

En esta sección se publican los trabajos presentados en las reuniones científicas organizadas por Sociedades Autonómicas o Regionales de Alergología e Inmunología Clínica. En este número se publican las dos últimas ponencias presentadas en la Reunión Anual de la Sociedad Aragonesa de Alergología, celebrada en For-migal en febrero de 1999. Los trabajos pertenecientes a esta reunión publicados en esta misma revista en otras secciones así como los publicados en otras revistas, aparecen únicamente referenciados en esta sección.

Punto de Encuentro

REUNION ANUAL DE LA SOCIEDAD ARAGONESA DE ALERGOLOGÍA

Tercera Ponencia. Asma ocupacional en panaderos: papel de las enzimas

Moderador: M. Hinojosa

Médico Adjunto al Servicio de Alergia. Hospital Ramón y Cajal. Madrid.

ASMA OCUPACIONAL EN PANADEROS: PAPEL DE LAS ENZIMAS

M. Hinojosa

Médico Adjunto del Servicio de Alergia. Hospital Ramón y Cajal. Madrid.

Los cereales continúan siendo, aún hoy, el principal componente de la dieta humana en todo el mundo. De ellos se obtiene una enorme variedad de productos alimentarios que aportan hidratos de carbono, proteínas y vitaminas del grupo B.

Desde que el hombre comenzó a utilizar estos granos, léase la prehistoria, se dio cuenta de que podían producirle enfermedad, sobre todo síntomas respiratorios. Por este motivo, en la antigua Roma, los esclavos que trabajaban en la molienda y tathonas usaban máscaras para su protección^{1,2}. La primera descripción científica del asma del panadero ocurrió en 1713 a cargo del "padre de la medicina ocupacional" Ramazzini³. Sin embargo, el polvo duro de cereales no es el único agente sensibilizante. Numerosos contaminantes naturales y aditivos que pueden estar presentes en el grano o en la harina, actúan de hecho como alérgenos capaces de producir la enfermedad.

Destacan entre ellos los hongos *Alternaria tenuis* y *Aspergillus fumigatus*, el gorgojo (*Sitophilus granarius*), los ácaros de depósito: *Acarus siro*, *Lepidoglyphus destructor*, *Glycyphagus domesticus* y *Tyrophagus putrescentiae*. Estos están con mayor frecuencia presentes en el grano y son los responsables principales del "asma de los graneros".

Numerosos aditivos se añaden a la harina de trigo para mejorar las propiedades reológicas de la masa y así mejorar la calidad y modificar el aspecto del pan y la repostería, los pasteles de fantasía, etc. Además así se acelera y economiza el proceso de horneado.

Entre estos aditivos destacan las enzimas hidrolizantes de carbohidratos, especialmente la alfa-amilasa fúngica, obtenida del *Aspergillus oryzae*⁴ pero también otras enzimas glucolíticas como la celulasa y hemicelulasa del *Aspergillus niger*^{5,6}.

Por otro lado también se han descrito pacientes con asma del panadero causadas por otras harinas no procedentes de cereales, pero que se añaden a éstas para mejorar o modificar el producto final. Destaca en este aspecto la harina de soja, cuyos determinantes alérgicos más importantes son también enzimas: el inhibidor de la tripsina de soja (SBTI) y la lipooxidasa⁷.

También la harina de alforfón o trigo sarraceno (*Fagopyrum schulentum*) que se emplea en la elaboración de "crêpes"⁸ y la harina de almortas⁹ destinada ocasionalmente al consumo humano para la preparación de gachas, pueden producir asma ocupacional.

Como podemos apreciar son muchas las sustancias que componen actualmente la harina de cereales que pueden actuar como alérgenos. Un lote de harina tendrá un "perfil alérgico" determinado en función del tiempo y condiciones de almacenamiento de grano del que procede y de la posterior manipulación y procesamiento a que será sometida.

De entre los alérgenos de la harina, las enzimas constituyen posiblemente el grupo más interesante por varios motivos. En primer lugar porque este grupo, en conjunto, es el que con mayor frecuencia induce sensibilización. En segundo lugar porque las enzimas constituyen un grupo de alérgenos extraordinariamente distribuido y que forma parte de una mayoría de los antígenos conocidos.

Por ejemplo, el Der p I, y el Der f I son glicoproteínas con un PM de 24.000 D, de una secuencia de aminoácidos muy similar a la papaína.

El Der p III y Der f III son proteasas de 29.000 D y el grupo IV de los antígenos del dermatofagoides son enzimas de su tracto entérico con un PM de 60.000 D.

Las principales fracciones alérgicas procedentes de la orina, secreciones salivares y sudoríparas de los animales, contienen proteasas. Las fosfatasa ácida son un componente alérgico de gran importancia en los pólenes y las fosfoliasas son enzimas que se constituyen como determinante antigénicos mayores del veneno de himenópteros¹⁰.

El conocimiento de las enzimas como alérgenos, es pues, fundamental para mejor comprender la Alergología y en este sentido, como en tantos otros, la investigación sobre el asma ocupacional ha aportado "una gran parte del material" a los archivos de este conocimiento.

Está pues, sobradamente justificada la decisión de la Sociedad Aragonesa de Alergia, de organizar esta Ponencia dentro de su Reunión Anual.

Referencias bibliográficas

1. Quirce S, Valdivieso R. Asma ocupacional inducida por harina de cereales. En: Losada E, Hinojosa M, editores. Asma Ocupacional. SAEIC-J.R. Prous. Barcelona 1994; 141-151.
2. Thiel H, Hulmer WT. Baker's asthma: Development and possibility for treatment. Chest 1980; 78 (supl.): 400-405.
3. Ramazzini B. Disease of bakers and millers. En: De morbis artificum diatriba (texto en latín de 1713, revisado y traducido por Wilmer Cave Wright). The University of Chicago Press, Chicago 1940; 235-252.
4. Baur X, Fruttmann G, Hang B, Rasche B, et al. Role of *Aspergillus fumigatus*-derived enzymes in baker's asthma. Lancet 1986; i: 43.
5. Losada M, Hinojosa M, Moneo I, et al. Occupational asthma caused by cellulase. J Allergy Clin Immunol 1986; 74: 635-640.

6. Quirce S, Cuevas M, Díez Gómez ML, Hinojosa M, Losada M. Respiratory allergy to *Aspergillus* derived enzymes in baker's asthma. J Allergy Clin Immunol 1992; 90: 970-978.

7. Baur X. Allergy to enzymes in foods. En SAEIC. SANED editores. Enzymes and Allergy. Madrid 1991; 99-106.

8. Valdivieso R, Moneo I, Pola J, Muñoz T, Zapata C, Hinojosa M, Losada E. Occupational asthma and urticaria caused by *Lathyrus sativus* flour. Allergy 1988; 43: 536-539.

9. Fraj J, Quirce S, Martín C, Cuevas M, De la Hoz B, Dávila I, Losada E. Reacciones de hipersensibilidad a la harina de almorta. Rev. Esp Alergol Immunol Clin 1991; 6: 47-51.

10. Enzymes and allergy. SANED-SEaic editores. Madrid 1991.

IMPORTANCIA DE LAS ENZIMAS EN EL ASMA OCUPACIONAL

E. Losada Cosmes

Jefe Sección de Alergia Hospital Ramón y Cajal. Madrid.

Introducción

De entre los muchos agentes etiológicos de asma ocupacional conocidos, las enzimas forman uno de los grupos más importantes.

A su alto poder sensibilizante se une su frecuencia cada vez más llamativa. Por otra parte, su alto peso molecular hace que sean un modelo perfecto para estudiar los mecanismos de hipersensibilidad, -IgE mediados-, implicados en la patogenia del asma ocupacional.

Las cifras conocidas de prevalencia de sensibilización en las personas expuestas superan, con mucho, las admitidas para alérgenos convencionales. En la misma medida la aparición de síntomas clínicos, -Rinitis o Asma-, en los trabajadores expuestos y sensibilizados, son llamativamente altos.

Por otra parte existe actualmente un interés creciente en estudiar y conocer la actividad enzimática de los alérgenos comunes que inducen cuadros alérgicos. Algunos de los alérgenos principales de los ácaros, pólenes, excretas de animales, entre otros, han sido reconocidos como enzimas.

Las posibilidades de sensibilización a enzimas desborda el ámbito laboral. Su utilización, no sólo a nivel industrial (industria farmacéutica y alimentaria), hace que otras vías puedan ser responsables de sensibilización y de aparición de sistemas clínicos. Así, se han descrito anafilaxias por ingesta de carne que contenga papaína y conjuntivitis por el uso de líquidos limpiadores de lentillas que contienen igualmente papaína. No podemos olvidar los cuadros anafilácticos inducidos por el uso de quimopapina en el tratamiento de la hernia de disco.

En el tema que nos ocupa, la vía inhalativa es la importante, pero, como alergólogos, no podemos olvidar que se pueden producir sensibilizaciones por otras vías (digestiva, cutánea o percutáneas).

Numerosas enzimas han sido descritas como responsables de inducir cuadros de asma ocupacional: tripsina, bromelina, papaína, peptinasa, pepsina, celulasa, flaviastasa, lipasa, alfaamilasa, subtilisinas, xilanas, etc.¹.

Los más importantes por su frecuencia, o porque han sido estudiados más intensamente en nuestro país, serán descritos más adelante.

Origen de las enzimas y usos más frecuentes

El origen de las enzimas es muy diverso. Algunas tienen origen vegetal, como la papaína y la bromelina, que se obtienen de la papaya y de la piña, respectivamente. Otras tienen origen micógeno y como la alfaamilasa que procede del *Aspergillus oryzae*, o la celulasa del *Aspergillus niger*. Otros proceden de bacterias, siendo las más conocidas las enzimas derivadas del *Bacillus subtilis* (subtilisina A y B). De órganos de animales (páncreas de cerdo) se obtienen, igualmente, tripsina, alfaamilasa y lipasa, etc.

Los usos de las enzimas son numerosas y algunas de ellas, como la papaína, heterogéneas y dispares (Tabla I). Pero básicamente, dos son las principales fuentes de exposición laboral, pero no únicas y por tanto las responsables de inducir cuadros de asma ocupacional: Industria farmacéutica y alimentaria, donde se utilizan como parte integrante de algunos medicamentos y como aditivos o mejorantes del pan, respectivamente. No debemos olvidar el uso de enzimas en la industria de detergentes, y el importante papel de los mismos como desencadenantes de asma ocupacional en los trabajadores expuestos a detergentes biológicos.

Tabla I. Usos más habituales de la papaína y fuentes de exposición

Doméstico

Sales de baño.

Como ablandador de productos cárnicos.

Algunos cosméticos contienen papaína.

Medicamentos

Antidispépticos.

Como medicamentos tópicos para el tratamiento de úlceras cutáneas y para el descubrimiento de tejidos necróticos.

Medida terapéutica para el tratamiento de la impactación de carne en el esófago.

En el tratamiento de la hernia discal se ha utilizado la quimopapaína.

Ocupacional

Industrias de cosmetología.

Industrias alimentarias.

Industrias farmacéuticas.

Laboratorios de bioquímica, hematología e inmunología.

Industria cervecera.

Enzimas derivados del *B. subtilis*

Del *B. subtilis* se obtienen enzimas proteolíticas, denominadas genéricamente subtilisinas de los que la alcalasa y amaxatasa presentan actividad enzimática en un rango de pH y temperatura amplios. Por su capacidad para eliminar las manchas de proteínas son adecuados para formar parte de los llamados detergentes biológicos.

Dentro de la subtilinas, se describieron dos grupos, los subtilinas de tipo A y de tipo B. Todos eran peptidasas alcalinas estables al color; existen otras enzimas (amilasa) en los preparados enzimáticos comercializados en los detergentes biológicos.

En la década de los 60 tanto en Europa como en EE.UU. el empleo de estos detergentes biológicos era enorme, hasta el punto de que el 70% de los detergentes utilizados contenían estas enzimas.

A los pocos años de iniciar su utilización aparecieron las primeras publicaciones acerca de la sensibilización a estas enzimas en Inglaterra. En 1969 aparece el primer trabajo de Flindt² en el que describe a 20 trabajadores, de una industria de detergentes, sensibilizados a estas enzimas. En el mismo año aparece un trabajo de Pepys³ en el que describe que el 21% de los trabajadores de una empresa expuestos estaban sensibilizados y que el período de latencia había sido de 6 meses. Describió los síntomas pulmonares como reacciones tipo III (alveolitis alérgica extrínseca), ya que había encontrado precipitinas en el suero de estos pacientes, hecho no confirmado posteriormente. Se describieron igualmente cuadros de asma por estas enzimas en personas que utilizaban en su domicilio detergentes biológicos. Estas publicaciones crearon un estado de inquietud social y médica, hasta el punto de aparecer debates intensos entre los productores industriales y los médicos. Este hecho dio lugar a instaurar medidas preventivas importantes.

La encapsulación de las enzimas, con el fin de disminuir su capacidad para producir polvo, hizo que se produjera una disminución muy importante en el número de los trabajadores sensibilizados y con clínica de asma bronquial.

Se puede afirmar en este caso, que la aplicación de correctas medidas de control ambiental y la modificación del sistema de producción, ha sido suficiente para que un problema de gran importancia médica dejara de serlo.

Enzimas de origen vegetal: papaína y bromelina

Papaína

La papaína es una enzima proteolítica obtenida de la *Carica papaya*, con un peso molecular de 23.000 daltons.

Por su amplio uso y su gran capacidad sensibilizante es, sin duda, una de las enzimas más importantes como agente etiológico de asma ocupacional.

Sus usos y aplicaciones son numerosos (Tabla I), por lo que fuera del ámbito laboral se pueden producir sensibilizaciones. Así se han descrito casos de anafilaxia por comer hamburguesas a los que se añade papaína como ablandador de la carne, o conjuntivitis intensas por el uso de papaína como limpiador de las lentes de contacto, o incluso, su uso como aclarador de la cerveza, ha producido reacciones alérgicas al ingerir dicha bebida.

Sin embargo, la fuente de exposición más importante es la industria farmacéutica. La papaína se utiliza en forma de polvo en diversas preparaciones medicamentosas, siendo la vía inhalatoria la vía sensibilizante más importante.

Aunque existen publicaciones de sensibilización a papaína de hace ya más de 50 años^{4,5}, fue a finales de la década de los 70, cuando aparecieron importantes publicaciones internacionales sobre el destacado papel etiológico de la papaína en el asma ocupacional y el alto poder sensibilizante de esta enzima, demostrándose en todos ellos la implicación patogénica de un mecanismo IgE mediado.

Se confirmó igualmente la alta prevalencia de sensibilización en los trabajadores expuestos.

Tarlo⁶, Baur^{7,8}, Novey⁹ y Flindt¹⁰ fueron los autores de los primeros trabajos, coincidiendo todos ellos en que la sensibilización a papaína en trabajadores expuestos podría alcanzar al 30-40% de ellos¹¹.

La aportación española al conocimiento del asma ocupacional inducido por papaína no ha sido pequeña.

En la década de los 80 aparecen los primeros trabajos que continuaron en los años posteriores. Nuestro grupo¹²⁻¹⁴ realizó por aquellos años un estudio epidemiológico en una industria farmacéutica en la que se elaboraban medicamentos que contenían diversas enzimas, entre ellas, papaína. De los 83 trabajadores que participaron en el estudio, en 26 de ellos los test cutáneos con papaína eran positivos (31%) y la IgE específica era significativamente más elevada en el grupo de trabajadores expuesto que en el grupo utilizado como control; y dentro de los expuestos existían igualmente diferencias altamente significativas en aquellos con test cutáneos positivos frente a los expuestos con test cutáneos negativos. En los test de provocación inhalativa realizados se obtuvieron respuestas inmediatas y, a veces, duales.

Otros autores españoles han realizado, igualmente aportaciones importantes¹⁵ confirmando el alto poder sensibilizante de esta enzima.

Bromelina

La bromelina es otra de las enzimas de origen vegetal implicado como agente etiológico del asma ocupacional.

Se obtiene de la *Ananas comosus* (piña americana); tiene, como la papaína, actividad proteolítica y un peso molecular de 33.000 daltons.

La utilización como integrante de medicamentos antidisépticos hace que la industria farmacéutica sea la principal fuente de exposición.

La primera publicación de asma ocupacional por bromelina apareció en 1978¹⁶, demostrándose que una respuesta IgE mediada era la responsable del cuadro clínico. Unos años más tarde aparecieron las primeras publicaciones españolas¹².

Baur⁷ demostró la existencia de reactividad cruzada entre papaína y bromelina, hecho confirmado por nuestro equipo¹³, lo que confiere a la papaína y bromelina peculiaridades clínicas e inmunológicas muy interesantes.

En el estudio efectuado por nosotros y citado anteriormente^{12,13}, en 18 de los trabajadores que participaron en el estudio, tenían test cutáneos positivo con bromelina e IgE específica y, sin embargo, ninguno de ellos estaba expuesto a bromelina, pero sí a papaína.

En nuestros pacientes, la provocación bronquial con bromelina inducía respuestas inmediatas y, en algunos casos, respuestas duales.

Enzimas de origen micógeno: celulasa y alfa-amilasa

Celulasa

Es una enzima de origen diverso, aunque se obtiene fundamentalmente de hongos: *Aspergillus niger* y *Trichoderma viride*.

Se utiliza en la industria farmacéutica como medicamento para ayuda digestiva y en la industria alimenticia como aditivo o mejorante de productos de panadería o para separar fracciones proteicas o componentes de otros alimentos.

Nuestro grupo describió, por primera vez, el papel etiológico de esta enzima en el asma ocupacional. Se trataba de dos trabajadores de la industria farmacéutica, expuestos a polvo de diversas enzimas, en los que se demostró que estaban sensibilizados a celulasa (test cutáneos e IgE específica positivos), y en el test de provoca-

ción bronquial específica se obtuvieron en ambos casos respuestas inmediatas¹⁷.

En dicho trabajo se demostró un hecho, en nuestra opinión importante: la existencia de reactividad cruzada entre la enzima (celulasa) y el hongo productor (*A. Niger*).

Unos años más tarde aparecen publicaciones sobre la influencia de esta enzima en el asma del panadero¹⁸⁻²¹. Entre el 5-24% de los pacientes con asma del panadero están sensibilizados a enzimas de origen micógeno¹⁸ y el 10% de un grupo de 247 panaderos sintomáticos tenía un (RAST) positivo a hemicelulasa obtenida del *Aspergillus niger*²².

Estos datos y los recogidos en otras publicaciones posteriores indican el cada vez más importante papel de esta enzima como agente etiológico de asma ocupacional.

Alfa-amilasa

De todas las enzimas conocidas, probablemente la alfa-amilasa, sea desde el punto de vista alergológico, la más importante. Su poder sensibilizante elevado y su utilización tanto en la industria farmacéutica como, y especialmente, en la industria alimentaria, donde cada vez se utiliza más como mejorante de productos de panadería, favorece la aparición de sensibilizaciones a dicha enzima. Las publicaciones aparecidas en los últimos años son numerosas.

Tienen orígenes diversos: órganos de animales, bacterias y hongos. La más conocida es, sin duda, la derivada del *Aspergillus oryzae*. Tiene un peso molecular de 51.000 daltons. Es la enzima glucolítica que cataliza la hidrólisis de los grupos 1-4 glucósidos de los carbohidratos.

En la industria farmacéutica se utiliza por su actividad antidiarréica y antiinflamatoria, y en la industria de la panadería tiene amplio uso como mejorante del pan y productos de bollería.

Flindt¹⁰, en 1979, fue el primero en describir asma ocupacional por alfa-amilasa; basó el diagnóstico en la historia clínica y en el resultado de los test cutáneos. Pocos años después Wiessman y Baur²³ describen la sensibilización a alfa-amilasa de origen pancreático en un grupo de trabajadores expuestos, y nuestro grupo²⁴ presentó una comunicación con 2 trabajadores de la industria farmacéutica con asma ocupacional por alfa-amilasa del *Aspergillus oryzae*. En ambos casos se demostró un mecanismo IgE mediado y los test de

provocación bronquial fueron positivos. Unos años más tarde publicamos los resultados de un estudio realizado con 83 trabajadores de la industria farmacéutica, expuestos a enzimas, en los que, en 26 de ellos existían test cutáneos positivos a alfa-amilasa e IgE específica²⁵. Los test de provocación bronquial realizados en 14 trabajadores fueron positivos en todos los casos. Recientemente otras aportaciones han aparecido²⁶ sobre la sensibilización a diversas preparaciones de alfa-amilasa.

En la industria alimentaria, se empezó a valorar el papel importante de esta enzima en el asma del panadero, con los trabajos de Baur^{27,28} y Birnbaum²⁹. En los últimos años han sido numerosos los trabajos confirmando estos hallazgos y la importancia de la alfa-amilasa como agente etiológico del asma del panadero.

La aportación española en los últimos años en este campo ha sido no sólo numerosa, sino importante. Blanco Carmona y colaboradores³⁰ publican el caso de un paciente con asma del panadero, en el que al alfa-amilasa es el agente responsable. Quirce y colaboradores²¹ publican un número más amplio de trabajadores expuestos a harina de cereales, en los que se confirma la existencia de sensibilización a enzimas, alfa-amilasa y celulasa fúngicas. Blanco Carmona y colaboradores³¹ publican una serie de 7 casos de asma ocupacional en panadería por sensibilización a alfa-amilasa del *Aspergillus oryzae*. Otros autores españoles han hecho aportaciones interesantes en este campo^{32,33}.

No podemos olvidar las importantísimas aportaciones realizadas en este campo del asma del panadero por la Dra. Alicia Armentia^{34,35} que investiga el papel de estas enzimas y a un inhibidor de la alfa-amilasa como agentes importantes en la etiología de este cuadro.

Es posible que algunos trabajos españoles hayan quedado fuera de esta revisión bibliográfica, mis disculpas por ello.

Referencias bibliográficas

1. Losada E. Asma Ocupacional por sensibilización a enzimas. En: Asma Ocupacional, E. Losada y M. Hinojosa, ed., Ed. Proust Barcelona 1994; 111-127.
2. Flindt MLH. Pulmonary disease due to inhalation of derivatives of *Bacillus subtilis* containing proteolytic enzymes. Lancet 1969; 1: 1177-1181.
3. Pepys J, Hargreave FE, Longbottom JL, Faux J. Allergy reactions of the lungs to enzymes of *Bacillus subtilis*. Lancet 1969; 1: 1181-1184.

