en mastocitos que inhibe la respuesta alérgica. Los individuos atópicos

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

montan una mejor respuesta IgE específica, pero en ausencia de parásitos esto es más dañino que benéfico⁽⁴⁸⁾.

FACTORES AMBIENTALES

Así en los factores ambientales la teoría de la limpieza implica un factor de polarización hacia Th1. El incremento de los alérgenos en espacios interiores y exteriores constituye un factor de riesgo para aparición de atopia y para el incremento de la severidad de éste, especialmente cuando hay susceptibilidad genética.

Esto fue demostrado en los estudios realizados en Alemania posterior a la reunificación demostraron que el ambiente más industrializado de Alemania Federal estaba relacionado con mayor enfermedad alérgica. Esto se supone secundario a mejores condiciones de higiene, menor frecuencia de infecciones o el tratamiento temprano de las mismas, mejores programas de vacunación, mayor frecuencia de calefacciones o aires acondicionados en comparación con Alemania Democrática en donde no tenían lo antes mencionado.^(49,50)

En contra de la urbanización se refiere que en las comunidades que viven en granjas el contacto con lipopolisacáridos del ganado les confiere protección contra el desarrollo de atopia. Los pacientes



montan una mejor respuesta IgE específica, pero en ausencia de parásitos esto es más dañino que benéfico⁽⁴⁸⁾.

FACTORES AMBIENTALES

Así en los factores ambientales la teoría de la limpieza implica un factor de polarización hacia Th1. El incremento de los alérgenos en espacios interiores y exteriores constituye un factor de riesgo para aparición de atopia y para el incremento de la severidad de éste, especialmente cuando hay susceptibilidad genética.

Esto fue demostrado en los estudios realizados en Alemania posterior a la reunificación demostraron que el ambiente más industrializado de Alemania Federal estaba relacionado con mayor enfermedad alérgica. Esto se supone secundario a mejores condiciones de higiene, menor frecuencia de infecciones o el tratamiento temprano de las mismas, mejores programas de vacunación, mayor frecuencia de calefacciones o aires acondicionados en comparación con Alemania Democrática en donde no tenían lo antes mencionado.^(49,50)

En contra de la urbanización se refiere que en las comunidades que viven en granjas el contacto con lipopolisacáridos del ganado les confiere protección contra el desarrollo de atopia. Los pacientes

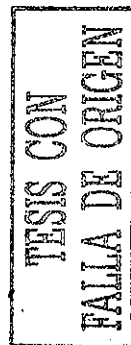


pediátricos expuestos desarrollan IL-12 que promueve la respuesta Th-1, opuesta a la respuesta pro alérgica Th2 ante antígenos inhalados o ingeridos⁽⁴⁴⁾.

Otro punto que es importante de mencionar es el menor riesgo de enfermedades alérgicas cuando existe el antecedente de tener 2 o más hermanos mayores ya que la posibilidad de tener infecciones más tempranas en la vida disminuye el riesgo de sensibilización a alérgenos y favorecen la respuesta Th1^(39,51,52). Todas estas teorías por otro lado tienen diferentes abordajes, por ejemplo refieren que el efecto protector de "familias grandes" (muchos hermanos) no se observa en el primer año de la vida ya que los pacientes se enferman igual y la protección se evidencia hasta los 7 años de edad⁽⁵³⁾.

Nuevamente recordando que a favor de la maduración de Th1 está la exposición temprana a procesos infecciosos que ocurren en guarderías cuando los niños ingresan durante el primer año de vida.

La exposición a perros y gatos provoca síntomas inmediatos de alergia de la vía aérea en pacientes sensibilizados según lo reconocido tanto por médicos como por los pacientes, sin embargo la evidencia epidemiológica sugiere que la exposición a mascotas



durante los primeros años de vida puede reducir el desarrollo subsecuente de atopía. La presencia de mascotas por otro lado provoca un aumento de las endotoxinas y sensibilización⁽⁵⁴⁾, aparentemente por el ya mencionado contacto con lipopolisacáridos que desvían la respuesta inmune a Th-1.⁽⁴⁷⁾

Los niños nacen con ambos tipos de respuesta, pero al madurar su respuesta Th-1 en el primer año de vida bajo la influencia del control ambiental (especialmente infecciones comunes de la infancia) se regula la presencia de atopía.