4. Beecher W. Hyperesthetic rhinitis and asthma due to digestive ferments. *Illinois Med J* 1931; 59: 342.
5. Osgood H. Atopic sensitivity to caroid (papain). *J Allergy* 1945; 16: 245.
6. Tarlo SM, Shaikh W, Bell B, Cuff M, Davies GM, Doilovich J, Hargreave FE. Papain-induced allergic reactions. *Clin Allergy* 1978; 8: 207-215.
7. Baur X. Studies of the specificity of human IgE-antibodies to the plant proteases papain and bromelain. *Clin Allergy* 1979; 9: 451-457.
8. Baur X, Fruhmann G. Papain induced asthma: Diagnosis by skin test, RAST and bronchial provocation test. *Clin Allergy* 1979; 9: 75-81.
9. Novey HS, Marchioli LE, Sokol WN, Wells ID. Papain-induced asthma. Physiological and immunological features. *J Allergy Clin Immunol* 1979; 63: 98-103.
10. Flindt MLH. Allergy to alpha-amylase and papain. *Lancet* 1979; 1: 1407-1408.
11. Baur X. Clinical symptoms and results of skin test, RAST and bronchial provocation in thirty three papain workers: Evidence for strong immunogenic potency and clinically relevant "proteolytic effects of airborne papain. *Clin Allergy* 1982; 12: 9-17.
12. Losada E, Hinojosa M, Domínguez J, Moneo J, Carrillo T, Sánchez Cano M. Clinical and immunological findings in occupational allergy due to proteolytic enzymes papain and bromelin. *Annual Meeting of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology, Estocolmo* 1985; Abstr., 159.
13. Losada E, Hinojosa M, Moneo I, Domínguez J, Cuevas M, Armentia A, Teresa C. Asma bronquial ocupacional por inhalación de papaina: Hallazgos clínicos, inmunológicos y modelos de respuesta bronquial. *Rev Esp Alergol Inmunol Clin* 1986; 1: 29-33.
14. Losada E. Asma ocupacional por sensibilización a enzimas. Resultados del cuestionario clínico y de los test cutáneos. *Rev Esp Alergol Inmunol Clin* 1991; Supl. 3: 2-12.
15. Garmendia JF y Joral A. Hipersensibilidad inmediata con papaina. *Rev Esp Alergol Inmunol Clin* 1992; 7: 167-170.
16. Galleguillos F. Asthma caused by bromelin inhalation. *Clin Allergy* 1978; 8: 21-24.
17. Losada E, Hinojosa M, Moneo I, Domínguez J, Díez Gómez ML. Occupational asthma caused by cellulose. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 77: 635-639.
18. Baur X, et al. Baking ingredients as a contributory cause of baker's asthma. *Dtsch Med Wochenschr* 1988; 113: 1275-1278.
19. Baur X, Sauer W, Weiss W. Baking additives as new allergens in baker's asthma. *Respiration* 1988; 54: 70-72.
20. Tarvainen K, Kanena L, Tupasela D, et al. Allergy from Allulase and Xylanase enzymes. *Clin Exp Allergy* 1991; 21: 609-615.
21. Quirce S, et al. Respiratory Allergy to *Aspergillus*-derived enzymes in baker's asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90: 970-978.
22. Baur X. Allergy to enzymes in foods. *Enzymes and Allergy*, Ed. L. Berrens and J. M. Cortada, C.B.F. Leti, S.A. 1991; 99-106.
23. Wiessman KJ, Baur X. Occupational lung disease following long-term inhalation of pancreatic extracts. *Eur J Respir Dis* 1985; 66: 13-20.
24. Díez Gómez ML, Carrillo T, Domínguez J, Cuevas M, Hinojosa M, Armentia A, Losada E. Occupational asthma due to alpha-amylase. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1986; 22 (Supl. 8): 117.
25. Losada E, Hinojosa M, Quirce S, Sánchez Cano M, Moneo I. Occupational asthma caused by alpha-amylase inhalation: Clinical and immunologic findings and bronchial response patterns. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 89: 118-125.
26. Moneo I, et al. Skin-prick test for hypersensitivity to alpha-amylase preparations. *Occup Med* 1995; 45(3): 151-155.
27. Baur X, Fruhmann G, Haug B, Rasche B, Reiher W, Weiss W. Role of *Aspergillus amylase* in Baker's asthma. *Lancet* 1986; i: 43.
28. Baur X, Sauer W, Weiss W. Baking additives as new allergens in baker's asthma. *Respiration* 1988; 54: 70-72.
29. Birnbaum J, Latil F, Vervloet D, Senft M, Charpin J. Role de l'alpha-amylase dans l'asthma du boulanger. *Rev Mal Respir* 1988; 5: 519-521.
30. Blanco Carmona JG, et al. Occupational asthma caused by sensitivity to alpha-amylase. *Allergy* 1991; 46: 274-276.
31. Blanco Carmona JG, et al. Asma ocupacional del panadero por sensibilización a alfa-amilasa. *Rev Esp Alergol Inmunol Clin* 1992; 7: 75-78.
32. Valdivieso R, et al. Baker's asthma caused by alpha amylase. *Ann Allergy* 1994; 73: 337-342.
33. Alvarez MJ, et al. Diversity of allergens causing occupational asthma among cereal workers as demonstrated by exposure procedures. *Clin Exp Allergy* 1996; 26: 147-153.
34. Sánchez Monge R, et al. Wheat flour peroxidase is a prominent allergen associated with baker's asthma. *Clin Exp Allergy* 1997; 27: 1130-1137.
35. Barber D, et al. A barley flour inhibitor of inrect alpha-amylase is a major allergen associated with baker's asthma disease. *FEBS letters* 1989; 1: 119.

ALERGIA RESPIRATORIA OCUPACIONAL A α -AMILASA EN PANADEROS

J. Fraj Lázaro

Servicio de Alergia.

Hospital Clínico Universitario "Lozano Blesa". Zaragoza.

Introducción

La alergia respiratoria de origen laboral en trabajadores de la industria panadera y actividades afines es muy prevalente, pudiendo afectar al 10-20% de los profesionales¹⁻³. Aunque no hay datos epidemiológicos publicados, sospechamos que el asma del panadero es una de las enfermedades respiratorias ocupacionales más frecuentes en España. La mayoría de panaderos con asma ocupacional están sensibilizados a la harina de trigo y a los ácaros de almacenamiento. Sin embargo, en los últimos años está creciendo la importancia de algunos aditivos de la harina, especialmente la α -amilasa, como causa de rinitis y asma. La α -amilasa fúngica (1,4-a-D-glucan glucanohidrolasa),

comúnmente derivada de *Aspergillus oryzae*, es una glicoproteína de 52 kD que cataliza la hidrólisis de enlaces internos a (1,4)-glicosídicos en polisacáridos más sencillos. Rutinariamente se añade a la harina de trigo, en mg por kg de harina, para acelerar el proceso de panificación y mejorar la calidad del pan.

Los primeros casos de asma ocupacional por alergia a α -amilasa fueron descritos por Flindt⁴ en trabajadores de la industria farmacéutica, basando su diagnóstico en la historia clínica y en pruebas cutáneas. Unos años después, Wiessmann y Baur⁵ demostraron que la α -amilasa pancreática era responsable de los síntomas de alergia respiratoria en un grupo de trabajadores expuestos a extractos pancreáticos, a través de un mecanismo de hipersensibilidad inmediata IgE-mediada, hecho corroborado recientemente por Aiken et al⁶. La primera descripción de alergia a enzimas en panaderos con asma profesional corresponde a Baur et al⁷ quienes demostraron, mediante pruebas "in vivo" e "in vitro", una prevalencia de sensibilización a α -amilasa del 34% en trabajadores sintomáticos. En España, el primer caso de asma ocupacional por α -amilasa, demostrado mediante prueba cutánea, IgE específica y prueba de provocación bronquial, fue descrito en 1991⁸ en un panadero. Un año después, Losada et al⁹ demostraron sensibilización al enzima mediante prueba cutánea e IgE específica en 26 trabajadores de los 83 expuestos (31%) a polvo de α -amilasa en una planta farmacéutica. La provocación bronquial con α -amilasa fue positiva en 6 de los 14 trabajadores testados, observándose únicamente un patrón de respuesta inmediata. En ese mismo año, otros autores españoles¹⁰, en un elegante trabajo, demuestran hi-

persensibilidad tipo I a α -amilasa y celulasa en 5 panaderos mediante prueba cutánea, test de liberación de histamina y enzimoimmunoensayo reverso (REIA) para IgE específica. El test de provocación bronquial resultó positivo para α -amilasa, celulasa o ambos, observándose respuestas asmáticas inmediatas o duales. El estudio de inhibición del REIA no mostró sensibilidad cruzada entre estos dos enzimas aunque sí entre α -amilasa y *Aspergillus oryzae*.

En este original presentamos los resultados de un estudio clínico llevado a cabo en 7 panaderos expuestos al polvo de harina de trigo y sus aditivos, entre ellos el enzima de origen fúngico α -amilasa, que consultaron por síntomas de rinitis y asma en relación con su actividad profesional.

Material y métodos

Pacientes

Desde noviembre de 1994 hasta junio de 1998 fueron evaluados en nuestro Servicio siete panaderos por síntomas respiratorios relacionados con su trabajo. Sus edades variaron entre los 22 y 54 años, con una media de edad de 31,6 años. Cuatro son hombres y 3 mujeres. Las características clínicas de los pacientes se presentan en la Tabla I. Todos presentaron episodios progresivamente más intensos de tos, disnea, opresión torácica, sibilancias, obstrucción nasal, rinorrea acuosa y salvas de estornudos, con un período de latencia que osciló entre varios meses y más de 20 años. Todos tuvieron un patrón ocupacional típico, con mejoría sintomática en vacaciones y períodos de bajas laborales, hasta quedar prácticamente asintomáticos. En los pacientes 1 y 2 los

Tabla I. Características clínico-funcionales de los pacientes

Paciente	1	2	3	4	5	6	7	
Edad	24	35	54	22	26	29	31	24
Sexo	M	V	V	M	V	V	M	V
Profesión	Panadero	Panadero	Panadero	Panadero	Panadero	Panadero	Panadero	Panadero
Síntomas	R-A	R-A	R-A	R-A	R-A	R-A	R-A	R-A
Atopia	+	-	+	-	+	+	-	-
FEV ₁ (%)	53	55	116	100	104	84	101	101
PBD (%)	38	61	Neg.	12	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.
PC-20 metacolina (mg/ml)	ND	ND	0,23	ND	0,74	5	1,1	1,1

R-A, Rinitis-Asma. ND, No determinado. PBD, Prueba broncodilatadora.

síntomas llegaron a ser crónicos e intensos, precisando asistencia médica urgente en varias ocasiones.

Además de la exposición a la harina de trigo, estos trabajadores manipulaban también otros productos utilizados como aditivos de la harina en cuya composición entra a formar parte la α -amilasa (*T-500*[®], *Puratos*[®] y *MP-Vital Extra G*[®]). La relación causal entre la inhalación de material pulverizado derivado de la harina y sus aditivos con la aparición inmediata de síntomas era evidente. A los pocos minutos de la exposición aparecían síntomas agudos de rinoconjuntivitis, tos, disnea y sibilancias que, a menudo, se hacían más intensos al final de la jornada laboral. Los pacientes 2 y 4 habían sido estudiados previamente en otros centros, obteniéndose resultados negativos en prueba cutánea e IgE específica para ácaros de almacenamiento y harinas de cereales. A pesar de emitirse un diagnóstico etiológico de alergia respiratoria ocupacional, ninguno de nuestros pacientes ha abandonado su trabajo, alegando motivos de precariedad laboral. Como alternativa se les ha aconsejado repetidamente extremar las medidas higiénicas en su lugar de trabajo, evitando la exposición cuando sea posible, instalando sistemas de ventilación-extracción y administrando tratamiento farmacológico antiinflamatorio y broncodilatador de forma permanente.

Preparación del extracto antigénico

La α -amilasa pura, derivada de *Aspergillus oryzae*, fue suministrada por la compañía Merck-Igoda, S.A. (Barcelona, España), en forma de polvo fino. El extracto alergénico fue preparado disolviendo 2 gm de α -amilasa en 20 ml de suero fisiológico isotónico, 0,9%, a temperatura ambiente. Después de que la solución fuera agitada manualmente durante 60 minutos, se pasó a través de un papel de filtro y, a continuación, se dializó contra suero fisiológico isotónico durante 24 horas. Finalmente, se pasó a través de un filtro Millipore de 0,22 mm (Millipore Corp. Bedford, Mass.) para esterilización. Esta solución tuvo una concentración final de 10% peso/volumen, considerándose el extracto madre no diluido. Parte de este extracto se glicerizó para pruebas cutáneas y parte se diluyó en suero fisiológico isotónico para pruebas de provocación bronquial.

Pruebas cutáneas

Las pruebas cutáneas, realizadas mediante la técnica del *prick test*¹¹, se hicieron con el extracto antigénico descrito anteriormente. El fosfato de histamina a una

concentración de 10 mg/ml y el suero fisiológico isotónico al 0,9% se utilizaron como controles positivo y negativo, respectivamente. Las respuestas fueron examinadas 15 minutos después midiendo el diámetro mayor del habón. Se consideró una reacción como positiva cuando el tamaño del habón era igual o superior a 3 mm, acompañado de eritema, siendo negativo el *prick test* con el diluyente. Diez sujetos atópicos no expuestos, que sirvieron como grupo control, fueron testados con la concentración máxima (10% peso/volumen) del extracto de α -amilasa. Se hicieron también pruebas cutáneas con una batería de aeroalergenos comunes y ocupacionales (Alergia e Inmunología Abelló, Madrid, España) que incluyeron pólenes (gramíneas, olivo y malezas), ácaros (*Dermatophagoides spp*, *Lepydogyphus*, *Tyrophagus*, *Acarus siro*, *Gohieria*, *Euroglyphus*, *Glycyphagus* y *Bloimia*), epitelios de perro y gato, hongos (*Alternaria*, *Cladosporium* y *Aspergillus fumigatus*) y harinas de cereales (trigo, centeno, cebada, avena y maíz).

Determinación de IgE específica

La concentración de anticuerpos IgE específicos para α -amilasa se determinó mediante la técnica del FEIA CAP System (Pharmacia Diagnostics AB, Uppsala, Sweden), siguiendo las instrucciones del fabricante.

Pruebas de provocación bronquial

La prueba de provocación inhalativa bronquial inespecífica con metacolina se realizó siguiendo la metodología de Cockcroft et al¹², con algunas modificaciones¹³. Con el objetivo de demostrar la existencia de asma bronquial mediante las pruebas broncomotoras de rutina (broncodilatadoras o broncoconstrictoras), sólo se hizo en aquellos pacientes en los que la prueba broncodilatadora previa fue negativa. Las partículas aerosolizadas se generaron mediante nebulización continua, para lo cual se utilizó un nebulizador Hudson, modelo 1.720, con un flujo de activación de 7,5 l/min. y un débito de 0,276 ml/min.

La prueba de provocación bronquial específica (PPBE) se hizo con el extracto de α -amilasa con el que se habían obtenido, previamente, pruebas cutáneas positivas. Inicialmente se realizaron *prick test* a titulación punto final con diluciones a la mitad del extracto madre no diluido (1/10, 1/20, 1/40, 1/80, 1/160, 1/320, 1/640 y 1/1.280 peso/volumen) para determinar la dosis inicial segura en la PPBE. Antes de la inhalación del antígeno se realizaron las correspondientes medidas de la función

pulmonar basal para determinar el valor del FEV₁, FVC y PEFR, además de una provocación inhalativa control con suero fisiológico isotónico. Los pacientes inhalaban el extracto alergénico aerosolizado a concentraciones progresivas, en días diferentes, utilizando el nebulizador y el método mencionado anteriormente, respirando a volumen corriente durante 2 minutos a través de una boquilla, con oclusión nasal. Las medidas de función pulmonar del FEV₁ y FVC se determinaron a los 5, 10, 15, 20, 30 y 60 minutos después de la PPBE. Un descenso en el FEV₁ igual o superior al 20% con respecto al basal es definitorio de una respuesta asmática inmediata positiva. Posteriormente, se instruyó a los pacientes en la automonitorización horaria del PEFR durante un período de 24 horas, respetando el sueño, para evaluar una posible respuesta asmática tardía. Esta fue considerada positiva cuando la caída del PEFR fuera igual o superior al 25% de valor basal.

En el momento de hacerse la PPBE todos los pacientes se encontraban en período de excedencia laboral, bien controlados clínica y funcionalmente y sin medicación que pudiera afectar el resultado final del test. Cuatro sujetos atópicos no expuestos con asma de intensidad leve-moderada fueron sometidos a PPBE con la concentración máxima del extracto alergénico de α -amilasa (1/10 peso/volumen).

Resultados

Pruebas cutáneas

Todos los panaderos mostraron una respuesta cutánea positiva al extracto antigénico de α -amilasa. Ade-

más, en otros 3 se observaron respuestas cutáneas positivas a la harina de trigo y en otro a ácaros de almacenamiento. La Tabla II muestra los resultados de las pruebas cutáneas. Las pruebas cutáneas con α -amilasa a concentración máxima (10% peso/volumen) fueron negativas en el grupo control, descartándose un posible mecanismo irritativo del extracto alergénico.

Determinación de IgE específica

Los anticuerpos IgE específicos para la α -amilasa fúngica se detectaron en todos los sueros. Las concentraciones de IgE específica para α -amilasa, harina de trigo y ácaros de almacenamiento se muestran en la Tabla III.

Pruebas de provocación bronquial

En los pacientes en que se realizó, la prueba de provocación bronquial inespecífica con metacolina reveló grados variables de hiperreactividad bronquial (0,23, 0,74, 5 y 1,1 mg/ml en los pacientes 3, 5, 6 y 7, respectivamente), aunque, como se ha dicho anteriormente, el objetivo básico de esta prueba es confirmar el diagnóstico de asma en pacientes con espirometría normal y prueba broncodilatadora negativa.

Después de la PPBE con α -amilasa, 5 pacientes presentaron una respuesta asmática inmediata aislada y 2 una respuesta dual. La Figura 1 representa una respuesta inmediata. Por el contrario, la PPBE con el extracto de α -amilasa a concentración máxima (10% peso/volumen) fue negativa en los asmáticos controles, confirmando la especificidad de la misma.

Tabla II. Resultados de los *prick test* (mm diámetro mayor) con α -amilasa

Paciente	1	2	3	4	5	6	7
α -amilasa (1/10 p/v)	9	6	8	6	10	12	12

Tabla III. IgE específica a α -amilasa (KU/L)

Paciente	1	2	3	4	5	6	7
IgE total (UI/ML)	480	41	166	221	538	281	315
α -amilasa	18,5	45,3	9,47	1,35	2,72	1,50	63,6

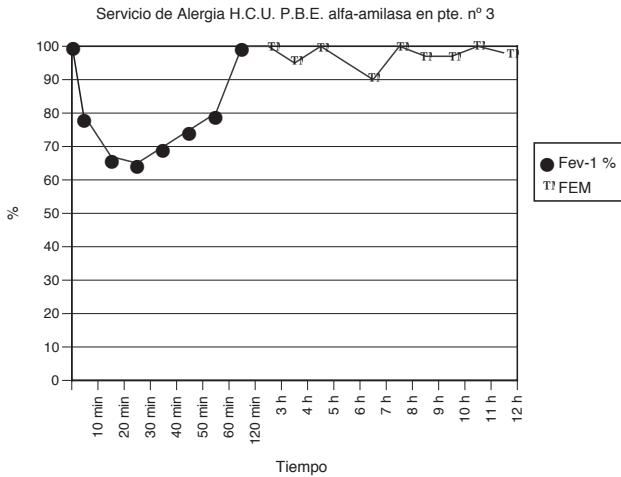


Fig. 1. Demostración de una respuesta asmática inmediata después de la PPBE con α -amilasa fúngica a concentración de 1/80 peso/volumen en el paciente 3.

Discusión

Durante muchos años el asma de los panaderos fue considerado como una forma de asma alérgico mediado por anticuerpos IgE dirigidos específicamente a alérgenos de harinas de cereales¹⁴. Sin embargo, la lista de agentes causales se ha ido ampliando con el paso de los años y, en la actualidad, se han descrito hasta 7 grupos distintos de agentes ocupacionales¹⁵ con capacidad de producir alergia respiratoria laboral en panaderos y profesiones afines. Además de las ya citadas harinas de cereales, la harina de soja¹⁶, alforfón¹⁷, los ácaros de almacenamiento¹⁸, el gorgojo del grano¹⁹, hongos del género *Alternaria* y *Aspergillus*¹⁵ y enzimas derivados de *Aspergillus* sp.^{10,20}, son también causa de alergia respiratoria ocupacional IgE-mediada. En los últimos 20 años ha evolucionado notablemente el proceso de fabricación del pan y los productos afines. Esto es consecuencia, en buena parte, del uso generalizado de aditivos mejorantes añadidos a la harina de trigo con el fin de acelerar la fabricación del pan y mejorar su calidad. Dentro de estos aditivos, el enzima α -amilasa, derivado de *Aspergillus oryzae*, es el más importante²¹. Generalmente, la exposición es ocupacional, a través de la inhalación del enzima, en trabajadores de la industria farmacéutica⁹, técnicos de laboratorio⁶ y panaderos²³.

Los resultados del estudio realizado en un grupo de 7 panaderos con síntomas de rinitis y asma en relación con su actividad laboral, expuestos todos ellos a α -ami-

lasa, han sido presentados en este trabajo. Cuatro de estos trabajadores están sensibilizados también a otros aeroalérgenos ambientales comunes y/o ocupacionales (harinas y ácaros de almacenamiento), además de presentar concentraciones séricas altas de IgE total. Por lo tanto, la atopia parece representar un papel importante en el desarrollo de sensibilización IgE-mediada a la α -amilasa, hecho común entre los agentes ocupacionales de alto peso molecular²². Sin embargo, 3 de nuestros pacientes estaban monosensibilizados a α -amilasa. Aunque no hemos medido los niveles de exposición ambiental en el medio laboral de nuestros pacientes, han aparecido recientemente trabajos que demuestran una fuerte relación positiva entre los niveles de exposición a la α -amilasa (concentración en ng/m³ con la probabilidad de sensibilización a la misma y el desarrollo posterior de asma ocupacional^{23,25}). Las pruebas cutáneas positivas para α -amilasa en los 7 panaderos, junto con la prueba de provocación bronquial positiva y el hallazgo de IgE específica, demuestran que un mecanismo inmunológico clásico de hipersensibilidad inmediata IgE-mediado es responsable de los síntomas respiratorios. La negatividad de las pruebas cutáneas y el test de provocación bronquial en controles atópicos no expuestos demuestran la especificidad de estos hallazgos. Estudios inmunológicos con electroforesis en gel de poliacrilamida-dodecilsulfato sódico (SDS-PAGE) y posterior *immunoblotting*, utilizando un pool de sueros de pacientes alérgicos, han identificado una banda glicoproteica de 52 kD con capacidad de unión específica a la IgE^{7,10}. Este importante aeroalérgeno ocupacional ha sido recientemente aislado e identificado con la α -amilasa. De acuerdo con la nomenclatura de la Unión Internacional de Sociedades Inmunológicas (IUIS), se ha sugerido que sea denominado α -amilasa de *Aspergillus oryzae* o *Asp o 2*²⁶.

En conclusión, está claro que, además de los cereales y otros aeroalérgenos ocupacionales específicos, el enzima fúngico α -amilasa (*Asp o 2*), es causa común de alergia respiratoria ocupacional en panaderos/pasteleros. Por otro lado, la positividad de los *prick test* y de la IgE específica sérica nos orientan hacia el grado de sensibilización del paciente, pero sólo la PPBE con α -amilasa nos dará el diagnóstico etiológico definitivo.

Referencias bibliográficas

1. Musk AW, Venables KM, Crook B, Nunn AJ, Hawkins R, Crook GDW, Graneek BJ, Tee RD, Farrer N, Jhonson DA, Gordon DJ, Darbyshire HJ, Newman-Taylor AJ. Respiratory symptoms, lung func-

- tion, and sensitization to flour in a British bakery. *Br J Ind Med* 1989; 46: 636-642.
2. De Zotti R, Larese F, Bovenzi M, Negro C, Molinari S. Allergic airway disease in Italian bakers and pastry makers. *Occup Environ Med* 1994; 51: 548-552.
 3. Bataille A, Anton M, Mollat F, Bobe M, Bonneau C, Caramaniam MN, Geraut C, Dupas D. Respiratory allergies among symptomatic bakers and pastry cooks: initial results of a prevalence study. *Allergy Immunol* 1995; 27: 7-10.
 4. Flindt MLH. Allergy to alpha-amylase and papain. *Lancet* 1979; 6: 1407-1408.
 5. Wiessmann KJ, Baur X. Occupational lung disease following long-term inhalation of pancreatic extracts. *Eur J Respir Dis* 1985; 66: 13-20.
 6. Aiken TC, Ward R, Peel ET, Hendrick DJ. Occupational asthma due to porcine pancreatic amylase. *Occup Environ Med* 1997; 54: 762-764.
 7. Baur X, Fruhmann G, Haug B, Rasche B, Reiher W, Weis W. Role of *Aspergillus* amylase in baker's asthma. *Lancet* 1986; 1: 43.
 8. Blanco JG, Juste S, Garcés M. Occupational asthma in bakeries caused by sensitivity to alpha-amylase. *Allergy* 1991; 46: 274-276.
 9. Losada E, Hinojosa M, Quirce S, Sánchez-Cano M, Moneo I. Occupational asthma caused by alpha-amylase inhalation: clinical and immunologic findings and bronchial response patterns. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 89: 118-125.
 10. Quirce S, Cuevas M, Díez-Gómez ML, Fernández-Rivas M, Hinojosa M, González R, Losada E. Respiratory allergy to *Aspergillus*-derived enzymes in baker's asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90: 970-978.
 11. Malling HJ, Andersen CE, Boas MB, Hogersen F, Munch EP, De Weed B. The allergy prickler. *Allergy* 1982; 37: 563-567.
 12. Cockcroft D, Killian DN, Mellon JA, Hargreave FE. Bronchial reactivity to inhaled histamine: a method and clinical survey. *Clin Allergy* 1977; 7: 235-243.
 13. Pola J. Asma bronquial por sensibilización a antígenos de cucaracha: Aspectos clínicos, inmunológicos y patrones de respuesta bronquial. *Rev Esp Alergol Inmunol Clin* 1989; 4: 111-122.
 14. Block G, Tse KS, Kijek K, Chan H, Chang-Yeung M. Baker's asthma. Clinical and immunologic studies. *Clin Allergy* 1983; 13: 359-370.
 15. Quirce S, Valdivieso R. Asma ocupacional inducida por harinas y cereales. In: *Asma ocupacional*. Losada E, Hinojosa M (Eds). J.R. Prous Editores; Barcelona 1995; 141-151.
 16. Álvarez MJ, Tabar AI, Quirce S, Olaguibel JM, Lizaso MT, Echechipía S, Rodríguez A, García BE. Diversity of allergens causing occupational asthma among cereal workers as demonstrated by exposure procedures. *Clin Exp Allergy* 1996; 26: 147-153.
 17. Valdivieso R, Moneo I, Pola J, Muñoz T, Zapata C, Hinojosa M, Losada E. Occupational asthma and contact urticaria caused by buckwheat flour. *Ann Allergy* 1989; 63: 149-152.
 18. Cuthbert OD, Brostoff J, Wraith DG, Brighton WD. "Barn allergy". Asthma and rhinitis due to storage mites. *Clin Allergy* 1979; 9: 229-236.
 19. Frankland AW, Luan JA. Asthma caused by the grain weevil. *Br J Ind Med* 1965; 22: 157-159.
 20. Losada E, Hinojosa M, Moneo I, Domínguez J, Díez-Gómez ML, Ibáñez MD. Occupational asthma caused by cellulase. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 77: 635-639.
 21. Valdivieso R, Subiza J, Subiza JL, Hinojosa M, de Carlos E, Subiza E. Baker's asthma caused by alpha amylase. *Ann Allergy* 1994; 73: 337-342.
 22. Chan-Yeung M, Malo JL. Occupational asthma. *N Engl J Med* 1995; 333: 107-112.
 23. Houba R, van Run P, Doekes G, Heederick D, Spithoven J. Airbone levels of alpha-amylase allergens in bakeries. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 286-292.
 24. Houba R, Heederick DJ, Doekes G, van Run PE. Exposure-sensitization relationship for alpha-amylase allergens in the baking industry. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 130-136.
 25. Vanhanen M, Tuomi T, Hokkanen H, Tupasela O, Tuomainen A, Holmberg PC, Leisola M, Nordman H. Enzyme exposure and enzyme sensitization in the baking industry. *Occup Environ Med* 1996; 53: 670-676.
 26. Baur X, Chen Z, Sander I. Isolation and denomination of an important allergen in baking additives: alpha-amylase from *Aspergillus oryzae* (Asp o II). *Clin Exp Allergy* 1994; 24: 465-470.

CARACTERÍSTICAS INMUNOQUÍMICAS DE LA SENSIBILIZACIÓN A ALFA-AMILASA

J. Blanco Carmona

Sección Alergología.

Hospital General Yagüe. Burgos

Las amilasas fueron las primeras enzimas que se añadieron a la masa del pan, siendo aún en la actualidad motivo de gran interés en investigación dentro de los enzimas utilizados en panadería¹. Hasta ahora han sido tres las fuentes empleadas para su obtención: alfa-amilasa procedente de harina de malta, que históricamente fue la primera utilizada, de origen fúngico (*Aspergillus oryzae*) y de origen bacteriano (*Bacillus subtilis*).

En principio, se usó este enzima para la producción de azúcares fermentables.

El almidón, principal componente de las harinas de los cereales está constituido por un 75% de amilopectina y un 25% de amilosa. Sobre éstas actúa la alfa-amilasa rompiendo el azar, a excepción de los terminales, los enlaces alfa 1,4 glicosídicos produciendo maltosa y sobre todo dextrinas. Sobre estas últimas actúa la beta-amilasa que hidroliza los enlaces 1-4-glicosídicos terminales de manera secuencial liberando así maltosa. La maltosa es posteriormente fermentada por la levadura dando lugar a la producción de gas (CO₂ del que depende de forma directa el volumen de la masa).

Las harinas de los cereales contienen suficiente cantidad de beta-amilasa. Sin embargo, la cantidad de alfa-amilasa es muy variable dependiendo de variaciones e influencias climatológicas en cada cosecha. Esto hace que, en la mayoría de las ocasiones, su presencia deba ser corregida, por lo general añadida, en la fábrica de harinas.

Por otra parte, ya en la panadería, se usará como constituyente de los mejorantes panarios. Estos compuestos añaden enzimas como pentoninas, hemicelulasas, xilanasas, glucoamilasas y amiloglucosidasas y en mayor proporción alfa-amilasas; proteasas, lipoxigenasas, etc. El hecho de que la acción descrita de dicho enzima desaparezca a temperaturas entre 70 y 75°C, evita una excesiva rotura del almidón que podría llevar a la producción de una miga apelmazada. Asimismo, al ser horneado el pan a temperaturas superiores a 200°C hace que no exista peligro en su dosificación. Por ello, y aunque por lo general se utiliza en una relación 0,01% respecto a la cantidad de harina, es difícil saber qué cantidad de alfa-amilasa puede existir en los productos de panadería. El hecho de que la alfa-amilasa procedente de la harina de malta se inactive a temperaturas superiores, induzca un arranque más rápido de la fermentación y aporte actividades proteolíticas no controlables fácilmente ha hecho que dicha fuente haya caído en desuso.

Otra de las ventajas de utilizar harinas con un correcto nivel de alfa-amilasa es que ello permite un mejor tostado de la corteza y aroma, asimismo dependientes de la presencia de maltosa y, siendo éste uno de los capítulos de mayor investigación en la actualidad, retardar el endurecimiento del pan.

El pan blanco sin aditivos, almacenado a temperatura ambiente, se endurece en dos días y medio. Aquí el comportamiento de amilasas de distintas fuentes es diferente. Las alfa-amilasas maltogénica y fúngica aumentan la vida media del pan a 5 días si bien el valor final de endurecimiento es el mismo. Sin embargo, la alfa-amilasa de procedencia bacteriana no sólo hace que la vida media aumente, sino que reduce a la mitad el valor final. Pero, si nos excedemos un poco en la utilización de alfa-amilasa bacteriana, la textura de la miga de pan se vuelve gomosa después de uno o dos días en almacén. Existen dos explicaciones: la estabilidad termal de la bacteria permite a algunas enzimas sobrevivir al proceso de horneado y continuar hidrolizando el almidón durante el almacenaje y/o las dextrinas con grado de polimerización desde 25 a 35 formadas a partir de la alfa-amilasa bacteriana son humectantes e inherentemente gomosas. Esto hace que se estén

investigando otras carbohidrasas con el fin de conseguir un mejor control del endurecimiento del pan: amiloglucosidasa, amiloglucosidasa más alfa-amilasa, pululanasa más alfa-amilasa y exo-alfa-amilasa. En las panaderías industriales de nuestra zona se está utilizando alfa-amilasa producida por *Bacillus subtilis* modificada genéticamente por una cepa de *Bacillus stearothermophilus*, consiguiéndose con ello prolongar la vida comercial de los productos panificados sin producir un efecto gomoso ni afectar las propiedades de manipulación de la masa.

De lo anterior se deduce que es la alfa-amilasa de origen fúngico la fundamentalmente utilizada en la industria de la panadería, y es ella a la que nos referiremos en el resto de la exposición.

La alfa-amilasa fungal (1,4-a-glucan-glucanohidrolasa) es una glicoproteína de 478 aminoácidos². Su estructura tridimensional posee tres dominios. Su conformación está estabilizada por cuatro puentes disulfuro. La presencia de calcio es necesaria para su actividad. Dos zonas de unión al calcio se localizan en lugares próximos a las zonas de actividad enzimática³.

La alfa-amilasa contiene principalmente epitopos para células B, habiéndose demostrado que la digestión enzimática por tripsina y endoproteasa Arg-C no destruye su capacidad para unirse a IgE⁴. Baur ha demostrado que el componente que se une casi exclusivamente a la IgE de los asmáticos sensibilizados a este enzima corresponde a una banda de 53 kDa y del pI 4,0 en el SDS-PAGE e iso-electroenfoco respectivamente.

Dado que hasta ahora un alérgeno de 18 kDa procedente del género *Aspergillus* ha sido caracterizado y denominado Asp f I, Baur ha propuesto, siguiendo la nomenclatura de la *International Union of Immunological Societies*, que este importante alérgeno sea denominado Asp o 2⁵.

Nuestra casuística de asma ocupacional por sensibilización a alfa-amilasa recoge quince pacientes. Se trata de 8 varones y 7 mujeres de edades comprendidas entre 27 y 57 años (media 33,5). La mayoría de trabajadores de panaderías familiares, de pequeño tamaño, por lo general mal ventiladas, y en muchas ocasiones contiguas al domicilio.

En todos ellos el diagnóstico se basó en una historia clínica compatible, prueba cutánea con alfa-amilasa positiva (3+/4+), IgE específica (Farmacia Cap System) positiva (igual o mayor a clase 2) y prueba de provocación bronquial específica positiva, presentando 14 pacientes un patrón de respuesta inmediata y 1 dual. La valoración del

deterioro pulmonar, siguiendo los criterios de evaluación de la *American Thoracic Society* (1993) correspondían en el momento del diagnóstico en 14 casos, uno de los cuales era el asma dual, a un grado I y en 1 caso a un grado II. Al cabo de 3 años de seguimiento, y sin haber dejado el trabajo, persistían los mismos niveles de deterioro⁶.

Ninguno de estos pacientes refería tener problemas al ingerir pan u otros alimentos en cuya composición utilizaban alfa-amilasa. Sin embargo, Kanny⁷ describe el caso de una mujer afecta de asma del panadero que presentó una caída del PEF_R del 21% tras provocación oral a doble ciego con alfa-amilasa cocinada (100°C durante 30 minutos). Asimismo Baur⁸ publica un caso de asma del panadero que presentaba clínica exclusivamente nasal, y un aumento de las resistencias nasales por rinomanometría tras ingerir pan con α -amilasa. Este mismo autor se plantea si puede considerarse a la alfa-amilasa un antígeno por vía digestiva: de once panaderos estudiados, tan sólo en uno encuentra una débil respuesta a la alfa-amilasa calentada (200°C) por lo que deduce que el calor no inactiva de forma absoluta la capacidad de dicho enzima para fijar IgE. En dicho trabajo considera que son precisos más estudios para valorar la alergenicidad residual o aparición de nuevos determinantes tras el horneado⁹.

Ante la aparición de estas publicaciones sobre asmáticos sensibilizados a alfa-amilasa que presentaban reacciones adversas tras comer pan decidimos estudiar que ocurría con este alérgeno al ser sometido a las temperaturas de horneado.

Para ello obtuvimos la colaboración de 7 panaderos, 5 varones y 2 mujeres de edades comprendidas entre 27 y 53 años (media 35 años), sensibilizados a alfa-amilasa fúngica (procedente del *Aspergillus oryzae*).

- Para preparar los extractos alérgicos utilizamos alfa-amilasa procedente del *Aspergillus oryzae* (suministrada por Arkady ADM Ibérica, Barcelona) que se horneó a temperaturas de 100 y 200°C durante 20 minutos. Se prepararon tres muestras: alfa-amilasa cruda (A), alfa-amilasa horneada a 100°C (B) y alfa-amilasa horneada a 200°C (C). Se incubaron 5 g de cada una de ellas en 25 ml de PBS durante 18 horas. Se pasó por filtro de papel y posteriormente por filtro Millipore (0,22 micras). La concentración final de los extractos fue de 2 mg/ml. Se congelaron los extractos en alícuotas hasta el momento de realizar los estudios.

Las pruebas cutáneas se realizaron en la superficie anterior del antebrazo según metodología de *prick* y por triplicado. Se usaron lancetas Dome-Hollister. La medida

de la pápula obtenida se calculó hallando la media de la suma aritmética del diámetro mayor y el perpendicular al mismo expresándolo en mm. Los resultados se valoraron respecto a los controles de histamina (10 mg/ml) y PBS.

Realizamos SDS-PAGE y SDS-PAGE-*Immunoblotting*¹⁰ con los tres extractos y los sueros de los 7 pacientes. Los resultados de dichos estudios se detallan a continuación:

En los siete pacientes las pruebas cutáneas con el extracto crudo (A) resultaron positivas. Esta positividad persistió en todos ellos al ensayar el extracto B (alfa-amilasa horneada a 100°C), si bien en cuatro sujetos se objetivó una disminución de la pápula obtenida con la alfa-amilasa horneada. Por el contrario, en todos ellos las pruebas realizadas con el extracto C (horneado a 200°C) resultaron negativas.

SDS-PAGE

La muestra de alfa-amilasa cruda (A) sometida a una electroforesis en presencia de SDS mostró una banda proteica principal de 48,3 kDa que representaba un 95% en peso de la muestra.

La muestra de alfa-amilasa horneada a 100°C (B) tras electroforesis en presencia de SDS, mostró una sola banda proteica de 50 kDa que representaba un 100% en peso de la muestra. En el estudio de la muestra C, obtenida a partir de alfa-amilasa horneada a 200°C, no se obtuvo banda proteica alguna.

SDS-PAGE-Immunoblotting

Se realizó un ensayo de SDS-PAGE-*Immunoblotting* con las 3 muestras de alfa-amilasa, incubándolas con el suero de los pacientes. Las IgEs presentes en el suero de los pacientes se fijaron a la proteína de 48,3 kDa y 50 kDa en las muestras A y B respectivamente, mientras que en el ensayo realizado con la muestra C no se observó fijación de IgE a la membrana.

Aún tratándose de pocos casos, en nuestro estudio parece quedar demostrado que una vez sometido dicho enzima a las temperaturas habituales de horneado, la actividad alérgica desaparece tal y como queda reflejado en los test cutáneos. Es más, tal y como se muestra en el SDS-PAGE la proteína se degrada completamente, reduciéndose probablemente a péptidos muy pequeños que no manifiestan carácter alérgico alguno.

Como resumen final podemos concluir que: 1. El alérgeno dominante del enzima alfa-amilasa es una glicoproteína de unos 50 kDa de peso molecular. 2. Su deno-

minación es Asp o 2. 3. Contiene principalmente epítomos para células B. 4. El enzima α -amilasa no parece ser un alérgeno de interés por vía digestiva, una vez sometido a las temperaturas de horneado.

Referencias bibliográficas

1. Stauffer C. La utilización de enzimas en productos de panadería. Boletín técnico. Ed. Gur Ranhotra 1994; 16: 1-11.
2. Toda H, Kondo K, Narita K. The complete amino acid sequence of taka-amylase A. Proc Japan Acad 1982; 58: 208-212.
3. Swift HJ, Brady L, Erewenda ZS, Dodson EJ, Turkenburg JP, Wilkinson AJ. Structure and molecular model refinement of *Aspergillus oryzae* (TAKA) alpha-amylase: an application of the simulated-annealing method. Act Crystallogr-B. 1991; Aug 1, 47(Pt4): 553-544.
4. Sander I, Baur X. Evidence for continuous B-cell epitopes on α -amylase of *Aspergillus oryzae* (Asp o 2). J Allergy Clin Immunol 1994; 93: 265.
5. Baur X, Chen Z, Sander I. Isolation and denomination of an important allergen in baking additives: α -amylase from *Aspergillus oryzae* (Asp o II). Clin Exp Allergy 1994; 24: 465-470.
6. Alonso L, Blanco J, Juste S, Garcés M, Pérez R, Marcos M, Carrero P. Evaluation of impairment in patients with occupational asthma caused by α -amylase. Allergy 1995; 50: 172.
7. Kanny G, Moneret-Vautrin DA. Alpha amylase contained in bread can induce food allergy. J Allergy Clin Immunol 1995; 95: 132-133.
8. Baur X, Czuppon AB. Allergic reaction after eating alpha-amylase (Aso o 2)-containing bread. Allergy 1995; 50: 85-87.
9. Baur X, Sander I, Jansen A, Czuppon AB. Sind Amylasen (Backmitte-lenzyme) relevante Nahrungsmittelallergene? Schweiz Med Wochenschr 1994; 124: 846-851.
10. Blanco Camona J, Alonso Gil L, Bartolomé Zavala B, Vallverdú A, Palacios R, Juste Picón S, Garcés Sotillos M, García Gonzales F, Pérez Giménez R. Asma por sensibilización a alfa-amilasa. ¿Es este enzima un alérgeno de interés por vía digestiva? Rev Esp Alergol Inmunol Clin 1997; 12: 288-292.

ALERGIA A LOS INHIBIDORES DE α -AMILASA DE CEREALES

A. Armentia

Sección Alergología.
Hospital Río Hortega. Valladolid.

Los granos de cereales incluyen el trigo, maíz, arroz, cebada, sorgo, avena, mijo y centeno. Todos estos granos, colectivamente, representan el 72% de las proteínas de la alimentación mundial.

El trigo, la cebada y el centeno son especies de gramíneas estrechamente relacionadas pertenecientes a la tribu

Triticeae. En la composición de sus semillas intervienen diferentes clases de proteínas: las solubles en agua o albúminas, las globulinas, solubles en sal, las prolaminas, solubles en alcohol y agua y las insolubles gluteninas¹⁻⁴. Las proteínas solubles constituyen el 25% de las proteínas de las semillas y numerosos estudios han confirmado su importancia en las respuestas mediadas por IgE, tanto por su papel en la dermatitis atópica¹³ como en la sensibilización inhalatoria⁵⁻¹². Esta última, conocida globalmente como enfermedad del panadero, además de su gravedad y difícil tratamiento cuando el paciente no puede evitar su inhalación, es una enfermedad que ocasiona importantes problemas legales y económicos¹¹.

Los trabajadores cerealistas (agricultores, molineros, empaquetadores de piensos) y los que trabajan en el ambiente panadero y confitero están sometidos a multitud de estímulos antigénicos²⁻⁴. En nuestra zona, en la mayoría de los casos trabajan en pequeñas factorías familiares o en silos y graneros con pésimas condiciones de aireación. Aunque conocen la utilidad de las medidas de protección personal, no las suelen usar por las molestias que provocan en un ambiente donde han de soportar grandes temperaturas y esfuerzos. En el caso de los mejorantes como la α -amilasa se están utilizando cada vez más los preparados sólidos en vez de polvo, que provocan una menor dispersión de partículas. Pero en el caso de las harinas esto no es posible. Debido a la gran prevalencia de este tipo de asma en nuestra región (el 25% de los pacientes expuestos padecen asma profesional), venimos intentando desde hace años aislar, purificar y evaluar la alergenidad de los cereales en la búsqueda de un posible control ambiental y terapéutico de esta enfermedad⁵⁻¹⁸.

Debemos considerar que la harina es un ecosistema complejo en el que entran a formar parte elementos vegetales: pólenes de cereales, proteínas del endospermo del grano, esporas y hongos, distintos aditivos como la α -amilasa² y alérgenos de artrópodos como parásitos del grano, cucarachas y ácaros (principalmente de almacenamiento) que son considerados a su vez potentes alérgenos^{19,20}. Recientemente, han sido descritos cuadros de asma por la ingesta de cereales contaminados por ácaros de almacenamiento²¹. ¿Cómo identificar los alérgenos causantes de la clínica alérgica?

Las técnicas electroforéticas para aislamiento de proteínas son superiores a otros métodos como la cromatografía, porque tienen más resolución y son capaces de resolver la compleja composición proteica de la harina en orden a caracterizar sus posibles alérgenos². Posch y cols.

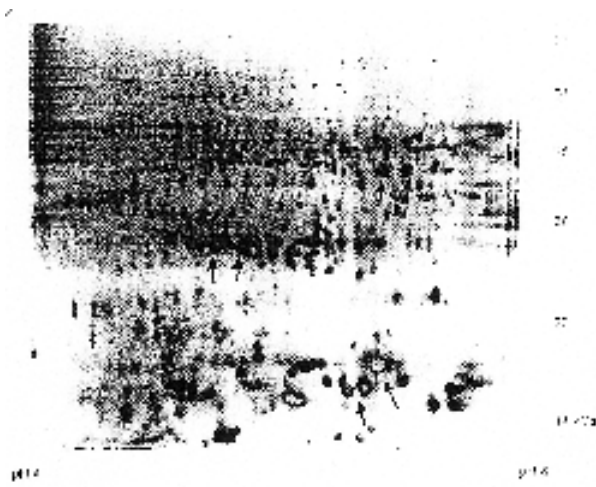


Fig. 1. Electroforesis bidimensional de alta resolución de un extracto de harina de trigo en el que se destaca (con flechas) las proteínas más reactivas. Estudio de Posch y cols. (Electrophoresis 1995; 16: 1115-19) y Weiss y cols. (Electrophoresis 1993; 14: 804-816).

(Electrophoresis 1993; 18: 804-816), utilizando electroforesis bidimensional de alta resolución en combinación con análisis de proteínas detectaron alrededor de 700 proteínas solubles en trigo, de las cuales 70 detectaban IgE, sobre todo las localizadas en las áreas de 14-18, 27, 37, 55 y 70 KDa. Mediante secuenciación de aminoácidos encontraron homologías en proteasas inhibidores de α -amilasa (14-18 KDa), acil-CoA oxidasa (26 KDa) y fructosa-bifosfato aldolasa (37 KDa) de trigo, maíz y cebada (Figura 1). Sin embargo, estos interesantes estudios no aclaran totalmente qué proteínas pueden ser clínicamente relevantes. Por ello intentamos aislarlas para una vez purificadas y aisladas en extractos diagnósticos pudiéramos comprobar su reactividad "in vivo".