La contaminación ambiental por tabaquismo, se cataloga como causal de peso y talla bajos al nacimiento. A nivel de la vía respiratoria del feto, el tabaquismo produce efectos conocidos desde hace más de 30 años, como es el menor desarrollo pulmonar⁽⁵⁵⁾ y el mayor riesgo para la presencia de sibilancias durante la vida temprana independiente de la cantidad de exposición al humo del tabaco.⁽⁵⁶⁾

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Esto ha sido documentado en hijos de madres fumadoras por pruebas de funcionamiento pulmonar disminuido en el periodo de la lactancia⁽⁵⁷⁾.

El SO₂ ha sido implicado como un contaminante atmosférico responsable de un aumento de sensibilización alérgica y de desarrollo de patología respiratoria de la vía aérea superior e inferior. Sin embargo, hay estudios controversiales en zonas de alta contaminación donde se observa que la sensibilización atópica es significativamente inferior a la registrada en las zonas de baja contaminación⁽⁴⁹⁾. La presencia de hiperreactividad bronquial es probablemente más frecuente en zonas muy contaminadas a causa de tabaquismo y el tráfico.⁽⁵⁸⁾

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ASPECTOS SOCIOCULTURALES

El nivel sociocultural elevado se asocia con patología alérgica, así como un aumento de dermatitis atópica, sin embargo los niveles de sensibilización a ácaros domésticos son menores en los grupos socioeconómicos altos. Este hecho puede asociarse con una mayor calidad de la vivienda y un mayor nivel de higiene en dichos grupos.⁽⁵⁵⁾

CONCLUSIONES

Es claro que debe existir correlación entre la predisposición genética y los factores ambientales para presentar atopia. Aunque la sensibilización alérgico-específica pueda iniciar *in utero*, la maduración de la respuesta Th1 se consigue influenciando el control ambiental y regulando así la presencia de atopia.

Hasta la fecha no está indicada una dieta de restricción para la madre durante el embarazo o la lactancia de forma preventiva, por el contrario se sugiere una dieta rica en frutas y verduras por su papel antioxidante. También los probióticos se confirma que promueven la respuesta Th1.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ASPECTOS SOCIOCULTURALES

El nivel sociocultural elevado se asocia con patología alérgica, así como un aumento de dermatitis atópica, sin embargo los niveles de sensibilización a ácaros domésticos son menores en los grupos socioeconómicos altos. Este hecho puede asociarse con una mayor calidad de la vivienda y un mayor nivel de higiene en dichos grupos.⁽⁵⁵⁾

CONCLUSIONES

Es claro que debe existir correlación entre la predisposición genética y los factores ambientales para presentar atopia. Aunque la sensibilización alérgico-específica pueda iniciar *in utero*, la maduración de la respuesta Th1 se consigue influenciando el control ambiental y regulando así la presencia de atopia.

Hasta la fecha no está indicada una dieta de restricción para la madre durante el embarazo o la lactancia de forma preventiva, por el contrario se sugiere una dieta rica en frutas y verduras por su papel antioxidante. También los probióticos se confirma que promueven la respuesta Th1.

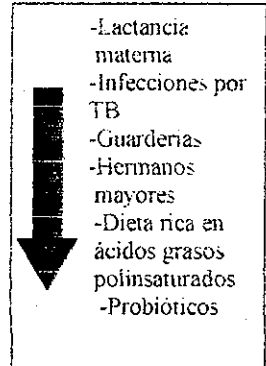
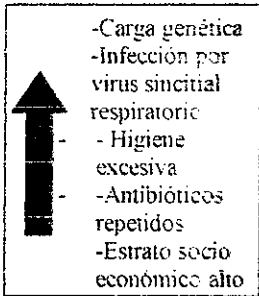
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Además de todas las bondades inmunológicas ya conocidas que confiere la lactancia materna, ésta se asocia con menor incidencia de enfermedades alérgicas lo que representa otro motivo para continuar promoviéndola.