Para ello, primero utilizamos un pool de 35 sueros procedentes de pacientes con asma del panadero, con

RAST clase 4 a harina de trigo y cebada. Nuestros primeros resultados nos permitieron constatar que los alérgenos más reactivos eran proteínas solubles en sal, de 12-15 KDa, pertenecientes a una única familia que incluye varios inhibidores de alfa-amilasa heterólogos, con un alto grado de presencia en los cereales y con una potencial participación en los mecanismos de defensa de los mismos contra las plagas de almacén que los infestan¹⁴. Así, el alérgeno mayor de la cebada era capaz de inhibir la α -amilasa del *Tenebrio molitor*, parásito habitual de este cereal⁶. Muchos miembros de esta familia inhibidora fueron reconocidos por la IgE específica de nuestros pacientes, sin embargo, tenían muy diferente capacidad alérgica. En la Figura 2 podemos ver una electroforesis bidimensional y cromatograma del fraccionamiento por cromatografía reversa líquida de alto grado de resolución (HPLC) del inhibidor tetramérico del trigo. Intentamos llamar la atención sobre la posición de la proteína más reactiva (CM16*) marcada con una flecha en el mapa bidimensional y en el perfil de elución. Las proteínas CM16 y CM16* presentaban el mismo Pm pero un comportamiento diferente en el *immunoblotting* al enfrentarse a sueros de pacientes reactivos. Lo mismo ocurría con el componente CMB y CMB* de la cebada. Tras sucesivos intentos de encontrar qué es lo que diferenciaba a estas proteínas desde el punto de vista de su alergenidad (secuenciación de aminoácidos, excisión de péptidos, test de detección de glicanos) se demostró que lo que hacía reactivas a estas proteínas era la unión a glicanos complejos xilosa y fucosa, y que estos glicanos se comportaban como epitopos fijadores de IgE⁹. Esto explicaba el por qué los pacientes cerealistas o panaderos que reaccionaban mayormente a proteínas purificadas glicosiladas de cebada o trigo, siendo la prueba cutánea con extracto comercial de cereal y el RAST negativos. Sin embargo, la



Fig. 2. Aislamiento de la proteína CM16* de la pasta de trigo: Electroforesis bidimensional (IEFxSGE) de la preparación madre de inhibidor (A) y de la filtración en gel de la fracción de 60 KDa que incluye inhibidores tetraméricos (b) de *Triticum turgidum*, *Senatore capelli* (trigo para pasta). Fraccionamiento HPLC de la fracción de inhibidor tetramérico (Fig 2B). Se señala la posición del componente CM16* en dos mapas de dos dimensiones y en el perfil de elución de HPLC. Están también indicadas las posiciones de las subunidades del inhibidor tetramérico WTAI-CM2 (2), CM16 (16) y CM3B (3).

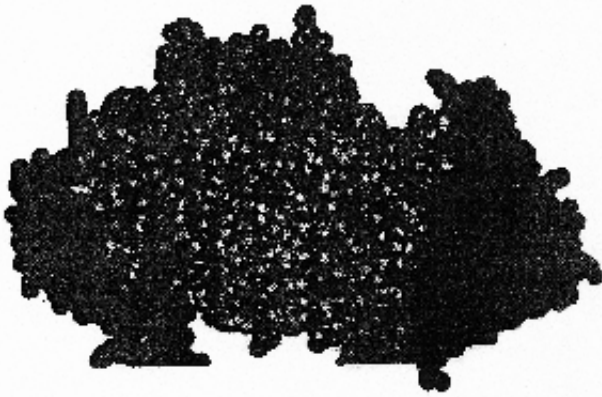


Fig. 3. Estructura molecular de la α -amilasa de *Aspergillus oryzae*, donde se destacan sus tres dominios (Baur y cols. Referencia 25).

provocación inhalativa con estas proteínas purificadas eran positivas, lo que demostraba su importancia como agente etiológico del asma ocupacional²². Recientemente hemos demostrado que los glicanos complejos de otros invertebrados y plantas tienen epítomos similares⁹. De esta forma los anticuerpos IgE de nuestros panaderos eran capaces de reconocer glicoproteínas de coleópteros, leguminosas, y curiosamente de veneno de abeja (Figura 3). Esto podría explicar el curioso hallazgo de casos de anafilaxia tras la primera picadura de estos himenópteros, sin período previo de latencia o sensibilización. En el mismo contexto, la α -amilasa de *Aspergillus oryzae* Asp o 2 es también una glicoproteína con 478 aminoácidos y tres dominios estructurales (Figura 4).

Recientes estudios de Sandiford y cols.¹² han mostrado que las personas sensibilizadas a proteínas solubles de trigo son capaces de producir IgE específica también a las proteínas insolubles. Sus experiencias con *western blotting* han llevado a la conclusión de que las gliadinas y gluteninas con similar peso molecular que los inhibidores enzimáticos son también alérgenos importantes (al parecer, por compartir epítomos interreactivos con estas proteínas solubles), por lo que podrían también producir asma. Estos resultados sugieren que el número de alérgenos involucrados en el desarrollo de hipersensibilidad a cereales es mayor que el que previamente se pensaba.

De todas formas, las albúminas y globulinas del grano de cereal parecen ser las proteínas más importantes cuando se desencadenan reacciones de hipersensibilidad inmediata²⁻⁵. Diferentes investigadores han confirmado la presencia de IgE específica a albúminas y globulinas en el suero de niños con alergia alimentaria a cereales y con as-

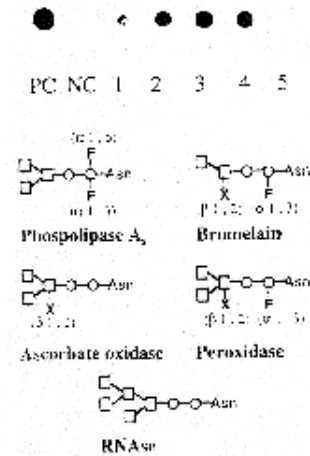


Fig. 4. Inmunodetección de glicoproteínas con suero hipersensible. Muestras (1) fosfolipasa de veneno de abeja A2; (2) Bromelina de piña, (3) Ascorbato oxidasa de pepino, (4) peroxidasa de rábano, (5) Rionucleasa pancreática bovina. Las membranas fueron tratadas con sueros hipersensibles y luego con anticuerpos anti-IgE humana marcados. El alérgeno del trigo CM16* y su forma no glicosilada CM16, fueron incluidas como controles positivo (PC) y negativos (NC) respectivamente. La estructura de los glicanos de estas proteínas se muestra gráficamente: L manosa, O:GlcNAc, X: xilosa, F: fucosa.

ma del panadero, pero no en los pacientes con celiaca⁴⁻²². Sin embargo, mientras que la sensibilización inhalatoria a harina de cereales es una de las formas de alergia ocupacional más estudiada, existen pocos estudios sobre los alérgenos específicos responsables de reacciones alérgicas tras la ingesta de estas proteínas²³. Recientemente, hemos podido comprobar que pacientes con síntomas alérgicos tras la ingesta de Coca-Cola y Cola-Cao pueden estar sensibilizados a cereales, principalmente a proteínas de centeno en los casos de asma y a cebada en los de anafilaxia²⁴.

En resumen, creemos que el estudio de la alergenidad de las proteínas de cereales puede ser muy útil y su utilidad se fundamenta en que el asma del panadero es la patología respiratoria ocupacional más prevalente en muchos países. Según Baur²⁵, en Alemania 1.800 panaderos reclaman anualmente compensaciones por esta enfermedad. En su serie sobre 405 panaderos un 60% presentaban sensibilización a harina de trigo, un 57% a centeno y un 22% a α -amilasa (Asp o 2). Entre los alérgenos purificados causantes del asma del panadero destacan varias proteínas solubles en sal como alérgenos principales: proceden del endosperma del grano de cereal, poseen pesos moleculares comprendidos entre 12 y 15 KDa y pertenecen a una misma familia de inhibidores de α -amilasa y tripsina^{1,5-10} (Tabla I).

Tabla I. Alergenos caracterizados de la harina de trigo

Sustancia	PM kDa	Pureza	Test	Pacientes con Prick positivo	Referencias
Inhibidores de α-amilasa					
Subunidades de					
Heterotetrámeros:					
WTAI-CM2	14	e.p. ¹	SPT	11/31	Armentia et al. 1993
WTAI-CM3B	14	e.p. ¹	SPT	11/31	Armentia et al. 1993
WTAI-CM16	16	e.p. ¹	SPT	7/31	Armentia et al. 1993
WTAI-CM16*	16	e.p. ¹	SPT	14/31	Armentia et al. 1993
Subunidades de homodímeros:					
WDAI-1	15	e.p. ¹	SPT	5/31	Armentia et al. 1993
WDAI-1 y/o		e.p. ²	Inmunoblot	4/8	Fränken et al. 1994
WDAI-2		e.p. ¹	2D-Inmunoblot	Suero pool	Posch et al. 1995
		e.p. ²	EAST	13/25	Walsh et al. 1989
Monómero:					
WMAI-1	14		SPT	9/31	Armentia et al. 1993
Aglutinina					
Subunidades de homodímeros					
WGA	17	e.p. ²	RAST	5/9	Sutton et al. 1984
Acil-CoA oxidasa					
(homólogo del arroz)	27	e.p. ¹	2D-Inmunoblot	Suero pool	Posch et al. 1995
Fructosa-bifosfato aldolasa					
(homólogo del arroz)	37	e.p.	2D-Inmunoblot	Suero pool	Weiss et al. 1997

*Subunidad glicosilada e.p. electróticamente para. ¹Un solo punto de electroforesis bidimensional. ²Una banda en SDS-PAGE.

Estas proteínas parecen estar involucradas en mecanismos de defensa de las plantas mediante la inhibición de las α -amilasas digestivas de diferentes parásitos, impidiendo así su degradación. Acorde con esta consideración se encuentran diversas observaciones, unas tomadas del estudio de plagas y otras del estudio de especificidades de los inhibidores frente a enzimas de diferentes insectos: Los insectos que se alimentan del endosperma del trigo poseen unos niveles muy altos de α -amilasa^{26,27}; el alérgeno mayor de la cebada es un inhibidor específico de la α -amilasa del *Tenebrio molitor*, parásito habitual de este cereal⁶; mientras los

inhibidores del centeno restringen su actividad hacia *Omoplus lepturoides* y no presentan actividad alguna frente a *Tenebrio molitor*.

Tras la caracterización, aislamiento y purificación de los inhibidores de α -amilasa del trigo que originan la enfermedad del panadero, nuestro análisis del papel alérgico de proteínas de determinados alimentos (Coca-Cola, Cola-Cao y ciertos cafés solubles malteados) en alérgicos a cereales por vía digestiva nos ha llevado a mostrar su utilidad en el diagnóstico de alergia encubierta a cereales, con lo que se concluye que una misma proteína puede ser reactiva por ambas vías

de sensibilización. Estos hallazgos, junto con los ya mencionados de Sandiford¹² y Baur²⁵, permitirían definir el comportamiento general como una expresión de multigénica de la familia de inhibidores de α -amilasa en diferentes cereales. De este modo, las especies de la tribu *Triticeae* se pueden considerar como diferentes manifestaciones de un genoma similar, y la sensibilización a sus diferentes proteínas podría explicar la variabilidad en los hallazgos clínicos y en la respuesta terapéutica de pacientes con sensibilización a diferentes harinas de cereales²⁶.

Finalmente, como aplicación de los resultados de nuestro estudio y de los autores citados, es posible ofrecer las siguientes sugerencias de aplicación clínica:

La purificación y aislamiento óptimos de los alérgenos mayores para su utilización en test *in vivo* e *in vitro* puede ser de gran importancia en el diagnóstico de estas enfermedades.

El conocimiento de estas proteínas y su actividad biológica en el ser humano podrían ser base de la manipulación genética de las plantas para cultivos de especies menos alérgicas y también más resistentes a plagas.

La disminución de la alergenicidad de las plantas mediante manipulación genética podría lograr la síntesis de fármacos menos sensibilizantes, lo cual constituye una seria limitación de la biotecnología con plantas en la actualidad.

Agradecimientos

A los Drs. Rosa Sánchez Monge, Gloria García Casado y Gabriel Salcedo por haberme dado la oportunidad de trabajar con ellos, excelentes personas en el nivel científico y humano. A todos los miembros de las Secciones de Alergia y Bioquímica del Hospital Universitario "Del Río Hortega" por la misma razón.

Referencias bibliográficas

1. Yunginger JW. Food antigens. In Food Allergy: Adverse reactions to foods and food additives. Metcalfe DD, Sampson HA, Simon RA Eds. 2nd Edition 1997, Blackwell Sc.
2. Baur X, Fruhman G, Haug B, Rasche B, Reiher W, Weiss W. Role of *Aspergillus* α -amylase in baker's asthma. Lancet 1986; 1: 43.
3. Baldo BA, Wrigley CW. IgE antibodies to wheat flour components. Studies with sera from subjects with baker's asthma or coeliac condition. Clinical Allergy 1978; 9: 109-124.
4. James JM, Sixbey JP, Helm RM, Bannon GA, Burks AW. Wheat α -amylase inhibitor: A second route of allergic sensitization. J Allergy Clin Immunol 1997; 99: 239-244.
5. García Casado G, Armentia A, Sánchez-Monge R, Malpica JM, Salcedo G. Rye flour allergens associated with baker's asthma. Correlation between *in vivo* and *in vitro* activities and comparison with their wheat and barley homologues. Clin Exp Allergy 1996; 26: 428-435.
6. Barber D, Sánchez-Monge R, Gómez L, Carpizo J, Armentia A, López C, Juan F, Salcedo G. A barley inhibitor of insect alpha-amylase is a major allergen associated with baker's asthma. FEBS Lett 1989; 348: 119-122.
7. Sánchez-Monge R, Gómez I, Barber D, López C, Armentia A, Salcedo G. Wheat and barley allergens associated with baker's asthma. Glycosylated subunits of the alpha-amylase inhibitor family have enhanced IgE-binding capacity. Biochem J 1992; 281: 401-405.
8. Armentia A, Sánchez-Monge R, Gómez L, Barber D, Salcedo G. In vivo allergenic activities of eleven purified members of a major allergen family from wheat and barley flour. Clin Exp Allergy 1993; 23: 410-415.
9. García Casado G, Sánchez-Monge TR, Chrispeels MJ, Armentia A, Salcedo G. Role of complex asparagine-linked glycans in the allergenicity of plant glycoproteins. Glycobiology 1996; 6: 471-477.
10. Sánchez-Monge R, García Casado R, López Otín C, Armentia A, Salcedo G. Wheat flour peroxidase is a prominent allergen associated with baker's asthma. Clinical Exp Allergy 1997; 27: 1130-1137.
11. Cockcroft DM. Occupational asthma. Ann Allergy 1990; 65: 169-175.
12. Sandiford CP, Tatham AS, Fido R, Welch JA, Jones MG, Tee RD, Sherry PR, Newman Taylor AJ. Identification of the major water/salt insoluble proteins involved in cereal hypersensitivity. Clinical and Experimental Allergy 1997; 27: 1120-1129.
13. Varjonen E, Savolainen J, Mattila L, Kalimo K. IgE binding components of wheat, rye, barley and oats recognized by immunoblotting analysis with sera from adult atopic dermatitis patients. Clin Exp Allergy 1994; 24: 481-489.
14. García Olmedo F, Salcedo G, Sánchez-Monge R, Gómez L, Royo J, Carbonero P. Plants proteinaceous inhibitors of proteins and alpha-amylase. Oxford Surv Plant Mol Cell Biol 1987; 4: 275-334.
15. Chai H, Farr R, Froehlich LA, et al. Standardization of bronchial inhalation challenge procedures. J Allergy Clin Immunol 1975; 56: 323-331.
16. Armentia A, Martín J, Quintero A, Fernández A, Barber D, Alonso E, Gil I. Baker's asthma: prevalence and evaluation of immunotherapy with a wheat flour extract. Ann Allergy 1991; 65: 265-272.
17. Bock SA, Sampson HA, Atkins FM, Zeiger RS, Lehrer S, Sachs M, Bush RK, Metclafe DD. Double blind placebo-controlled food challenge (DBPCFC) as an office procedure: a manual. J Allergy Clin Immunol 1988; 82: 986-997.
18. Zeiger RS, Heller S, Mellon MH, Halsey JF, Hamburger RN, Sampson HA. Genetic and environmental factor affecting the development of atopy through age 4 in children of atopic parents: a prospective randomized study of food allergen avoidance. Pediatr Allergy Immunol 1992; 3: 110-127.
19. Armentia A, Martínez A, Castrodeza R, Martínez J, Jimeno A, Méndez J, Stolle R. Occupational allergic disease in cereal workers by stored grain pests. J of Asthma 1997; 34: 369-378.
20. Armentia A, Tapisa J, Barber D, Martín J, De la Fuente R, Sánchez P, Salcedo G, Carreira J. Sensitization to storage mite *Lepidoglyphus destructor* in wheat flour respiratory allergy. Ann of Allergy 1992; 68: 398-430.

21. Blanco C, Castillo R, Ortega N, Álvarez M, Arteaga C, Barber D, Carrillo T. Asthma due to ingestion of contaminated flour. *J Invest Allergol Clin Immunol* 1997; 7: 323-324.
22. Armentia A. Usefulness of specific bronchial challenge in monitoring immunotherapy in occupational asthma. *Allergology and Clinical Immunology* 1997; 7: 325-326.
23. Jones SM, Magnolfi CF, Cooke SK, Sampson HA. Immunologic crossreactivity among cereal grains and grasses in children with food hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 96: 341-351.
24. Armentia A, Martián Gil FJ, Arranz-Peña ML, Bañueños MC, Navas C, Pardo M. Alergia Alimentaria a Coca-Cola y Cola-Cao y su relación con proteínas purificadas de cereales. *Rev Esp Alergol Inmunol Clin* 1998.
25. Baur X, Posch A. Characterized allergens causing baker's asthma. *Allergy* 1998.
26. Gómez L, Sánchez-Monge R, García Olmedo F, Salcedo G. Wheat tetrameric inhibitors of insect α -amylases: allopolyploid heterosis at the molecular level. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86: 3242-3246.
27. Gutiérrez C, Sánchez-Monge R, Gómez L, Ruiz Tapiador M, Castañera P, Salcedo G. α -Amylase activities of agricultural insect pests are specifically affected by different inhibitor preparations "Del Río Horteaga".
28. James JM, Sampson HA. An overview of food hypersensitivity. *Pediatr Allergy Immunol* 1992; 3: 67-78.

REACTIVIDAD CRUZADA ENTRE ENZIMAS

S. Quirce

Médico Adjunto de la Sección de Alergología.
Hospital "Fundación Jiménez Díaz". Madrid.

Las enzimas se comportan como potentes alérgenos por vía inhalatoria en el medio laboral, capaces de sensibilizar a un elevado número de los trabajadores que las manipulan. Se ha discutido si este gran poder de sensibilización está en relación con su capacidad enzimática o simplemente se debe a su naturaleza de macromoléculas glicoproteicas, y por tanto capaces de desencadenar una respuesta inmunológica mediada por anticuerpos IgE.

En la fabricación del pan se emplean diversos aditivos que se añaden a la masa para mejorar y acelerar el proceso de panificación, destacando entre éstos las enzimas fúngicas con actividad glicolítica. No obstante, los aditivos enzimáticos utilizados son productos industriales escasamente purificados, por lo que cuando se estudia una posible sensibilización a los mismos hay que tener en cuenta una serie de factores, que se recogen en la Tabla I.

Tabla I. Características de los aditivos enzimáticos utilizados en panadería

- Mezclas de diversos productos.
- Enzimas industriales escasamente purificados.
- Contienen impurezas.
- Composición desconocida.
- Procedencia fúngica similar
Aspergillus oryzae
Aspergillus niger
- Potencial alérgico.

Tabla II. Principales alérgenos responsables del asma de los panaderos

- Cereales (trigo y centeno): albuminas, globulinas, gliadinas, gluteninas, prolaminas.
- Soja: inhibidor de la tripsina, lipoxidasa.
- Enzimas fúngicas:
Alfa-amilasa (*Aspergillus oryzae*)
Hemicelulasa y celulasa (*Aspergillus niger*)
Xylanasa (*A. niger*)
Glucamilasa (*A. niger*)
- Ácaros de depósito.
- Levadura del pan (*Sacharomyces cerevisiae*)
- Hongos (alternaria, aspergillus).
- Gorgojo del grano (*Sitophilus granarius*).

Tabla III. Alfa-amilasa: características de interés alérgico

- Enzima glicolítica, obtenida generalmente de *A. oryzae* (Asp o 2).
- Sensibiliza al 20-32% de panaderos sintomáticos.
- Parcialmente termolábil.
- Puede producir síntomas por vía digestiva.
- Glicoproteína con 478 aminoácidos.
- Epitopos continuos secuenciales.
- Relación exposición/sensibilización: 0,25 ng/m³.

El asma de los panaderos y pasteleros puede estar causado no sólo por la harina de cereales, sino también por alguno de los aditivos o contaminantes presentes en la harina, tal como se recoge en la Tabla II. La sensibilización a diversas enzimas derivadas de *Aspergillus* con actividad glicolítica plantea interrogantes sobre la posible reactividad cruzada entre las mismas, de estas enzimas con los hongos que las producen, y también entre las enzimas fúngicas y las enzimas naturales que se encuentran en el grano de los cereales.

Reactividad cruzada entre enzimas derivadas de *Aspergillus*

Las enzimas glicolíticas alfa-amilasa y celulasa son aditivos habitualmente utilizados en el proceso de panificación para acelerar la fermentación de la masa. Al hidrolizar el almidón del grano en azúcares fermentables, generan continuamente un sustrato que puede ser utilizado por la levadura. La procedencia habitual de las amilasas ha sido la harina de cebada malteada, pero hoy en día se obtiene de microorganismos como hongos y bacterias. Las principales características de la enzima α -amilasa fúngica se muestran en la Tabla III.

En un trabajo realizado en 5 panaderos sensibilizados a alfa-amilasa, 4 de los cuales también eran alérgicos a celulasa, investigamos la posible existencia de reactividad cruzada entre ambas enzimas fúngicas y de éstas con los hongos que las producen, es decir *A. oryzae* y *A. niger*, respectivamente¹. Encontramos que no había reactividad cruzada entre alfa-amilasa y celulasa, pero sí existía cierto grado de comunidad antigénica entre alfa-amilasa y *A. oryzae*, obteniéndose una inhibición del ELISA (REIA) a alfa-amilasa del 60% con concentraciones altas del extracto de *A. oryzae*, sugiriendo que la alfa-amilasa podría ser un alérgeno relevante de este hongo. También se encontró un discreto grado de reactividad cruzada entre celulasa y *A. niger*, aunque en este caso el grado de inhibición del ELISA a celulasa con este hongo no sobrepasó el 30%. En un estudio previo en dos pacientes con asma ocupacional sensibilizados a celulasa, mediante inhibición del ELISA se encontró una moderada reactividad cruzada entre celulasa y *A. niger*, mientras que no existía reactividad cruzada entre celulasa y alfa-amilasa².

No obstante, la ingestión de productos de panadería que contienen alfa-amilasa y hemicelulosa no produjo ningún tipo de problemas en 17 pacientes sensibilizados a *Aspergillus* spp.³.

Un trabajo muy reciente sobre sensibilización a enzimas en un grupo de 171 panaderos con síntomas respiratorios alérgicos mostró una frecuencia de sensibilización a alfa-amilasa del 22,8%, seguido de celulasa 12,9%, xylanasa 10,5% y glucoamilasa 7,6%. En este trabajo se confirmó que no existía reactividad cruzada entre alfa-amilasa con celulasa ni con xylanasa. Sin embargo, los extractos de celulasa y xylanasa,

que contenían cada uno al menos seis proteínas diferentes, mostraban reactividad cruzada entre sí del orden del 80%⁴. En este mismo trabajo, también se observó que la glucoamilasa, otra enzima glicolítica de *A. niger* utilizada en panadería, inhibía aproximadamente un 50% el RAST a xylanasa y celulasa, indicando que existen epítomos comunes entre estas enzimas. Además, estos autores pudieron demostrar que el principal componente alergénico de la xylanasa se trataba de una proteína de 105 kDa, con un punto isoeléctrico de 5, que fue identificada como la enzima β -xylosidasa de *A. niger*, a la que denominaron Asp n 14⁴.

Previamente, Tarvainen y col.⁵ habían descrito 4 trabajadores en laboratorios de biotecnología, que presentaban asma ocupacional y urticaria de contacto tras exposición a celulasa o xylanasa (un tipo de hemicelulosa que degrada el xilano). Los 4 pacientes tenían RAST positivo tanto a celulasa como a xylanasa y mediante estudios de inhibición del RAST se observó que la xylanasa inhibía el RAST a celulasa en un 92%, lo que indica un alto grado de reactividad cruzada entre ambas enzimas. Por tanto, será muy difícil identificar una sensibilización primaria a celulasa o a hemicelulosa, dado el alto grado de comunidad antigénica de estas enzimas.

Reactividad cruzada entre amilasas naturales de cereales con amilasa fúngica

Otra cuestión que se plantea es la posible reactividad cruzada entre las amilasas naturales contenidas en el grano de cereales y las amilasas fúngicas utilizadas como aditivos. En el trabajo anteriormente referido¹, encontramos que la harina de trigo inhibía ligeramente el ELISA a alfa-amilasa fúngica, de forma dosis dependiente y hasta un máximo del 40%, lo que interpretamos podría deberse a un pequeño grado de reactividad cruzada entre las amilasas naturales de los cereales con la alfa-amilasa fúngica, o quizá debido a la posible existencia de contaminantes fúngicos en la harina de trigo.

Este aspecto fue posteriormente estudiado y confirmado por Sandiford y col.⁶, utilizando suero de 30 pacientes sensibilizados por vía respiratoria a harina de trigo y comparando los niveles de IgE (RAST) frente a la α -amilasa y β -amilasa natural de cebada

con la IgE frente a la α -amilasa fúngica. Mediante estudios de inhibición del RAST se pudo comprobar que existía un pequeño grado de reactividad cruzada entre las amilasas naturales con la α -amilasa fúngica (del orden del 30-40%). Concluyeron que la α -amilasa y β -amilasa naturales son importantes alérgenos en los pacientes con alergia respiratoria a la harina de cereales, pero que apenas existe reactividad cruzada de éstas con la α -amilasa fúngica.

Reactividad cruzada entre bromelina y papaína

La bromelina es una mezcla de enzimas proteolíticas muy similares derivadas del tallo y la fruta de la piña (*Ananas comosus*). Los dos primeros casos de asma ocupacional causada por bromelina fueron descritos en 1978⁷. Posteriormente, Baur y Fruhmann⁸ describieron una paciente de 58 años empleada en un laboratorio farmacéutico durante 10 años, que estaba expuesta a papaína y bromelina ambiental y que se sensibilizó a ambas enzimas. Presentaba pruebas cutáneas, RAST y provocación bronquial específica positivas para ambas enzimas. Se observó inhibición total del RAST a bromelina con zumo de piña, aunque éste no inhibió el RAST a papaína. La provocación oral con piña produjo a los 30-40 min dolor abdominal y broncoespasmo. En cinco de seis pacientes sensibilizados a papaína se observó RAST positivo a bromelina, así como en 8 de 60 pacientes asmáticos control no expuestos a proteasas. Además, en dos de los pacientes sensibilizados a papaína se realizó provocación bronquial con bromelina, que resultó positiva. Por el contrario, la provocación con bromelina resultó negativa en 3 de los pacientes control con RAST positivo.

En una ampliación de estudio anterior, investigaron a un grupo de 4 panaderos sensibilizados a harina de trigo y centeno y a un grupo de 25 asmáticos polínicos. Uno de los panaderos y siete de los pacientes polínicos tenían RAST positivo a bromelina y 3 de los polínicos a papaína. Mediante estudios de RAST inhibición usando suero de los panaderos o de los pacientes polínicos observaron que se producía una inhibición homóloga del RAST a papaína y bromelina con el correspondiente alérgeno, así como entre papaína y bromelina respectivamente, aunque en este caso la cantidad de inhibidor variaba notable-

mente de un paciente a otro⁹. Utilizando suero del paciente clínicamente sensibilizado a papaína y bromelina se observó cierto grado de inhibición (ligera a moderada) del RAST a papaína utilizando como inhibidores polen de gramíneas (9-63%), abedul (3-63%), trigo (9-74%), así como del RAST a bromelina con polen de gramíneas (15-86%), abedul (9-69%), trigo (13-89%) y centeno (6-90%). En otro experimento, el RAST a polen de gramíneas y bromelina se conseguía inhibir en casi todos los casos con bromelina, pero sólo en algunos casos y en menor medida con papaína⁹.

También se ha descrito un alto grado de reactividad cruzada entre papaína y quimopapaína, enzima ampliamente utilizada para la realización de quimoneolisis en pacientes con hernias discales, y que puede producir sensibilización y reacciones anafilácticas graves en pacientes sensibilizados a papaína¹⁰.

Referencias bibliográficas

1. Quirce S, Cuevas M, Díez-Gómez ML, et al. Respiratory allergy to *Aspergillus*-derived enzymes in baker's asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90: 970-978.
2. Losada E, Hinojosa M, Moneo I, Domínguez J, Díez-Gómez ML. Occupational asthma caused by cellulase. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 77: 635-639.
3. Cullinan P, Cook A, Jones M, et al. Clinical responses to ingested fungal alpha-amilase and hemicellulase in persons sensitized to *Aspergillus fumigatus*. *Allergy* 1997; 52: 346-349.
4. Sander I, Raulf-Heimsoth M, Siethoff C, et al. Allergy to *Aspergillus*-derived enzymes in the baking industry: Identification of β -xylosidase from *Aspergillus niger* as a new allergen. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102: 246-264.
5. Tarvainen K, Kanerva L, Tupasela O, et al. Allergy from cellulase and xylanase enzymes. *Clin Exp Allergy* 1991; 21: 609-615.
6. Sandiford CP, Tee RD, Newman Taylor AJ. The role of cereal and fungal amylases in cereal flour hypersensitivity. *Clin Exp Allergy* 1994; 24: 549-557.
7. Galleguillos F, Rodríguez JC. Asthma caused by bromelain inhalation. *Clinical Allergy* 1978; 8: 21.
8. Baur X, Fruhmann G. Allergic reactions, including asthma, to the pineapple protease bromelain following occupational exposure. *Clin Allergy* 1979; 9: 443-450.
9. Baur X. Studies on the specificity of human IgE-antibodies to the plant proteases papain and bromelain. *Clin Allergy* 1979; 9: 451-457.
10. Sagona MA, Bruszer GV, Lin L, et al. Evaluation of papain/chymopapain cross allergenicity. *J Allergy Clin Immunol* 1985; 76: 776-781.

Cuarta Ponencia.

Factores pronósticos en el asma infantil

Moderador: C. Senent

Jefe de la Sección de Alergia.

Hospital Virgen del Valle. Toledo.

EVOLUCIÓN DEL ASMA INFANTIL

M. D. Ibáñez Sandín, E. Alonso Lebrero

Hospital Niño Jesús. Madrid.

Introducción

Para determinar la historia natural de cualquier enfermedad habría que basarse en tres criterios principales. En primer lugar una definición precisa que permita identificar a los sujetos que padecen la enfermedad y excluir las enfermedades que cursen con síntomas similares. En segundo lugar, identificar los factores de riesgo que nos permitan sugerir el curso de la enfermedad, desde el comienzo hasta su remisión o muerte del paciente. Por último determinar el efecto del tratamiento en el curso de la enfermedad y su resolución.

Concepto de asma infantil

Las manifestaciones clínicas del asma no son específicas por lo que en muchas ocasiones se ha incluido como asma un conjunto de síntomas más que una enfermedad específica. La inclusión en la definición de los mecanismos patogénicas ha hecho que la definición de asma en la actualidad sea más específica. Además, en niños, los estudios anatomopatológicos en el asma son escasos por lo que la definición de la enfermedad es aún más controvertida.

El asma es una enfermedad inflamatoria crónica de las vías aéreas en la que interfieren múltiples células, en particular los mastocitos, eosinófilos, linfocitos T, neutrófilos y células epiteliales. En individuos susceptibles esta inflamación causa episodios de sibilancias, disnea, opresión torácica y tos, especialmente por la noche y/o primeras horas de la mañana. Estos síntomas suelen asociarse a una limitación variable del flujo aéreo, reversible de forma espontánea o con tratamiento. La inflama-

ción también provoca un aumento concomitante de la respuesta de las vías aéreas a una diversidad de estímulos¹.

Esta es una descripción de trabajo y constituye una descripción clínica, anatomopatológica y fisiopatológica. En lo que más se insiste es en los conceptos de cronicidad e inflamación. Sin embargo, la falta de estudios anatomopatológicos en las formas leves y moderadas del asma infantil ha hecho que el concepto de inflamación mediada por células no haya podido ser verificado, por lo que, aunque todos los datos apuntan hacia ese mecanismo, no se puede incluir en su definición.

La definición de asma en niños menores de tres años es particularmente difícil, porque las sibilancias en la mayoría de los niños de este grupo son debidas, principalmente, a factores mecánicos asociados con el tamaño de la vía aérea. Durante los últimos 10 años ha habido un gran debate conceptual o terminológico para describir las sibilancias episódicas que ocurren al principio de la niñez y que se desencadenan en muchas ocasiones, por una infección viral. Se han manejado términos como *bronquitis espástica*, *catarros descendentes*, *bronquitis asmatiforme*, *bronquitis sibilante*, *bronquitis disneizante*, *asma infeccioso*, *sibilancias postbronquiolitis* o *síndrome postbronquiolitis*, lo que implica una reacción causal del episodio, aunque que no siempre puede ser demostrado. Más tarde estos términos fueron sustituidos por otros como hiperreactividad bronquial, que no es un diagnóstico sino una característica o situación del bronquio. Otros autores anglosajones han propuesto el término descriptivo de Lower Respiratory Illness (LRI), enfermedad de vías aéreas inferiores con o sin sibilancias. Al final, intentando globalizar el concepto se decidió llamarlo simplemente *asma*.

Para los niños de poca edad el Consenso Internacional Pediátrico (1992)² denomina *asma* a la enfermedad crónica de las vías aéreas en la que se producen episodios recurrentes de tos y/o sibilancias, reversibles espontáneamente o con medicación, tras haber descartado otros procesos. En la actualidad se acepta que cualquier niño con tres o más episodios de sibilancias, debe ser considerado como asmático sin tener en cuenta su edad, aunque antes deben ser excluidas otras posibles alteraciones congénitas o adquiridas que cursan con tos y/o sibilancias.

Algunas enfermedades que cursan con sibilancias en la infancia y que habría que descartar en niños que presentan clínica compatible con asma son, la bronquio-

litis, difteria, tuberculosis, reflujo gastro-esofágico, displasia broncopulmonar, aspiración de cuerpo extraño, fibrosis quística, fístula traqueo-esofágica, anomalías de los grandes vasos, traqueomalacia, bronquiolitis obliterante, etc.

Factores fisiopatológicos

El asma infantil es un padecimiento heterogéneo que varía sustancialmente en presentación, gravedad y evolución clínica y un factor modulador de estos parámetros es la edad del paciente. Desde el punto de vista clínico la enfermedad en el escolar y adolescente es superponible a la del adulto, pero en el niño pequeño intervienen factores que condicionan la clínica.

Factores estructurales de la vía aérea: mayor resistencia por menor calibre irregular distribución muscular, menor retroceso elástico, menor número de canales colaterales, aumento de secreciones y mala mecánica de limpieza. Factores estructurales torácicos: musculatura débil, mala mecánica diafragmática. Factores generales: Inmunidad en fase de desarrollo, infecciones, fiebre, deshidratación.

Todos estos factores hacen que en el lactante y niño pequeño el acúmulo de secreciones predomine sobre las sibilancias y se producen con facilidad tapones mucosos, atelectasias y falsas neumonías, sobreinfección y atrapamiento aéreo.

Epidemiología

Es la enfermedad crónica respiratoria más frecuente en la infancia. El 7-15% de la población pediátrica padece asma y la prevalencia está aumentando³. El aumento de la prevalencia del asma en la infancia se puede atribuir a varios factores. En la actualidad se denomina asma a lo que anteriormente se denominaba “bronquitis asmáticas” “bronquitis sibilantes”, etc. El aumento de prevalencia también se atribuye a un mejor diagnóstico del asma y por último parece que existe un aumento real de la prevalencia del asma por aumento de factores de riesgo como atopia, tabaquismo familiar, hábitos de vida, etc...

Magnus y Jaakkola⁴ analizaron los resultados de 16 estudios de prevalencia todos ellos realizados con método transversal repetido (*repeated cross-sectional survey*). A pesar de los resultados de la mayoría de ellos que apuntan a un aumento de prevalencia de asma, los autores son escépticos. Atribuyen el aumento de preva-

Tabla I. Factores que pueden influir en la evolución del asma infantil

- Sexo.
- Atopia.
- Factores familiares y genéticos.
- Infecciones respiratorias.
- Polución ambiental.
- Alergenos de interior.
- Gravedad inicial del asma.
- Función pulmonar alterada.

lencia a un posible abuso del diagnóstico de asma. No está claro si el aumento descrito en los trabajos es real o es un reflejo de los cambios en los criterios utilizados en el diagnóstico de asma.

Factores que pueden influir en la evolución del asma

Se han valorado varios factores que pueden influir en el asma de la primera infancia (Tabla I).

Sexo: En muchos estudios se ha descrito que los varones tienen un riesgo superior de padecer asma antes de los 14 años⁵ y las mujeres en la edad adulta⁶. Sin embargo el sexo no parece que afecte el curso de la enfermedad⁷. Weiss et al.⁸ describieron que los varones tenían más incidencia de asma, pero las mujeres tenían más alterada la función pulmonar.

Atopia: En los pacientes con edades comprendidas entre los 3 y 14 años, la sensibilidad a algún alérgeno detectada por pruebas cutáneas positivas, se asocia de una manera significativa con la clínica de asma⁹. Los niveles elevados IgE sérica total se asocian con la prevalencia de asma a lo largo del tiempo¹⁰. Los niños con eczema y pruebas cutáneas positivas suelen tener asma más grave¹¹ y la persistencia del eccema se ha asociado con la persistencia del asma⁷. La atopia se asocia tanto con la persistencia de las sibilancias en los lactantes¹² como un mayor riesgo de padecer asma infantil de comienzo precoz o tardío.

Factores familiares y genéticos: Existe un componente genético potencial del asma. Esto hace que coincidan pacientes asmáticos en la misma familia y entre gemelos. Recientemente se ha confirmado la importancia de las regiones cromosómicas 5q, 6q, 11q, 12q y 14q y se sugieren otras nuevas regiones¹³. La presencia de asma en la madre representa la carga genética más importante.

Infecciones respiratorias: Las infecciones respiratorias en niños causan sibilancias con mucha frecuencia tanto en pacientes asmáticos como no asmáticos. Se ha demostrado alteración de la función pulmonar en niños ingresados por infecciones respiratorias y aumento de la reactividad bronquial tras las infecciones¹⁴. Hay estudios que indican que una historia de bronquiolitis o croup en los primeros meses de vida es un factor de riesgo de aumento de reactividad bronquial 5 años más tarde¹⁵. El papel exacto de las infecciones virales respiratorias como causa de asma es aún controvertido.

Gravedad del asma: Algunos trabajos coinciden en que cuanto más grave es el asma durante la infancia, más difícil es el que desaparezca en la edad adulta.

Polución ambiental: Está demostrado que la polución ambiental, por ejemplo por dióxido de nitrógeno y ozono, puede aumentar el efecto de los alérgenos, posiblemente porque aumenten de reactividad bronquial. Hay algunos estudios que sugieren que los adolescentes son más sensibles a los cambios del medio ambiente que los adultos o los niños.

Alérgenos de interior: Hay claras evidencias que el grado de exposición a ácaros puede afectar la incidencia del asma¹². Los niveles de ácaros en los domicilios pueden predecir el desarrollo del asma. Los niños que tienen niveles altos de alérgenos de ácaros en su domicilio tienden a comenzar con asma más precozmente y si no se evita la exposición a los alérgenos a los que están sensibilizados persisten con asma.

Tabaquismo pasivo: El tabaco aumenta inespecíficamente la reactividad bronquial, puede que por aumento de la inflamación bronquial. El que una madre sea fumadora, aumenta el riesgo de comienzo de asma y de exacerbaciones de asma. La exposición intrauterina al humo de tabaco puede afectar la reactividad bronquial y producir una alteración inicial de la función pulmonar al nacimiento¹⁶. El tabaquismo de los padres aumenta considerablemente el riesgo de diagnóstico de asma.

Wilson¹⁷ propone un patrón de los posibles factores de riesgo que suelen influir en la enfermedad de tracto respiratorio inferior que cursa con sibilancias dependiendo de la edad de los pacientes. En el tiempo que transcurre desde el nacimiento hasta los cuatro años, con un pico de prevalencia a los 12 meses, las sibilancias recurrentes estarían relacionadas con una alteración mecánica de la vía aérea, factores genéticos y ser hijo de madre fumadora. Desde los primeros años de edad hasta los 5 ó 6 años, los episodios de sibilancias se relaciona-

rían frecuentemente con infecciones virales. A partir de esa edad la importancia de las infecciones víricas como desencadenantes de asma, sería mucho menor. Por último, desde el año de edad y de una forma creciente el asma atópico sería la causa más importante y frecuente de las sibilancias en los niños.

Evolución y pronóstico

En el año 1993 el S. de Alergia del Hospital Niño Jesús de Madrid participó en un estudio multicéntrico sobre asma en niños menores de tres años¹⁸. En este estudio se recogieron datos de 145 pacientes asmáticos menores de 3 años. El 70% presentó el primer episodio de sibilancias antes de los 12 meses de edad, sin embargo, más del 80% de ellos acudieron a la consulta de alergia por primera vez entre los 13 y 36 meses. A 27 de los 145 (18,6%) se les diagnosticó de alérgicos por presentar pruebas cutáneas positivas a inhalantes y/o alimentos. En más del 80% de los casos la crisis de asma se asociaba a procesos infecciosos de vías respiratorias, sin que existiese diferencia significativa entre los niños alérgicos y no alérgicos. En este estudio, se valoró la severidad del asma siguiendo criterios basados en la frecuencia de las crisis asmáticas, intensidad de las crisis y síntomas intercríticos. En la primera consulta 52% de los niños presentaba clínica moderada de asma, el 26% grave y el 22% leve. El 60% de estos niños tenían 1-2 episodios asmáticos al mes y el 30% de los pacientes requirieron ingresos hospitalarios por asma entre 1 y 7 ocasiones. Tanto los pacientes diagnosticados de alérgicos como los no alérgicos tuvieron una evolución favorable y similar. En la primera consulta el 26% de los pacientes presentaba asma grave, sin embargo a los 3-4 años de seguimiento (60% de los niños tenían más de 6 años) ningún paciente presentaba asma definido como severo. Llama la atención que de los 27 niños diagnosticados de alérgicos, 19 (70%) continúan acudiendo a la consulta de alergia a los tres años, sin embargo de los 119 niños en los que no se encontró sensibilización alérgica, únicamente 25 (21%) continuaban asistiendo a las revisiones periódicas a nuestra consulta. Éste es un estudio retrospectivo, con todas las dificultades e inconvenientes que esto lleva, pero del que se pueden extraer conclusiones similares a otros trabajos. Los niños atópicos permanecen con asma y los niños cuyos procesos asmáticos se desencadenan únicamente por procesos infecciosos suelen evolucionar favorablemente con resolución de su asma.

El estudio realizado en Tucson, Arizona por Martínez et al.¹⁹ en 1995 es el más citado en la literatura. Es un estudio evolutivo de 1.246 niños a los que se les controló a los 3 y 6 años de edad. En el estudio se incluye punto cero, es decir, datos de antes de que debutase la enfermedad respiratoria. Se valoraba la IgE en cordón, IgE sérica a los 9 meses y 6 años de edad, la función pulmonar antes de la aparición de la afectación de vías aéreas inferiores y a los 6 años, pruebas cutáneas a los 6 años de edad, y se cumplimentaba un cuestionario a los padres de los niños. Según este seguimiento a los 6 años el 48,5% de los niños habían presentado algún cuadro de sibilancias. El 19,9% de los niños presentaron sibilancias en los 3 primeros años de vida pero no a los 6 años. El 15% no tuvieron sibilancias antes de los tres años de edad pero sí tenían asma a los 6 años y el 13,7% habían tenido sibilancias antes de los tres años de edad y continuaban con sibilancias a los 6 años de edad, lo que suponía que el 40,7% de los niños con asma antes de los 3 años continuaban con asma después de los 6 años. Los niños que tenían sibilancias antes de los tres años de edad pero no a los 6 años tenían una disminución de la función pulmonar (length-adjusted maximal expiratory flow at funcional residual capacity [$V_{\text{máx}} \text{FCR}$]) tanto antes del año de edad como a la edad de 6 años. También tenían más probabilidad de tener madres fumadoras pero no asmáticas y no tenían aumentada la IgE sérica en cordón ni a los 9 meses de edad, ni pruebas cutáneas positivas.

Los niños que comenzaban con sibilancias en los primeros años de vida y continuaban con sibilancias a los 6 años tenían más probabilidad de tener madres con historia de asma, niveles elevados de IgE séricos a los 9 meses de edad con una función pulmonar normal en el primer año de vida, y función pulmonar disminuida con niveles de IgE sérica elevada a los 6 años de edad. Estos niños con sibilancias persistentes eran los que tenían la función pulmonar más baja de todos los grupos. Los niños cuyo asma debutaba más tarde tenían una probabilidad aumentada de pruebas cutáneas positivas sin que la IgE sérica estuviese aumentada en los primeros meses de vida. Este estudio de Martínez et al. mostraba que un tercio de todos los niños de 3 o menos de 3 años tenían enfermedad de vías respiratorias bajas que cursaba con sibilancias, pero casi el 60% de estos niños no tenían sibilancias a los 6 años.

La historia natural del asma en los niños ha sido analizada en otros estudios prospectivos a lo largo del tiempo y hacen que se pueda entender mejor su evolución²⁰⁻²⁷ (Tabla II).

Park et al²² estudiaron una cohorte de 11.465 niños del Reino Unido en el nacimiento y a los 5 y 10 años. De los niños que habían tenido al menos un episodio de sibilancias antes de los 5 años, sólo el 20% tuvo uno o más episodios de sibilancias a los 9 años. El número de episodios antes de los 5 años fue un factor predictivo para el pronóstico a los 10 años. El 50% de los niños diagnosticados de asma a los 5 años, no tenían asma a los 10 años. McNicol & Williams⁶ publicaron un estudio en el que incluyeron niños de 7 años en 1964 con un seguimiento de 21 años. A los 28 años de edad, el 43% de los pacientes con sibilancias a los 7 años, no tenían clínica de asma, pero el 32% tenían sibilancias al menos una vez a la semana²⁹. En 1958 se iniciaron otros estudios en el Reino Unido^{25,28,30} en los que monitorizaban a los pacientes durante 33 años. Se entrevistó a los padres de los participantes cuando éstos tenían 7, 11 y 16 años y posteriormente a los propios pacientes a los 23 y 33 años. De los niños con historia de asma o sibilancias antes de los 7 años, sólo el 10% tenían sibilancias a los 23 años. Sin embargo, a los 33 años el 27% de los pacientes referían sibilancias los años inmediatamente anteriores. Los sujetos que referían sibilancias a los 33 años, tenían un 10% menos de FEV₁ que el grupo control.