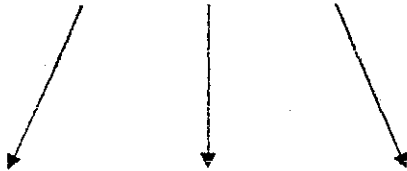
Es necesario el evitar el tabaquismo materno ya que se correlaciona con sibilancias en edad temprana y disminución en las pruebas de función pulmonar. De la misma manera la exposición constante a SO₂ predispone a hiperreactividad bronquial.

Otra de las metas de los investigadores es encontrar una vía para reproducir el efecto protector que ocasionan las infecciones tempranas y al mismo tiempo reducir la gravedad de las mismas. El conocer qué contaminante provoca la maduración del sistema inmune y a la vez mantener un medio ambiente limpio que semeje este ambiente "sucio" lo cual parece ser la clave para revertir la enfermedad atópica.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Atopia



Hiperreactividad por tabaquismo o contaminación

**¿Dermatitis atópica? ¿rinitis?
¿conjuntivitis? ¿asma?**

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

BIBLIOGRAFÍA

1. Bodner C. Bronchial hyperresponsiveness and adult onset wheeze: the influence of atopy. *Eur Resp J.* 1999; 14: 335-8.
2. Hopp RI, Bewtra AK, Watt GD. Genetic analysis of allergic disease in twins. *J Allergy Clin Immunol.* 1984; 73: 265-270.
3. Risch N, Merinkangas K. The future of genetic studies of complex human diseases in twins. *J Allergy Clin Immunol.* 1984; 73: 1516-7.
4. Martinez FD, Holberg CJ, Halonen M et al. Evidence of Mendelian inheritance of serum IgE levels in hispanic and non Hispanics white females. *Am J Hum Genet* 1994. 55: 555-64.
5. Deichman KA, Starke B, Schlenther S, Heinzmann A, Hauschildt S, Forster J, Kuehr J. Linkage and association studies of atopy and the chromosome 11q13 region. *J Med Genet* 1999; 36: 379-382.
6. Kopelman GH, Reijmerink NE, Colin Stine O, Howard TD, Whittaker PA, Meyers DA, Postma DS, Bleecker ER. Association of a promoter polymorphism of CD14 gene and atopy. *Am J Resp Crit Care Med.* 2001; 163 (4): 965-969.
7. Castillo R. Factores de riesgo de la atopia. Available from URL:

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

[http://www.redalergia.com.ar/profesionales/contenidos/bibliod
i/canarias/atopia.html](http://www.redalergia.com.ar/profesionales/contenidos/bibliod
i/canarias/atopia.html)

8. Marsh DC, Hsu SH, Roebber M. HLA-Dw2: a genetic marker for human immune response to short ragweed pollen allergen Ra5. I. Response resulting primarily from natural antigen exposure. *J Exp Med* 1982, 155; 1439-51.
9. Collaborative Study of the Genetics of Asthma (CSGA). A genome wide-search for asthma susceptibility loci in ethnically diverse populations. *Nat Genet* 1997, 15; 389-97.
10. Cookson WO, Sharp PA, Faux JA. Linkage between immunoglobuline E response underlying asthma and rhinitis and chromosome 11q. *Lancet* 1988. 1;1292-95.
11. Williams TJ. Fetal and neonatal IL-13 production during pregnancy and at birth and subsequent development of atopic symptoms. *J Allergy Clin Immunol.* 2000; 105: 951-59.
12. Wahn U. The atopic march: from infancy to adulthood. Postgraduate Syllabus. AAA&Immunology. 57th annual meeting. New Orleans, 2001;17 y 18 de marzo 2001. New Orleans, United States. 2001.p. 117-128.
13. Bjorksten B. The intrauterine and postnatal environments. *J Allergy Clin Immunol.* 1999; 104: 1119-27.