Otros estudios más antiguos^{5-6,11,31-34} (Tabla III) mostraron resultados similares. En general, los estudios coinciden en que al menos un 30% de los niños menores de 3 años presentan sibilancias en alguna ocasión. Por lo menos en el 50% de los casos, estos niños están asintomáticos a los 6 años de edad. De los niños que padecen asma a los 7-8 años, casi el 50% estarán también asintomáticos al llegar a la edad adulta. La mayoría de los estudios también apuntan a que los niños mayores de 6 años que mantienen una función pulmonar alterada cuando se hallan en fase estable, tienden a persistir con asma al llegar a la edad adulta.

Conclusión

Se pueden plantear varias preguntas: ¿es el asma del niño pequeño, lactante y preescolar, la misma entidad que el asma del escolar y adolescente?, ¿se corresponde con el patrón del asma del adulto?, ¿qué pronóstico a corto y largo plazo tiene el asma infantil?, ¿qué tratamiento sería el más adecuado?, ¿el tratamiento puede modificar el pronóstico?

Según el concepto de asma, ésta es una enfermedad crónica que como otras enfermedades crónicas pueden

Tabla III. Curso clínico del Asma Infantil

Estudio	Población	Seguimiento	Asinto.	Sinto.	Mu.
Rackeman 1952	688 n. <13a.	20 a.	66%	31%	1,5%
Dees 1957	236 n. <14 a.	5 a.	44%	56%	1%
Ogilvie 1962	1000 niños	11 a.	48%	45%	7%
Buffum 1966	518 niños	10 a.	41%	58%	1%
Blair 1977	244 n. de <12 a.	20 a.	27%	70%	1%
McNicol 1973	314 n. de 7 a.	7 a.	48%	52%	-
Schachter 1984	25 n. de 7-17 a.	7 a.	72%	28%	-

Tabla II. Estudios sobre la Historia Natural del Asma Infantil

Estudio	Población	Seguimiento	Hallazgos
Kelly 1988	401 niños de 7 años	Hasta los 28 años	- Persisten con asma los de clínica inicial severa
Park 1986	11.486 recién nacidos U.K.	Hasta los 10 años	- 80% con sibilancias antes de los 5 años asint. a los 10 años - 50% asmáticos a los 5 años asintomáticos a los 10 años
Sporik 1991	67 Riesgo de atopía U.K.	A los 5 y 11 años	- Asma <2 años (21 años) y a los 11 años 76% sin clínica, 61% no HRB - Asma >2 años (21 años) y a los 11 años 17 (80%) asmáticos, 12 (57%) Persistencia si alt. F. Pul. o HRB
Godden 1994	455 de 9-15 años Escocia	25 años	
Martínez 1995	1.246 niños <3 años USA	Hasta los 6 años	- 40% persiste asma. En niños con madre asmática, IgE alta
Strachan 1996	1.335 recién nacidos U.K.	Hasta los 35 años	- 302 (22%) asma a los 16 años, de estos 40% a los 35 años
Kokkonen 1993	108 de 15 años Suecia	Hasta 20-24 años	- Asintomáticos: 28%. - Sints./semanal: 22% - HRB: 48%
Roorda 1994	406 de 8-12 años Países Bajos	Seg. (media) 14 años Edad (media) 25 a.	- HRB ↓ con el tiempo. FEV ₁ aumenta.

fluctuar en intensidad a lo largo del tiempo con períodos de remisión. Las infecciones respiratorias y una función pulmonar alterada son factores importantes durante la lactancia y primera infancia y el pronóstico suele ser más benigno que el de la enfermedad en niños de más edad, en los que la atopía y la sensibilidad a aeroalergenos suelen jugar un papel más importante que se asocia muy estrechamente con el desarrollo de asma persistente. Por todo esto, se deduce que la edad es un factor condicionante en la clínica y evolución del asma.

La observación de que el asma tiende a incidir en una misma familia ha hecho que se hayan realizado estudios genéticos que están clarificando el componente genético del asma. También las influencias ambientales pueden ser de gran importancia en la persistencia del asma.

Por lo expuesto anteriormente, se admite que el asma que comienza durante la infancia tiene bastante probabilidad de continuar durante la edad adulta y muchos de los adultos asmáticos, refieren haber tenido el primer episodio de asma en su infancia. La realidad es que la

historia natural del asma, en cada caso concreto, es bastante imprevisible, y aunque la importancia de los factores de riesgo en el desarrollo del asma durante la infancia aún no está totalmente claro, la identificación de los niños de alto riesgo parece fundamental para intensificar en ellos nuestras estrategias terapéuticas y preventivas. El cómo, porqué y durante cuánto tiempo hay que tratar el asma que aparece en los primeros años de vida, o si la terapia debe dirigirse a “prevenir” o “remitir” el proceso de inflamación utilizando estrategias farmacológicas y/o medioambientales son motivo de debate.

Referencias bibliográficas

1. National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report 2: guidelines for the diagnosis and management of asthma: clinical practice guidelines. Bethesda (MD): NIH/National Heart, Lung, and Blood Institute, April 1997. Publication No. 97-4051.
2. Asthma: a follow up statement from an international paediatric asthma consensus group. Special report. Arch Dis Child 1992; 67: 240-248.
3. Neddenriep D, Schumacher MJ, Lemen RJ. Asthma in childhood. Curr Probl Pediatr 1989; 19: 325-388.
4. Magnus P, Jaakkola JJK. Secular trend in the occurrence of asthma among children and young adults: critical appraisal of repeated cross sectional surveys. Br Med J 1997; 314: 1795-1799.
5. Schachter EN, Doyle CA, Beck GJ. A prospective study of asthma in a rural community. Chest 1984; 85: 623-630.
6. McNicol KN, Williams HB. Spectrum of asthma in children-I, clinical and physiological components. Br Med J 1973; 4: 7-11.
7. Blair H. Natural history of childhood asthma. Arch Dis Child 1977; 52: 613-619.
8. 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.
9. Burrows B, Halonen M, Lebowitz MD, Knudson RJ, Barbee RA. The relationship of serum immunoglobulin E, allergy skin tests, and smoking to respiratory disorders. J Allergy Clin Immunol 1982; 70: 199-204.
10. Burrows B, Martinez FD, Halonen M, Barbee RA, Cline MG. Association of asthma with serum level IgE levels and skin-test reactivity to allergens. N Engl J Med 1989; 320: 271-7.
11. Buffum WP, Settignano GA. Prognosis of asthma in childhood. Am J Dis Child 1966; 112: 214-217.
12. Sporik R, Holgate ST, Platts-Mills TAE, Cogswell JJ. Exposure to housedust mite allergen (Der p 1) and the development of asthma in childhood. N Engl J Med 1990; 323: 502-507.
13. The Collaborative Study on the Genetics of asthma (CSGA). A genomewide search for asthma susceptibility loci in ethnically diverse populations. Nat Genet 1997; 15: 389-392.
14. Pullian CR, Hey EN. Wheezing, asthma, and pulmonary dysfunction 10 years after infection with respiratory syncytial virus in infancy. Br Med J 1982; 284: 1665-1669.
15. Weiss ST, Tager IB, Muñoz A, Speizer FE. The relationship of respiratory infections in early childhood to the occurrence of increased levels of bronchial responsiveness and atopy. Am Rev Respir Dis 1985; 131: 573-578.
16. Hanrahan JP, Tager IB, Segal MR, Tosteson TD, Castile RG, Van Vunakis H, et al. The effect of maternal smoking during pregnancy on early infant lung function. Am Rev Respir Dis 1992; 145: 1129-1135.
17. Wilson NM. The significance of early wheezing. Clin Exp Allergy 1994; 24: 522-529.
18. Alonso E, Casas C, Díaz JM, García JM, Martín MA, Romo A, Ojeda JA. Asma en niños menores de 3 años. Rev Esp Alerg Inmunol Clin 1993; 8: 1-10.
19. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ. Asthma and wheezing in the first six years of life. N Engl J Med 1995; 332: 133-138.
20. Kelly WJ, Hudson I, Phelan PD, Pain MC, Olinsky A. Childhood asthma in adult life: a further study at 28 years of age. Br Med J 1987; 294: 1059-1062.
21. Kelly WJ, Hudson I, Raven J, Phelan PD, Pain MC, Olinsky A. Childhood asthma and adult lung function. Am Rev Respir Dis 1988; 138: 26-30.
22. Park ES, Golding J, Carswell F, Stewart-Brown S. Preschool wheezing and prognosis at 10. Arch Dis Child 1986; 61: 642-646.
23. Godden D, Ross S, Abdalla M, McMurray D, Douglas A, Oldman D, et al. Outcome of wheeze in childhood: symptoms and pulmonary function 25 years later. Am J Resp Crit Care Med 1994; 149: 106-112.
24. Sporik R, Holgate ST, Cogswell JJ. Natural history of asthma in childhood: a birth cohort study. Arch Dis Child 1991; 66: 1050-1053.
25. Strachan DP, Griffiths JM, Johnson ID. Ventilatory function in British adults after asthma or wheezing illness at ages 0-35. Am J Resp Crit Care Med 1996; 154: 1629-1635.
26. Kokkonen J, Linna O. The state of childhood asthma in young adulthood. Eur Respir J 1993; 6: 657-661.
27. Roorda RJ, Gerritsen J, van Aalderen WMC, Schouten JP, Veltman JC, Weiss ST, et al. Follow-up of asthma from childhood to adulthood: influence of potential childhood risk factors on the outcome of pulmonary function and bronchial responsiveness in adulthood. J Allergy Clin Immunol 1994; 93: 575-584.
28. Strachan DP, Butland BK, Anderson HR. Incidence and prognosis of asthma and wheezing illness from early childhood to age 33 in a national British cohort. Br Med J 1996; 312: 1195-1199.
29. Kelly WJW, Hudson I, Phelan PD, Pain MCF, Olinsky A. Atopy in subjects with asthma followed to the age of 28 years. J Allergy Clin Immunol 1990; 85: 548-557.
30. Anderson HR, Pottier AC, Strachan DP. Asthma from birth to age 23: incidence and relation to prior and concurrent atopic disease. Thorax 1992; 47: 537-542.
31. Dees SC. Development and course of asthma in children. Am J Dis Child 1957; 93: 228-233.
32. Ogilvie AG. Asthma: a study in prognosis of 1.000 patients. Ugeskr Laeger 1962; 17: 183-189.
33. Coultas DB, Samet JM. Epidemiology and natural history of asthma. In: Tinkelman DG, Naspitz CB, editors. Childhood asthma. New York: Marcel Dekker, Inc; 1993; 71-114.
34. Rackemann FM, Edwards MC. Asthma in children: a follow-up study of 688 patients after an interval of twenty years. N Engl J Med 1952; 246: 815-823.

FACTORES PRONÓSTICOS EN EL ASMA INFANTIL. PAPEL DE LAS INFECCIONES

J. Arribas*, R. Gómez**, A. Sebastián**, C. Colás***

*Servicio de Neumología, Hospital Miguel Servet.

Servicios de Neumología y *Alergia. Hospital Clínico. Zaragoza.

En los últimos 30 años se han venido acumulando evidencias que relacionan los procesos bronquiales crónicos del adulto con el antecedente de síntomas torácicos infantiles producidos por infecciones respiratorias. Esto ha dado lugar a que, en la actualidad, se haya incorporado el antecedente de infecciones respiratorias en la infancia entre los factores de riesgo que intervienen en la patogénesis de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y del asma bronquial.

Uno de los procesos infecciosos infantiles que más atención viene recibiendo en los últimos años es la bronquiolitis aguda del lactante. Esta enfermedad presenta unas características muy interesantes: se trata de un proceso muy frecuente, que afecta a niños muy jóvenes, en los que con relativa frecuencia provoca insuficiencia respiratoria, y que además, suele ser el precursor de ulteriores episodios de sibilancias de repetición a lo largo de la infancia. Su relación con el asma bronquial es un tema muy controvertido, dado que es muy difícil realizar un diagnóstico diferencial entre ambas entidades. Esto se debe, fundamentalmente, a la ausencia de unos criterios diagnósticos de bronquiolitis que hayan sido universalmente aceptados por la comunidad médica, y a la irregular respuesta que muestran los lactantes con sibilancias al tratamiento broncodilatador y corticoide.

Se han realizado numerosos estudios de seguimiento a niños con antecedente de bronquiolitis (AB), cuyos resultados han sido sorprendentemente uniformes si tenemos en cuenta las discrepancias existentes en su diagnóstico. Estos estudios demuestran la frecuente aparición de episodios de sibilancias de repetición, que en la mayoría de los casos desaparecerán con el transcurso del tiempo; una función pulmonar más pobre, con afectación más frecuente de los parámetros que reflejan el estado de las vías aéreas periféricas; y unos elevados niveles de HRB.

Con la finalidad de valorar el comportamiento de esta enfermedad en nuestro medio, hemos realizado el

seguimiento de un grupo de niños que habían precisado ingreso hospitalario por presentar un cuadro compatible con bronquiolitis aguda. Así, se revisaron 1.117 historias clínicas de niños de familias residentes en Zaragoza, ingresados en los Hospitales Miguel Servet y Clínico Universitario de esta ciudad durante los años comprendidos entre 1973 y 1978, por presentar un cuadro de infección respiratoria. Entre estas historias se seleccionó un grupo de 330 niños que cumplían de forma taxativa los criterios de McConnochie para el diagnóstico de bronquiolitis (Tabla I), cuya edad media en el momento del ingreso era de 18 semanas. Se consiguió contactar con las familias de 134 de estos niños, entre las cuales un 72% (97 niños) aceptó colaborar en el estudio.

Nuestro estudio se realizó en dos fases: la primera durante el período de la adolescencia de estos sujetos, y la segunda en los inicios de su vida adulta.

En la primera evaluación, el grupo estaba constituido por 57 varones y 40 niñas, con una edad media de 12 años. Durante la misma, se elaboró una historia clínica, en compañía de alguno de sus padres, haciendo especial énfasis en constatar la presentación de episodios de sibilancias; y además, se realizó una espirometría basal, un test de HRB con metacolina, según el método de Cockcroft et al., y una batería de test cutáneos a 13 neumoaérgenos habituales en nuestro medio.

Cerca de la mitad de los niños con antecedente de bronquiolitis (42%) refería haber presentado episodios de sibilancias tras recuperarse de la bronquiolitis, habitualmente desencadenados por infecciones respiratorias.

Los resultados de la espirometría basal se compararon con unas tablas de normalidad, elaboradas en el mismo laboratorio a partir de una muestra de población general de niños residentes en Zaragoza, apreciándose que los niños con antecedentes de bronquiolitis mostraban una función pulmonar más pobre que sus teóricos. Así, los niños que habían sufrido bronquiolitis presentaron

Tabla I. Criterios diagnósticos de McConnochie para la bronquiolitis aguda del lactante

- Edad < 24 meses.
- Ausencia de procesos respiratorios previos que afectasen al tracto respiratorio inferior.
- Signos de enfermedad respiratoria viral: coriza, otitis media o fiebre.
- Sibilancias espiratorias de comienzo agudo.
- Con o sin signos de distrés respiratorio, neumonía o atopia.

Tabla II. Función respiratoria a los 12 años de haber sufrido una bronquiolitis aguda

	Bronquiolitis (B) (N=97) (X±SD)	Significancia B vs teóricos	Bronquiolitis sin ulteriores sibilancias (BUS) (N=57) (X±SD)	Significancia BUS vs teóricos	Teóricos (X±SD)
FVC (L)	3,3±0,8	NS	3,4±0,8	NS	3,3±0,7
FEV1 (L)	2,9±0,7	NS	3,0±0,7	NS	3,1±0,7
FEF ₂₅₋₇₅ (L)	3,5±1,0	<.05	3,6±0,9	NS	3,8±1,0
PEFR (L.S ⁻¹)	5,6±1,4	<.05	5,7±1,5	NS	6,0±1,4
MEF ₅₀ (L.S ⁻¹)	3,4±0,9	<.0001	3,4±0,9	<.0001	5,1±1,3

B=Grupo completo de niños con antecedentes de bronquitis.

BUS=Grupo completo de niños con antecedentes de bronquitis que permanecieron posteriormente asintomáticos.

unos valores significativamente más bajos a nivel del flujo espiratorio pico (PEFR), flujo espiratorio máximo entre el 25 y 75% de la capacidad vital forzada (FEF₂₅₋₇₅) y máximos flujos espiratorios al 50% de la capacidad vital forzada (MEF₅₀). Cuando se consideró únicamente el grupo de niños que negó sibilancias tras la bronquiolitis, con la finalidad de evitar la inclusión de asmáticos, se pudo comprobar que el MEF₅₀ todavía permanecía significativamente bajo (Tabla II).

Como nuestro trabajo es retrospectivo y el test de HRB presenta una alta sensibilidad, los resultados de esta prueba podrían verse alterados si entre los controles voluntarios se produjese una “autoselección” tendente a incluir un exceso de sujetos con “problemas respiratorios”. Al no poder garantizar que el grupo control utilizado en esta prueba fuese una muestra real de la población general, decidimos que éste estuviese formado por sujetos que nunca presentaron sibilancias, para poder compararlo con

niños que tras la bronquiolitis permanecieron asintomáticos, de manera que la única diferencia entre ambos grupos fuese el antecedente de bronquiolitis.

Cuando se compararon los niveles de HRB entre todos los niños con antecedente de bronquiolitis y los controles, se pudo apreciar que la HRB fue más alta en los primeros; pero cuando de nuevo se excluyeron del estudio a aquellos niños que presentaron ulteriores episodios de sibilancias post-bronquiolitis, los niveles de HRB continuaban siendo significativamente más elevados entre los niños con antecedente de bronquiolitis (Tabla III).

De los resultados obtenidos en nuestro estudio concluimos que el antecedente de ingreso hospitalario por bronquiolitis aguda se asocia con una función pulmonar más pobre y una mayor hiperreactividad bronquial durante el período de la adolescencia, aún cuando estos niños no desarrollarán posteriormente clínica sugestiva de asma bronquial.

Tabla III. Hiperreactividad bronquial a los 12 años de haber sufrido una bronquiolitis aguda

	*Bronquiolitis (N=80) N (%)	**Bronquiolitis sin ulteriores episodios de sibilancias (N=49) N (%)	Controles (N=27) N (%)
Severa	–	–	–
Moderada	19 (23,7)	7 (14,2)	–
Leve	44 (55,0)	27 (55,2)	7 (25,9)
Negativa	17 (21,3)	15 (30,6)	20 (74,1)

*Significancia entre el grupo completo de niños con antecedente de bronquiolitis y el grupo control: p<.0001.

**Significancia entre el grupo de niños con antecedente de bronquiolitis que permanecieron posteriormente asintomáticos y el grupo control: p<.001.

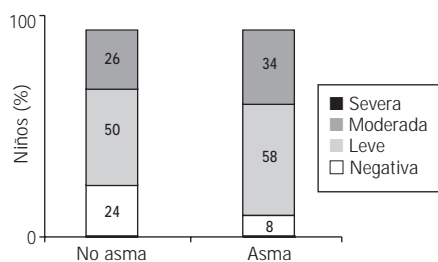
Tabla IV. Función pulmonar a los 12 años y asma actual entre los niños con antecedentes de bronquiolitis aguda del lactante (AB)

Parámetros (% del teórico)	Asma actual (26% del grupo AB) (X ± SD)	No asma actual (74% del grupo AB) (X ± SD)
FEV1/FVC (%) [§]	84 ± 8	88 ± 5
FEV ₁ (L) [§]	90 ± 17	98 ± 13
FEF ₂₅₋₇₅ (L)	86 ± 31	96 ± 18
MEF ₅₀ (L · s ⁻¹) [‡]	54 ± 23	70 ± 15

[§] P < ,05

[‡] P < ,005

Así pues, podemos apreciar una aceptación generalizada sobre las repercusiones de la bronquiolitis aguda en la infancia: existe un riesgo elevado de presentar, por una parte, episodios de sibilancias de repetición, y por otra, alteraciones de la función respiratoria consistentes en una mayor hiperreactividad bronquial y unos flujos espiratorios más pobres. A la luz de estos resultados, hay un gran número de autores que apuntan la sugerencia de que la bronquiolitis constituye un factor de riesgo para el desarrollo de asma en la infancia, e incluso, podría ser ella misma un primer episodio de asma bronquial. Sin embargo, dada la buena evolución clínica de estos niños, con frecuente desaparición de las sibilancias a medida que el niño crece, también se han dado otras explicaciones a los hallazgos obtenidos en los seguimientos de estos, permaneciendo incierta su repercusión en la vida adulta del individuo.



AB = niños con antecedentes de bronquiolitis aguda.
p = NS

Fig. 1. Hiperreactividad bronquial a los 12 años y asma actual (a los 21 años) en el grupo AB.

Con la finalidad de intentar comprobar algunas de las diferentes hipótesis que se barajan sobre el significado de los hallazgos encontrados en estos niños, actualmente estamos realizando una segunda evaluación de nuestros casos, repitiendo las mismas pruebas que en el primer estudio.

En nuestro segundo estudio participan 71 (73%) de los sujetos que integraban el grupo original: 17 no se localizaron, y 9 rehusaron participar o no acudieron a nuestra cita. Este grupo está constituido por 36 varones y 35 mujeres, con una edad media de 21 años, es decir, se encuentran en el inicio de su edad adulta. Este período es particularmente interesante, ya que coincide con una de las épocas de la vida con menor incidencia de asma bronquial y, además, diversos estudios epidemiológicos han demostrado que en estas edades el sujeto alcanza los valores más altos en su función respiratoria.

Diecinueve de los sujetos que participan en nuestro segundo estudio (27% de los integrantes del mismo) han sido clasificados como asmáticos. En 17 de éstos se pudo constatar la presencia de una HRB sintomática, es decir, habían presentado sibilancias en los 12 últimos meses, y mostraban altos niveles de hiperreactividad bronquial; reflejada esta última característica bien en el test de metacolina (11 niños) o bien en el test broncodilatador (6 niños). Finalmente, 2 sujetos que presentaban clínica típica de asma, un volumen máximo espirado en el primer segundo (FEV₁) < 80% de su valor teórico, y precisaban tratamiento corticoide y broncodilatador inhalados de forma permanente, también fueron incluidos en este grupo a pesar de mostrar un test broncodilatador negativo.

Significado del deterioro funcional post-bronquiolitis

En los sujetos asmáticos puede persistir un cierto grado de obstrucción bronquial, principalmente a nivel de vías aéreas periféricas, incluso durante los períodos de remisión clínica. Esta alteración funcional podría ser debido a la persistencia subclínica de la inflamación bronquial, o bien ser una consecuencia del remodelado de vía aérea producido por esta.

Por otra parte, diversos estudios de seguimiento de niños con asma bronquial han demostrado la existencia de una relación entre el nivel de función pulmonar en el momento del diagnóstico y su posterior evolución clínica, de tal manera que es más difícil que se produzca una desaparición de los síntomas asmáticos en aquellos más difícil que se produzca una desaparición de los síntomas asmáticos en aquellos niños en

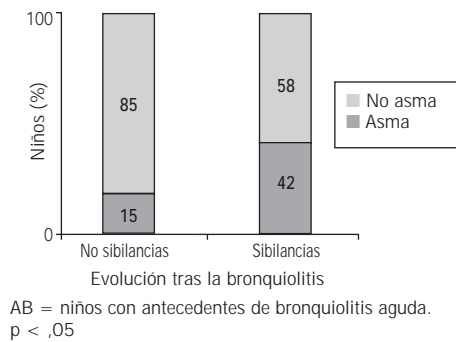


Fig. 2. Hiperreactividad bronquial a los 12 años y asma actual (a los 21 años) en el grupo AB.

los que se ha podido apreciar un mayor deterioro funcional previo. En este sentido, los niños con antecedente de bronquiolitis han mostrado un comportamiento similar al de los asmáticos, de tal manera que nosotros también hemos encontrado una relación significativa entre el nivel de función pulmonar que mostraban a los 12 años y la presencia de asma actual en los mismos (Tabla IV).

Sin embargo, este deterioro funcional no solamente ha podido ser producido por el desarrollo de un asma bronquial. Excepcionalmente, la propia bronquiolitis puede producir lesiones irreversibles a nivel de las vías aéreas (bronquiectasias, bronquiolitis obliterante) que podrían verse reflejadas en ulteriores deficiencias funcionales. Sin embargo, en nuestro grupo no se encontró ninguno de estos procesos, y los síntomas post-bronquiolitis que pudieron aparecer lo hicieron siempre de forma episódica.

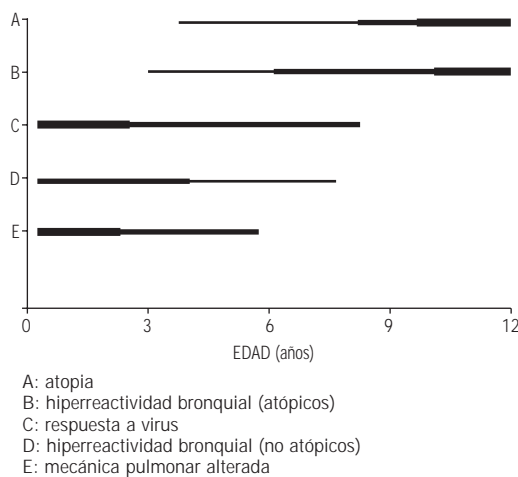


Fig. 3. Factores de riesgo para la aparición de sibilancias infantiles, y edades en las que preferentemente actúan.

La otra posibilidad es que el deterioro funcional post-bronquiolitis pudiera incluso haber precedido a la propia bronquiolitis, y no ser en realidad su consecuencia. De hecho, como ya ha sido demostrado en los estudios epidemiológicos realizados por el grupo de Tucson, los niños que tienen tendencia a presentar sibilancias durante las infecciones respiratorias ya mostraban previamente una pobre función pulmonar.

Significado de la presencia de HRB post-bronquiolitis

La HRB es una característica típica del asma. Su presencia de esta enfermedad es tan frecuente que se contempla en su definición. El hallazgo de niveles elevados de HRB en sujetos con antecedentes de bronquiolitis aguda y el desarrollo de asma bronquial; sin embargo, es difícil realizar un pronóstico sobre la presencia de HRB post-bronquiolitis en sujetos que niegan síntomas de asma. De hecho, los estudios realizados sobre la población general, intentando demostrar la posibilidad de que los sujetos con altos niveles de HRB pero asintomáticos sean más propensos a desarrollar asma bronquial, también han generado una gran controversia, de tal manera que aunque algunos resultados parecen confirmar esta posibilidad, otros estudios no lo han conseguido.

Por otra parte, en nuestro estudio hemos encontrado que, si bien los sujetos con antecedente de bronquiolitis diagnosticados de asma en la actualidad tenían unos niveles de HRB previos más altos que los que no han desarrollado asma, estas diferencias no llegan a alcanzar significancia estadística (Figura 1). Además, la HRB también podría verse facilitada en estos niños por la existencia de una obstrucción bronquial previa, de tal manera que, como la resistencia de la vía aérea es directamente proporcional

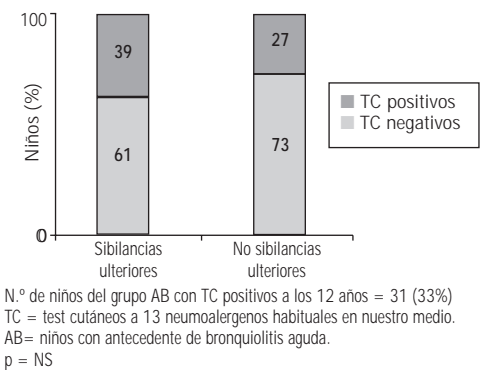
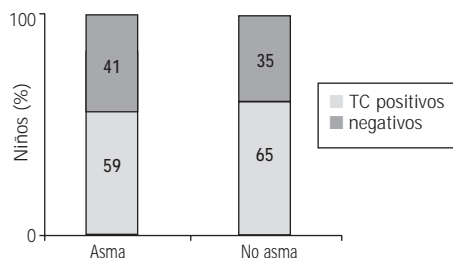


Fig. 4. Test cutáneos (TC) a los 12 años y presencia de episodios de sibilancias tras la bronquiolitis en este período.

al radio de la luz bronquial elevado a la cuarta potencia ($Raw = r4$), leves disminuciones del calibre bronquial facilitarán la broncoconstricción durante el test de metacolina, obteniéndose así unos niveles más altos de HRB.

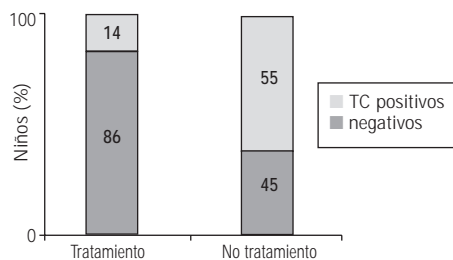
Significado de los episodios de sibilancias post-bronquiolitis

La posibilidad de que los episodios de sibilancias post-bronquiolitis representen el desarrollo de un asma bronquial viene fuertemente apoyado por el hecho de que, aunque la bronquiolitis es un proceso que no suele responder al tratamiento habitual para el asma bronquial, los posteriores episodios de sibilancias sí que suelen mostrar una buena respuesta al tratamiento broncodilatador y corticoide. Además, en nuestros resultados hemos encontrado una relación significativa entre la aparición de episodios de sibilancias post-bronquiolitis en los primeros 12 años de edad y la presencia de asma actual (Figura 2), lo cual nos sugiere que dichos episodios de sibilancias constituyen un factor pronóstico en el desarrollo/persistencia de asma bronquial en el adulto.



Nº de niños del grupo AB con TC positivos a los 21 años = 32 (49%).
 TC: Test cutáneos a 13 neuroalergenos habituales a nuestro medio.
 AB: Niños con antecedentes de bronquiolitis aguda.
 p = NS

Fig. 5. Test cutáneos (TC) y asma actuales (a los 21 años de edad) en el grupo AB.



TC = test cutáneos a 13 neuroalergenos habituales en nuestro medio.
 AB= niños con antecedente de bronquiolitis aguda.
 p < ,05

Fig. 6. Test cutáneos (TC) y necesidad de tratamiento broncodilatador y/o corticoide (en los 12 meses previos al estudio realizado a los 21 años de edad) en el grupo AB.

Sin embargo, un alto porcentaje de estos sujetos va a quedar asintomáticos antes de llegar al período de la adolescencia, por lo que también se deberán considerar otras posibilidades que justifiquen la presencia de sibilancias. Una posibilidad a tener en cuenta es que, tanto la bronquiolitis como la aparición de posteriores sibilancias, sean producidas por un grupo heterogéneo de procesos que solamente actuarían sobre el individuo durante un período de tiempo concreto, tras el cual el sujeto ya no volvería a presentar problemas respiratorios. Esto ha dado lugar al concepto de fenotipo sibilante infantil. Dentro del grupo de sujetos que van a presentar sibilancias durante la infancia podemos apreciar distintos fenotipos (Figura 3), de tal manera que durante esta época de la vida existirían una serie de factores de riesgo para la producción de sibilancias, los cuales podrían actuar sobre diferentes períodos de tiempo, y sería el grado de susceptibilidad personal de los niños a estos factores de riesgo los que darían lugar a la aparición de episodios de sibilancias en algún momento durante su infancia. Así por ejemplo, mientras que las infecciones virales constituirían un factor de riesgo en la producción de sibilancias durante los primeros años de vida, perdiendo trascendencia a medida que el niño crece, la atopia adquiriría mayor relevancia en la producción de síntomas respiratorios en edades más tardías de la infancia.

Significado de la atopia en los episodios de sibilancias post-bronquiolitis

A partir de múltiples estudios epidemiológicos realizados sobre la población general, se ha demostrado la existencia de una evidente relación entre los síntomas de asma y la presencia de atopia, por lo que es indiscutible el papel de ésta en la patogenia del asma bronquial. Sin embargo, cuando estudiamos la presencia de atopia en nuestro grupo de niños con antecedente de bronquiolitis, no pudimos encontrar ninguna relación entre la presencia de positividad en los test cutáneos y la presencia/ausencia de episodios de sibilancias post-bronquiolitis durante la evaluación realizada a los 12 años de edad (Figura 4), ni tampoco entre la positividad de los test cutáneos y la presencia de asma (HRB sintomática) cuando se evaluaron ambos en la actualidad (a los 21 años) (Figura 5). No obstante, cuando se consideró la necesidad de tratamiento broncodilatador o corticoide entre el grupo de asmáticos con antecedente de bronquiolitis, pudimos apreciar que 6 de los 7 sujetos que habían precisado este tratamiento en los últimos 12 meses previos a la segunda evaluación

eran atópicos (Figura 6). Dado que la cantidad de tratamiento que precisa un asmático para el control de sus síntomas en un reflejo del grado de severidad de su enfermedad, este hallazgo nos sugiere que los sujetos con antecedente de bronquiolitis que desarrollan un asma bronquial van a presentar una peor evolución cuando se demuestra la existencia de una atopia subyacente.

Así, nuestros resultados nos sugieren que las conclusiones obtenidas en los estudios epidemiológicos realizados sobre la población general infantil relacionando los síntomas de asma bronquial y la atopia, no deberían ser necesariamente aplicables a otros grupos de estudio en los que las infecciones respiratorias pudieran tener relevancia sobre en el desarrollo de estos síntomas. Es decir, nuestros resultados confirman la existencia de múltiples factores responsables de la aparición de episodios de sibilancias durante el período de la infancia.

Conclusiones

Resumiendo, en el seguimiento realizado a nuestro grupo de niños con antecedente de ingreso hospitalario por presentar una bronquiolitis aguda, hemos apreciado una frecuente aparición de ulteriores episodios de sibilancias a lo largo de la infancia (42% del grupo estudiado) y una pobre función pulmonar al comienzo de la adolescencia. Ambos hallazgos parecen ser factores de riesgo para el desarrollo/persistencia de asma bronquial en el adulto.

Por otra parte, nuestros resultados confirman la existencia de múltiples factores responsables de los episodios de sibilancias infantiles.

EFICACIA PREVENTIVA DE LA INMUNOTERAPIA

A. Nieto García
Hospital Infantil La Fe.
Valencia.

Si se tiene en cuenta que la Alergia constituye la expresión fenotípica de individuos genotípicamente predispuestos tras el contacto con cantidades críticas de alérgenos, todo lo cual está condicionado a su vez por otros factores ambientales inespecíficos¹, es fácil comprender que los esfuerzos preventivos tienen tres posibles escalones de actuación²:

- Nivel Terciario: evitando la aparición de síntomas en pacientes que ya han desarrollado una enfermedad alérgica.
- Nivel Secundario: evitando el desarrollo de la enfermedad alérgica en individuos ya IgE-sensibilizados.
- Nivel Primario: evitando la sensibilización IgE, especialmente en pacientes de riesgo.

En consecuencia, la posible eficacia preventiva de la Inmunoterapia debe ser contemplada a estos tres niveles.

Efecto preventivo terciario de la inmunoterapia

La eficacia de la inmunoterapia en el control de los síntomas de los pacientes afectados por enfermedades alérgicas ha sido largamente probada desde que en 1911 Noon publicó su primer estudio. Muy recientemente dos revisiones confirman de manera categórica este extremo. Una es el metaanálisis de Abramsom, que demuestra que los pacientes asmáticos que reciben inmunoterapia tienen el triple de posibilidades de mejorar clínicamente respecto a los que reciben placebo³; y otra es el *Position Paper* de la OMS que ratifica la eficacia de la inmunoterapia en el tratamiento de la rinoconjuntivitis alérgica, el asma alérgico y la alergia a veneno de insectos⁴.

Efecto preventivo secundario de la inmunoterapia

La prevención del desarrollo de la enfermedad alérgica en individuos ya sensibilizados constituye otro posible efecto de la inmunoterapia. Existen pocas evidencias al respecto, aunque el estudio PAT (*Preventive Allergy Treatment*), en curso ya 5 años en los países del norte de Europa pone de manifiesto que los niños con rinitis alérgica tienen significativamente menos posibilidades de desarrollar asma bronquial en el futuro si son tratados con inmunoterapia específica durante al menos 3 años⁵.

En el mismo sentido preventivo secundario cabría situar la inmunoterapia "booster", con el objetivo de evitar recaídas en pacientes en los que se hubiera adquirido un adecuado control con la inmunoterapia⁶.

Efecto preventivo primario de la inmunoterapia

Evitar que una persona de riesgo se sensibilice constituye la aspiración preventiva por antonomasia. Aunque no existen estudios en humanos que permitan justificar el uso de la inmunoterapia con esta finalidad, algunas evidencias experimentales permiten especular con la posibilidad futura de inmuno-intervenir en edades

precoces, antes de que la sensibilización alérgica se haya producido/consolidado con el objetivo de reconducir la respuesta inmune por vías no patógenas. Hoy sabemos que, de forma fisiológica, durante la vida fetal existe una notable polarización Th2, con una elevada secreción de factores anti-Th1 (IL-4, IL-10, PGE₂, etc.), cuya finalidad es tamponar las respuestas Th1, que son tóxicas para la placenta⁷. Tras el nacimiento, y durante un período variable y en gran medida como consecuencia del estímulo microbiano ambiental (patógeno o saprofito), se produce un cambio de la respuestas Th2 hacia respuestas Th1 frente a alérgenos alimentarios e inhalantes⁸⁻¹⁰. La liberación de citoquinas Th1 protegerá entonces al organismo frente a la reactividad Th2 potencialmente patógena, y sucesivas exposiciones al alérgeno consolidarán la memoria protectora Th1¹¹. Así pues, parece ser que el hecho diferencial que subyacería en los pacientes atópicos sería una deficiente respuesta Th1, que sería incapaz de frenar y revestir las respuestas Th2, en gran medida fisiológicas durante el período fetal/neonatal^{7, 12-17}. Pero además, existen numerosas evidencias que documentan algunos otros importantes aspectos en este sentido:

- La edad a la cual un niño recibe un estímulo antigénico, la vía a través de la cual lo recibe y la carga antigénica son factores cruciales en el desarrollo o no de futuras respuestas alérgicas frente a ese estímulo^{8, 13, 18}.

- El estilo de vida occidental (que incluye la eliminación de ciertas infecciones endémicas) favorece el desarrollo de las enfermedades alérgicas¹⁹⁻²¹.

- Ciertas infecciones bacterianas, virales o parasitarias, naturales o inducidas por vacunación, pueden estimular de manera inespecífica cierto grado de protección contra el desarrollo de enfermedades alérgicas^{9, 22-25}.

- Además, en algún caso, la resolución de una infección crónica puede desencadenar la acentuación de respuestas alérgicas²².

- Por el contrario, los pacientes alérgicos pueden desarrollar respuestas celulares Th1 más débiles frente a antígenos bacterianos^{12, 26}.

- Por otra parte, recientes estudios demuestran que la inmunoterapia induce un shift Th2 → Th1²⁷⁻³¹.

- Además, un reciente estudio del grupo de Montpellier pone de manifiesto que la inmunoterapia monoalérgica tiene un efecto preventivo inespecífico sobre el desarrollo de sensibilizaciones frente a nuevos alérgenos³².

Todo ello invita a pensar que sería posible una actuación sobre el sistema inmune durante los primeros meses de vida con el objetivo de estimular respuestas Th1 y

antes de que se produzca la desviación más o menos sólida hacia la vía Th2. Así, desde el punto de vista teórico, no es descabellado pensar que, en el futuro, pueda ser posible algún tipo de inmunointervención en poblaciones de riesgo alérgico a edades muy precoces^{7, 11, 33-35}:

- **Vacunas Inmunoproliféricas:** Con el objetivo de inducir un shift Th2 → Th1; por ejemplo, mediante la administración de Extractos Alérgicos por vía intranasal.

- **Vacunas Inmunoestimuladoras:** Con el objetivo de acelerar la transición desde el patrón fetal (predominio Th2) al patrón adulto (predominio Th1). Ello podría conseguirse mediante manipulación de la flora intestinal, considerando la posibilidad de reintroducir la vacunación BCG en recién nacidos de riesgo alérgico, etc.).

- **Tolerancia Oral:** Tratando de reproducir con los alérgenos inhalantes lo que con frecuencia ocurre con los alérgenos alimentarios (en atópicos y en no atópicos). La administración de grandes dosis de alérgenos inhalantes por vía oral es una posibilidad cada vez menos teórica desde el momento que las técnicas de clonación permitirían hoy día la producción de grandes cantidades de alérgenos recombinantes.

No obstante, una serie de interrogantes no permite todavía que lo anteriormente discutido pase, hoy por hoy, de la mera consideración teórica:

- Problemas de tipo ético condicionan la posibilidad de estudios clínicos al respecto en recién nacidos y lactantes.

- ¿Sería preferible la utilización de Vacunas Inmunoproliféricas compuestas por un *pool* de alérgenos específicos, la utilización de técnicas de inmunoestimulación inespecífica, o ambas cosas?

- En caso de que se utilizaran las Vacunas Inmunoproliféricas, ¿sería suficiente el uso de un *pool* de alérgenos estándar (ej. ácaros, alternaria, gato, gramíneas) o sería necesaria la composición de la Vacuna de acuerdo con el entorno del niño?

- ¿Qué cantidad de alérgeno habría que administrar?; ¿con qué periodicidad?; ¿durante cuánto tiempo?

- ¿Cuánto dura el período ventana?; ¿existiría un "punto de no retorno", hasta el cual la inmunointervención sería eficaz, y a partir del cual sería inútil?

- ¿Sería toda la población susceptible de este tipo de procedimientos, de forma que una vacuna Antialérgica se incorporaría al Calendario Vacunal estándar, o por el contrario esto debería estar limitado únicamente a los niños de riesgo alérgico? En este último caso, ¿cómo definimos qué es un niño de riesgo alérgico?

• ¿Sería conveniente potenciar estas vacunas con algún vehículo que estimulara respuestas Th1?

Es posible que el tiempo, en el que estas y otras preguntas hallen la oportuna respuesta, no esté muy lejano y, cuando ello ocurra, la utilización preventiva de la Inmunoterapia habrá pasado de ser una simple elucubración teórica, para convertirse en una realidad.

Referencias bibliográficas

- Björkstén B. Alergia y contaminación. *Essentialia* 1994; 20: 1-5.
- Zeiger RS. Prevention of food allergy in infancy. *Ann Allergy* 1990; 65: 430-441.
- Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Is allergen immunotherapy effective in asthma?: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 969-974.
- Bousquet J, Lockey R, Malling H-J. WHO Position Paper. Allergen Immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. *Allergy* 1998; 44: S1-S42.
- Jacobsen L, Dreborg S, Ferduosi HA, Møller C, Valorvita E, Vahn U, et al. Prevention of asthma by specific immunotherapy (the PAT-Study). Five year follow-up. *Allergy* 1998; 43: S169.
- Ebner C, Kraft D, Ebner H. Booster immunotherapy. *Allergy* 1994; 49: 38-42.
- Holt PG, Macaubas C, Sly PD. Strategic targets for primary prevention of allergic disease in childhood. *Allergy* 1998; 53 (suppl): 72-76.
- Yabuhara A, Macaubas C, Prescott SL, Venaille TJ, Holt B, Habre W, et al. Th2-polarized immunological memory to inhalant allergens in atopics is established during infancy and early childhood. *Clin Exp Allergy* 1997; 27: 1261-1269.
- Renzi PM, Turgeon JP, Yang JP, Drblik SP, Marcotte JE, Pedneault L, et al. Cellular immunity is activated and a Th2 response is associated with early wheezing in infants after bronchiolitis. *J Pediatr* 1997; 130: 584-593.
- O'Garra A, Murphy K. Role of cytokines in development of Th1 and Th2 cells. Basel: Karger; 1996.
- Holt PG. A potential vaccine strategy for asthma and allied atopic diseases during early childhood. *Lancet* 1994; 344: 456-458.
- Holt PG, Clough JB, Holt BJ, Baron-Hay MJ, Rose AH, Robinson BWS, et al. Genetic "risk" for atopy is associated with delayed postnatal maturation of T-cell competence. *Clin Exp Allergy* 1992; 22: 1093-1099.
- Burr ML, Merrett TG, Dunstan FDJ, Maguire MJ. The development of allergy in high-risk children. *Clin Exp Allergy* 1997; 27: 1247-1253.
- Warner JA, Miles EA, Jones AC, Quint DJ, Colwell BM, Warner JO. Is deficiency of interferon gamma production by allergen triggered cord blood cells a predictor of atopic eczema? *Clin Exp Allergy* 1994; 24: 423-430.
- Liao S, Liao TN, Chiang BL, Huang MS, Chen CC, Chou CC, et al. Decreased production of IFN γ and increased production of IL-6 by cord blood mononuclear cells of newborns with a high risk of allergy. *Clin Exp Allergy* 1996; 26: 397-405.
- Tang MLK, Kemp AS, Thorburn J, Hili DJ. Reduced interferon-g secretion in neonates and subsequent atopy. *Lancet* 1994; 344: 983-985.
- Taylor S, Bryson YJ. Impaired production of interferon-g by newborn cells in vitro is due to functionally immature macrophage. *J Immunol* 1985; 134: 1493-1497.
- Björkstén B, Holt BJ, Baron-Hay MJ, Munir AKM, Holt PG. Low-level exposure to house dust mites stimulates T-cell responses during early childhood independent of atopy. *Clin Exp Allergy* 1996; 26: 775-779.
- Bråbäck L, Breborowicz A, Dreborg S, Knutsson A, Pieklik H, Björkstén B. Atopic sensitization and respiratory symptoms among Polish and Swedish children. *Clin Exp Allergy* 1994; 24: 826-835.
- Julge K, Vasar M, Björkstén B. The development of atopic sensitization in Estonian infants. *Acta Paediatr* 1997; 86: 1188-1194.
- Von Mutius E, Weiland SK, Fritzsche C, Duhme H, Keil U. Increasing prevalence of hay fever and atopy among children in Leipzig, East Germany. *Lancet* 1998; 351: 862-866.
- Lynch NR, Hagel I, Perez M, Di Prisco MC, López R, Álvarez N. Effect of anthelmintic treatment of the allergic reactivity of children in a tropical slum. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 92: 404-411.
- Shaheen SO, Aaby P, Hall AJ, Barker DJP, Heyes CB, Shiell AW, et al. Measles and atopy in Guinea-Bissau. *Lancet* 1996; 347: 1792-1796.
- Shirakawa T, Enomoto T, Shimazu S, Hopkin JM. The inverse association between tuberculin responses and atopic disorder. *Science* 1977; 275: 77-79.
- Adlerberth I, Carlsson B, De Man P, Jalil F, Kahn SR, Larsson P, et al. Intestinal colonization with enterobacteriaceae in Pakistani and Swedish hospital-delivered infants. *Acta Paediatr Scand* 1991; 80: 602-610.
- Prescott SL, Sly PD, Holt PG. Raised serum IgE associated with reduced responsiveness to DTP vaccination during infancy. *Lancet* 1998; 351: 1489.
- McHugh S. Immunological responses to immunotherapy. *Clin Exp Allergy* 1996; 26: 1101-1104.
- Till S. Immunotherapy: readdressing the balance between Th2 and Th1 cells. *Clin Exp Allergy* 1997; 27: 981-985.
- Ebner C, Siemann U, Bohle B, Willheim M, Wiedermann U, Schenk S, et al. Immunological changes during specific immunotherapy of grass pollen allergy: reduced lymphoproliferative responses to allergen and shift from Th2 to Th1 in T-cell clones specific for Phl p 1, a major grass pollen allergen. *Clin Exp Allergy* 1997; 27: 1007-1015.
- Kowalsky MI, Jutel M. Mechanisms of specific immunotherapy of allergic diseases. *Allergy* 1998; 53: 485-492.
- Akdis CA, Akdis M, Blesken T, Wymann D, Alkan SS, Müller U, et al. Epitope-specific T cell tolerance to phospholipase A2 in bee venom immunotherapy and recovery by IL-2 and IL-5 in vitro. *J Clin Invest* 1986; 98: 1676-1683.
- Des Roches A, Paradis L, Menardo J-L, Bouges S, Daurés JP, Bousquet J. Immunotherapy with standardized *Dermatophagoides pteronyssinus* extract. VI. Specific immunotherapy prevents the onset of new sensitizations in children. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 450-453.
- Holt PG. Is immunization against allergic sensitization a realistic prospect for the future. *ACI Int* 1996; 8: 169-171.
- Mohapatra SS. An integrated approach to immune deviation and the prevention of allergies and asthma. *ACI Int* 1996; 8: 164-167.
- Holt PG, Sly PD. Allergic respiratory disease: strategic targets for primary prevention during childhood. *Thorax* 1997; 52: 1-14.