14. Prescott SL, Holt PG, Bjorksten MJ. Effects of maternal allergen-specific IgG in cord blood on early postnatal development of allergen-specific T-cell immunity. *Allergy*. 2000; 55: 470-475.
15. Jones CA, Holloway JA, Warner Jo. Does atopic disease starts in fetal life? *Allergy* 2000; 55: 2-10.
16. Peden DB. Development of atopy and asthma: candidate environmental influences and important periods of exposure. *Environ Health Perspect*. 2000; 108: 475-482
17. Arkachaisri T. Developmental Immunology of the newborn. *Immunol Allergy Clin North Am* 1999. 19; 253-79.
18. Siltanen M. Prematurity at birth reduces the long-term risk of atopy. *J Allergy Clin Immunol*. 2001; 107: 229-34.
19. Shaheen SO. Birth weight, body mass index and asthma in young adults. *Thorax*. 1999; 54: 396-402.
20. Bjorkstén B. Immunologic deviation in early life. Postgraduate Syllabus. AAA&Immunology. 57th annual meeting. New Orleans. 2001; 17 y 18 de marzo 2001. New Orleans. United States. 2001.p.103-112.
21. Exl BM, Deland U, Secretin MC, Preysch U, Wall M, Shmerling DH. Improved general health status in an unselected infant population following allergen induced dietary

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

- intervention program. The ZUFF-study-programme. Part I: study design and 6 months nutritional behaviour. Eur J Nutr. 2000; 39: 89-102.
22. Wang EEL. Breast feeding. En: Canadian Task Force on the Periodic Health Examination. Canadian Guide to Clinical Preventive Health Care. Ottawa: Health Canada, 1994; 232-42.
23. Hanson LA. Breastfeeding provides passive and likely long-lasting active immunity. Ann Allergy Asthma Immunol 1998; 81:523-537.
24. Gdalevich M, Mimouni D, Mimouni M. Breast feeding and the risk of bronchial asthma in childhood: a systematic review with meta-analysis of prospective studies. J Pediatr. 2001; 139: 261-6.
25. Oddy WH, Holt PG, Sly PD, Read AW, Landau LI, Stanley FJ. Association between breast feeding and asthma in 6 years old children: findings of a prospective birth cohort study. BMJ. 1999; 319: 815-9.
26. Halken S, Host A. The lessons of noninterventional and interventional prospective studies on the development of atopic disease during childhood. Allergy. 2000; 55:793-802..

27. Esteban MM. Fundamentos para la prevención de las alergopatías. Red alergias. <http://www.redalergia.com.ar/profesionales/contenidos/bibliodi/canarias/atopia.html>
28. Businco L, Ioppi M, Morse NL. Breast milk from mothers of children with newly developed atopic eczema has low levels of long chain polyunsaturated fatty acids. *J Clin Immunol* 1993; 91:1134-1139.
29. Wright A, Sherrill D, Holberg C, Martinez F. Breast feeding, maternal IgE and total serum IgE in childhood. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104:589-94.
30. Hooper LV, Wong MH, Theil A, Hansson L, Falk PG, Gordon JI. Molecular analysis of commensal host-microbial relationships in the intestine. *Science* 2001; 291: 881-884.
31. Kalliomaki M, Kirjavainen P, Eerola E, Kero P, Salminen S, Isolauri E. Distinct patterns of neonatal gut microflora in infants in whom atopy was and was not developing. *J Allergy Clin Immunol*. 2001; 107: 129-34.
32. Murch SH. Toll of allergy reduced by probiotics. *Lancet* 2001; 357; 1057-9.
33. Ehlenfield DR, Cameron K, Welliver RC. Eosinophilia at the time of respiratory syncytial virus bronchiolitis predicts

- childhood reactive airway disease. *Pediatrics*. 2000; 105: 79-83.
34. Katan M. Epidemiologic evidence of increased airway reactivity in children with history of bronchiolitis. *J Pediatr*. 1999; 135: 8-13.
35. Tuffaha A. The role of respiratory viruses in acute and chronic asthma. *Clin Chest Med*. 2000; 21: 289-300.
36. Schwarze J. The role of viruses in development or exacerbations of atopic asthma. *Clin Chest Med*. 2000; 21: 279-81.
37. Johnston SL. The role of viral and atypical bacterial pathogens in asthma pathogenesis. *Pediatr Pulmonol Suppl*. 1999; 18: 141-3.
38. Herz U, Lacy P, Renz H, Erb K. The influences of infections on the development and severity of allergic disorders. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2000; 12: 632-634.
39. Infante-Rivarde C, Amre D, Gautrin D, Malo JL. Family size, day-care attendance, and breastfeeding in relation to the incidence of childhood asthma. *Am J Epidemiol* 2001; 153: 653-8.

40. Bodner C, Anderson WJ, Reid TS, Godden DJ. Childhood exposure to infection and risk of adult onset wheeze and atopy. *Thorax*.2000; 55:383-387.
41. Lasley MV. Allergic disease prevention and risk factor identification. *Immunol Allergy Clin North Am*. 1999; 19: 149-159.
42. Johnston SL, Openshaw PJM. The protective effect of childhood infections. *BMJ* 2001; 322: 376-377.
43. Tridon A. Atopy parameters in asthmatic infants. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 1999; 9: 222-8.
44. Brehler R. Atopy: immunodeviation and enviroment. *J Allergy Clin Immunol*. 1999; 104: 1128-30.
45. Shaheen SO: Changing patterns of childhood infection and the rise in allergic disease. *Clin Exp Allergy* 25:1034, 1995.
46. von Hertzen L. Mycobacterium tuberculosis infection and the subsequent development of asthma and allergic conditions. *J Allergy Clin Immunol*. 1999; 104(6): 1211-4.
47. Gereda JE, Klinnert MD, Price MR, Leung DYM, Liu AH. Metropolitan home living conditions associated with indoor endotoxin levels. *J Allergy Clin Immunol*. 2001; 107: 790-6.



48. Lynch NR, Goldblatt J, Le Soueff PN. Parasite infections and the risk of asthma and atopy. *Thorax*. 1999; 54: 659-660.
49. Von Mutis E, Martinez FD, Fritzsche C et al. Prevalence of asthma and atopy in two areas of West and East Germany. *Am J Resp Crit Care Med*. 1994; 149: 358-64.
50. Wahn U, Bergman K, Bergman CP et al. The German Multicentre Allergy Study (MAS). En International Workshop on Cohort study on the development of atopy and asthma in infancy and early childhood. Kittendorf. 1996; Pp 11-12.
51. Busse WW. Mechanism and advances in allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: S593-8.
52. Gem JE. Viral and bacterial infections in the development and progression of asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2000; 105: S497-501.
53. Ponsonby AL, Couper D, Dwyer T, Carmichael A, Kemp A. Relationship between early life respiratory illness, family size over time, and the development of asthma and hay fever: a seven year follow up study. *Thorax* 1999; 54: 664-669.

54. Nafstad P, Magnus P, Gaarder PI, Jaakkola JJ. Exposure to pets and atopy-related diseases in the first 4 years of life. *Allergy* 2001; 56: 307-312.
55. Lux AL, Henderson AJ, Pocock SJ, ALSPAC Study Team. Wheeze associated with prenatal tobacco smoke exposure: a prospective, longitudinal study. *Arch Dis Child* 2000; 83: 307-312.
56. Joad JP. Smoking and pediatric respiratory health. *Clin Chest Med.* 2000; 21: 37-46
57. Tager IB, Ngo L, Hanrahan JP. Maternal smoking during pregnancy : effects on lung function during the first 18 months of life. *Am J Resp Crit Care Med* 1995; 152:977-83.
58. Wijst M, Reymeir P, Dold S et al. Road traffic and adverse effects on respiratory health in children. *Br Med J.* 1993; 307: 596-600.
59. Von Mutis E. Enviromental risk factors: outdoor and indoor conditions. En International Workshop on Cohort study on development of atopy and asthma in infancy and early childhood. Kittendorf. 1996; 47-8.