EVOLUCIÓN DEL ASMA INFANTIL. INFLUENCIA DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

J. M.^a Garde Garde, J. Medina Pomares

Unidad de Alergología e Inmunología. Clínica Infantil
Hospital General Universitario de Elche. Alicante.

Introducción

La mayoría de los estudios publicados en los últimos años cifran la prevalencia del asma en niños alrededor del 5 al 10%. Todos ellos están de acuerdo en que tanto la prevalencia como la mortalidad están aumentando, a pesar de nuestros avances en el conocimiento de su patogenia y de disponer de cada vez mejores medios diagnósticos y terapéuticos para combatirla.

Últimamente se está propugnando por algunos autores^{1,2} el tratamiento precoz de los niños asmáticos con corticoides inhalados, en un intento de mejorar su evolución.

En el presente trabajo se ha revisado la bibliografía más reciente acerca de la historia natural del asma infantil³⁻¹⁷ resumida en la Tabla I, y su posible modificación con tratamiento farmacológico.

Así mismo presentamos datos provisionales de un estudio prospectivo que se está llevando a cabo en nuestra unidad, para valorar la evolución de los niños con asma persistente moderado y grave que se diagnostiquen entre el año 1995 y el 2000 en nuestro hospital y su evolución a lo largo de 10 años. Presentamos los datos disponibles de los tres primeros años de evolución.

Historia Natural del Asma

En general se tiene la idea de que el niño asmático se va a librar de su asma al llegar a la pubertad, pero la evidencia epidemiológica es menos optimista.

La metodología de los trabajos revisados³⁻¹⁷ es muy heterogénea, por lo que sus resultados hay que analizarlos con atención. El objetivo común de todos ellos es analizar la evolución del asma, pero unos parte de niños diagnosticados de asma menores de 3 años, y otros de niños con una edad comprendida entre 5-15 años. La edad de seguimiento también es muy distinta: Unos llegan hasta la adolescencia y otros se remontan hasta los 20, 30 ó 40 años.

Alguno de estos trabajos analizan también los factores que se pueden asociar con la persistencia del asma a la edad adulta y otros la evolución de los niños según el tratamiento que se les ha indicado.

Del análisis de los trabajos estudiados se puede concluir que la evolución del asma es muy distinta dependiendo básicamente de la edad en que se inician los síntomas. Los sibilantes del primer año de vida no son un indicador pronóstico de llegar a padecer asma o un asma más grave durante los años siguientes, más bien al contrario, si los síntomas asmáticos (sibilantes y disnea) se inician antes de los 3 años de vida, el pronóstico generalmente es bueno, y sólo persistirán con síntomas entre el 15 y el 24% de los niños^{3-6, 11, 12, 16}.

Pero el pronóstico del asma en este grupo de niños de inicio precoz es diferente dependiendo de que se trate de niños con antecedentes familiares o personales de atopia, en cuyo caso persistirán con asma hasta el 80% de ellos, o de que se trate de niños no atópicos, en los que sólo el 20% persistirán con asma en la adolescencia o en la edad adulta^{3, 4, 12, 16}.

En este grupo de niños de inicio precoz el desencadenante más frecuente de sibilantes son las infecciones víricas respiratorias (Influenza y Sincicial R.). Y, aunque puede también asociarse a exposiciones a alérgenos, la atopia, en esta edad, tiene una importancia más pronóstica que diagnóstica.

Por todo lo dicho, se sugiere la hipótesis de que hay, al menos, dos diferentes grupos de lactantes con asma. Uno que está fundamentalmente asociado a un menor calibre de las vías aéreas, sin hiperreactividad bronquial, y tiene un buen pronóstico. Y otro que se asocia a una mayor prevalencia de marcadores alérgicos (coexistencia de dermatitis atópica, alergia alimentaria, positividad a neumoaérgenos, antecedentes familiares de atopia, cifras altas de IgE...) e hiperreactividad bronquial, con un pronóstico peor, si no se instaura un tratamiento específico basado en un correcto diagnóstico etiológico^{4,12}. El problema es que durante los primeros años de vida, resulta prácticamente imposible la distinción clínica entre ambos grupos.

Algo completamente distinto sucede cuando se analiza lo sucedido en niños diagnosticados de asma que iniciaron los síntomas por encima de los 3 años de vida. En este grupo de niños la persistencia del asma en la edad adulta oscila entre el 60 al 80% de los casos^{4, 8, 9, 13-16}, siendo la atopia en todos los trabajos la principal causa con la que se relaciona la persistencia del asma infantil en la edad adulta^{7, 9, 11, 12, 16, 17}.

En este grupo de niños mayorcitos (< 5 años) la característica fundamental asociada a su asma es la alergia. Tanto en lo referente a los síntomas de inicio como a su evolución y persistencia en la edad adulta^{4,7,16,17}.

Tabla I. Historia Natural del Asma

	Año	Edad Inicio	Edad Fin	Siguen Con A.B.		
Martin AJ	1980	7	21	80%	Atópicos	No atop.
Sporik R.*	1991	< 2	11	24%	86%	14%
(*)	(*)	> 2	11	81%		
Croner S.	1992	< 3	11	15%	A.B. Pes.	A.B. Int.
Wennergren	1992	< 2	5	47%	33%	14%
Bernice A	1992	< 7	16	18%		
Ruurd J.R.	1993	8-12	25	76%	22%	33%
Kokkonen J.	1993	5-15	20-24	72%	50%	22%
David J	1994	5-15	30-40	61%	34%	25%
Lewis S	1995	< 5	16	15%		
Martínez F.	1995	< 3	6	40%		
Ulrik C.S.	1995	5-15	15-25	86%		
Kóning P.*	1996	2-16	18-32	54%		
Oswald H.*	1997	< 7	35	35% BO	70% AB	90% AGr

Con todos estos trabajos mencionados hemos realizado un modelo matemático hipotético de la historia natural del asma desde el nacimiento hasta la edad adulta (Figura 1).

Tratamiento farmacológico y evolución del asma

Algunos autores^{1,2} han sugerido que la introducción precoz de corticoides inhalados en el tratamiento de los niños asmáticos pudiera resultar beneficioso para mejorar la evolución natural del asma.

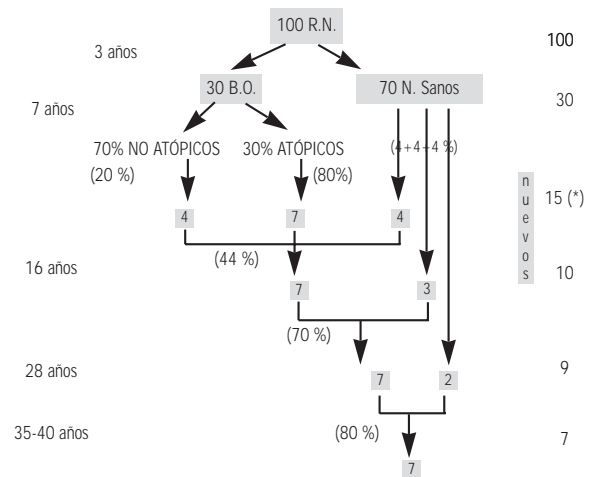
Es difícil definir en qué consiste el tratamiento precoz antiinflamatorio en el asma infantil.

Si por tratamiento antiinflamatorio precoz entendemos que en todo niño asmático deben aplicarse las normas de prevención primaria (medidas ambientales adecuadas), primer y más importante tratamiento antiinflamatorio del asma en palabras del Gina²¹, y un tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos, no podemos sino estar completamente de acuerdo.

Si lo que queremos decir es que en todo niño con asma persistente (leve, moderada o grave), que no haya respondido a las normas ambientales adecuadas y al tratamiento profiláctico con antiinflamatorios no esteroideos, ha de introducirse tratamiento con corticoides inhalados y ha de procurarse por todos los medios posibles que hagan un buen cumplimiento de dicha medicación, también no se puede menos que estar completamente de acuerdo²⁰⁻²².

Pero si lo que se quiere dar a entender, con la anterior afirmación, es que a todo niño asmático, independientemente de su edad, la gravedad de sus síntomas y la etiología de su asma ha de tratarse desde el primer momento con corticoides inhalados como fármacos de primera línea, olvidando el resto de normas terapéuticas, es difícil estar de acuerdo con ella.

En primer lugar no existe todavía ningún trabajo prospectivo que lo justifique. Por el contrario, existen múltiples advertencias y trabajos que nos obligan a la prudencia²⁰⁻²².



* Nota: Si el asma es GRAVE el 90% continuará de adulto. De 100 R.N. 39 presentarán sibil, en algún momento, pero sólo 7 permanecerán con A:B:

Fig. 1. Historia Natural del Asma. Modelo Matemático Hipotético.

Tabla II. Diferente porcentaje de sensibilización alérgica según la gravedad del asma

Grupo A (Asma Persistente)	Grupo B (Epis. Infrecuente)
• Ácaros 13/18	• Ácaros 21/25
• Pólenes 11/18	• Pólenes 5/25
• Mohos 10/18	• Mohos 6/25
• Epitelios 10/18	• Epitelios 3/25

En segundo lugar se ha demostrado que los corticoides inhalados son fármacos muy útiles para el control de los síntomas y la función pulmonar de los pacientes asmáticos, pero al mismo tiempo se conoce que su supresión tras años de administración hace que los pacientes vuelvan a presentar los mismos síntomas que antes de su instauración¹⁸. Por otro lado es conocido que los corticoides inhalados no están completamente exentos de efectos adversos²⁰.

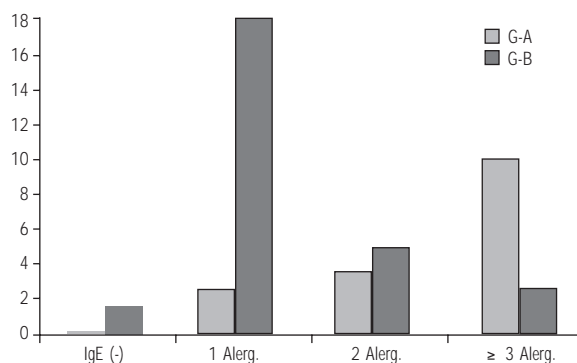
Y en tercer lugar, por último, se ha demostrado que los niños con asma episódico o intermitente, que nunca han sido tratados con corticoides inhalados, han evolucionado favorablemente tanto desde el punto de vista clínico como de su función pulmonar^{15,19}.

Por tanto, la afirmación de que en el tratamiento del asma infantil deben instaurarse tratamiento con corticoides inhalados lo más precozmente posible, no puede sustentarse bibliográficamente hoy día.

Con el objetivo de dilucidar ésta y otras cuestiones referentes al asma infantil, se inició hace 3 años en nues-

Tabla III. Valoración de la gravedad del asma

Puntaje	Crisis /año	Ep.Sib. /mes	Func. Pulmonar	Medicación
0	0	0	FEV ₁ >80% TBD(-)	Sin tratamiento
1	≤ 5	≤ 2	(*)	(*)
2	(*)	(*)	(*)	C.G.D.S.
3	(*)	(*)	(*)	C.I. (d.b.)
4	(*)	(*)	(*)	C.I. (d.m.)
5	(*)	(*)	(*)	C.I. (d.a.)
6	> 5	> 2	FEV ₁ < 80% o TBD(+)	C.G.D.S.
7	(*)	(*)	(*)	BDS > 800
8	(*)	(*)	(*)	Cort. Sistem.



G-A.: Pacientes con Asma Persistente Moderado o Grave.
G-B.: Pacientes con Asma Episódico Infrecuente.

Fig. 2. Diferente grado de sensibilización según la gravedad del asma.

tra unidad un estudio prospectivo, cuyos resultados provisionales se exponen a continuación.

Experiencia personal

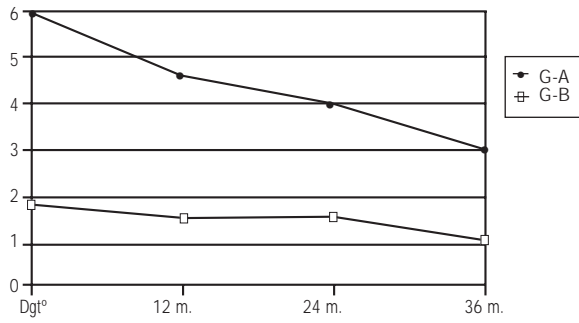
En 1995 se inició un estudio prospectivo con el objetivo de seguir la evolución durante 10 años de todos aquellos niños con asma persistente moderada o grave (Criterios Gina; 21) comparándola con un grupo control de niños con asma episódico infrecuente²⁰.

Se seleccionan todo niño asmático diagnosticado por primera vez de asma persistente moderado o grave, y uno de cada cinco diagnosticado de asma episódico infrecuente.

En nuestra área sanitaria, con alrededor de 2.500 recién nacidos al año, se diagnostican un promedio de 112 nuevos niños asmáticos al año, un 10% de los cuales cumplen los criterios de asma persistente moderado o grave, por lo que calculamos un período de cinco años para tener un grupo de alrededor de 50 pacientes asmáticos persistente moderado o grave a los que someter a seguimiento durante 10-15 años.

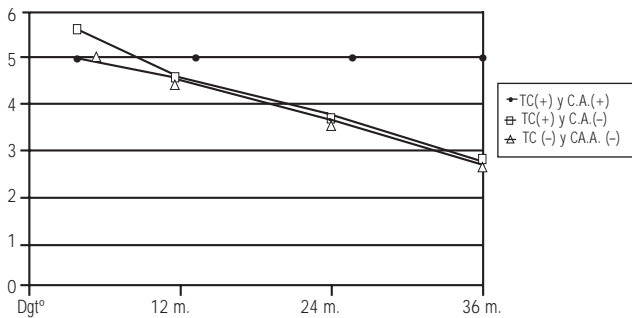
En el presente trabajo mostramos los resultados provisionales de tres años de seguimiento de los primeros 18 niños seleccionados en el Grupo-A con Asma Persistente Moderado o Grave y 25 niños del Grupo B (control) con asma episódico infrecuente.

A todos los niños se les realiza un diagnóstico etiológico desde el punto de vista alergológico, y a todos ellos se les instaura un tratamiento en el que se hace un especial énfasis en la importancia del cumplimiento de las normas ambientales.



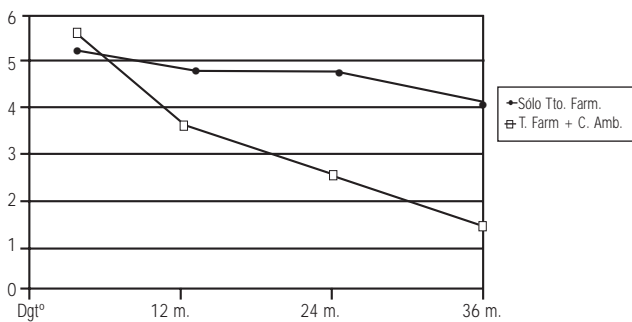
G-A.: Asma Persistente Moderado o Grave.
G-B.: Asma Episódico Infrecuente.

Fig. 3. Evolución de la gravedad del asma.



C.A. (+): Persisten con contacto con animales.
C.A. (-): No persisten con contacto con animales.

Fig. 4. Evolución de la gravedad del asma en pacientes sensibilizados a epitelio de animales.



Grupo A: Asmas graves

Fig. 5. Evolución del asma con o sin control ambiental adecuado.

Todos los niños con asma persistente iniciaron tratamiento con corticoides inhalados procurando, en los respectivos controles, mantenerlos con las dosis más ba-

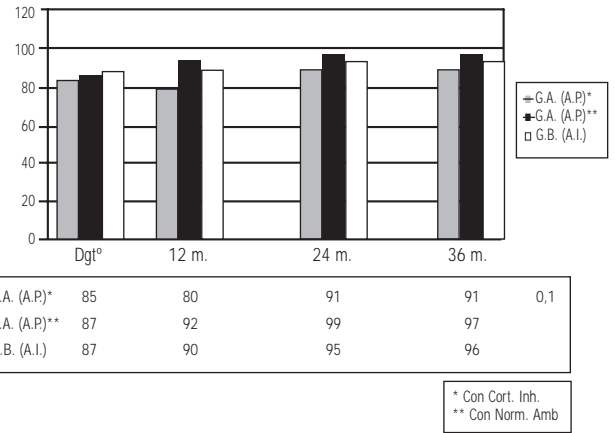


Fig. 6. Evolución del FEV1.

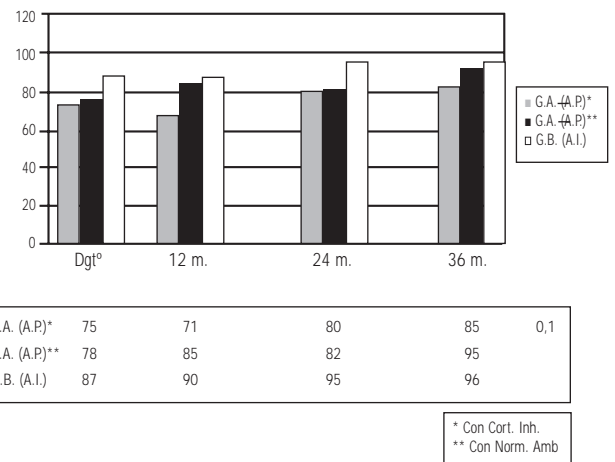


Fig. 7. Evolución del FEF₂₅₋₇₅.

jas que los mantuviera clínicamente estables y con una función pulmonar basal normal y un test de broncodilatación negativo. Ninguno de los niños del grupo control han sido tratados con corticoides inhalados.

La edad media de los niños del Grupo A es de 9,2 años (5-14) por 8,6 de los niños del grupo control, y tanto en uno como en otro predomina el sexo masculino sobre el femenino (12 V y 6 M en el Grupo A, por 16 V y 9 M en el grupo control).

En ambos grupos existe un alto porcentaje de antecedentes familiares alérgicos (88% del G.A. por 76% del control) y personales (72% versus 60%, respectivamente).

En el 94% de nuestros niños asmáticos pudo demostrarse una etiología alérgica, tanto en los niños con asma grave como en los que padecían asma leve.

Hay una importante diferencia entre ambos grupos en lo referente al grado de sensibilización que padecían, pues mientras que el 55% de los niños con asma grave

son enfermos polisensibilizados a tres o más grupos de alérgenos, sólo el 8% de los niños con asma leve lo son. Y, por otra parte, la sensibilización a mohos y a epitelio de animales es cinco veces superior en los niños con asma grave que en los del grupo control (Tabla II).

En ambos grupos se ha hecho un seguimiento: cuatro visitas al año en los que padecen asma grave, por dos revisiones al año los niños con asma leve.

En cada revisión se practicaba a todo niño un funcionalismo pulmonar basal y un test de broncodilatación y se ajustaba el tratamiento, valorándose la gravedad del asma que padecía el niño siguiendo la puntuación que se resume en la (Tabla III).

Resultados

Ambos grupos (graves o leves) han evolucionado de modo favorable (Figura 2).

El 100% de los niños que inicialmente presentaban asma persistente moderado o persistente en los que se pudo practicar unas adecuadas normas ambientales y/o hiposensibilización han podido abandonar el tratamiento inicial con corticoides inhalados (el 43% de ellos se mantiene sin tratamiento de mantenimiento alguno y el 57% restante con cromonas) (Figura 3) con una función pulmonar completamente normal, y comparable a la del grupo control, que tampoco sufrió deterioro alguno (Figuras 4 y 5).

Por el contrario, en todos los niños con asma persistente moderado o grave que no han podido o no han querido realizar unas adecuadas normas ambientales, persiste la necesidad de tratamiento con corticoides inhalados para mantenerse bajo control. Su función pulmonar, como grupo, todavía se puede considerar normal (tras 3 años de evolución) pero los mesoflujos ya empiezan a ser claramente peor que los de los niños con asma leve o los de asma persistente que ha podido hacer las normas ambientales y que no están siendo tratados con corticoides inhalados (Figuras 6 y 7).

Los niños sensibilizados a epitelios de animales, que no pudieron o no quisieron practicar las normas ambientales de modo adecuado, no experimentaron mejoría alguna en ninguno de ellos, y todos continúan necesitando dosis altas de corticoides inhalados para mantenerlos bajo control.

Conclusiones

Tanto de los trabajos que se han consultado como de nuestra propia experiencia podemos concluir:

1. Sólo el 15-20% de los niños con asma de inicio muy precoz (antes de los 3 años) continuará con síntomas en la adolescencia.

2. El 60-70% de los niños cuyos primeros síntomas de asma se inician por encima de los 3 años persistirán con síntomas en la edad adulta.

3. En los dos grupos anteriores de niños asmáticos, la atopía es el factor más importante con la que se relaciona la persistencia de asma en la edad adulta.

4. El tratamiento con corticoides inhalados mejora los síntomas y la función pulmonar de los niños afectados de asma persistente moderada o grave, pero no parecen influir en su evolución. Cuando se abandona el tratamiento reaparecen los síntomas con igual intensidad.

5. La función pulmonar de los niños con asma leve episódico (no tratados con corticoides inhalados) y la de los niños con asma persistente moderado o persistente a los que se les ha podido suspender tras la práctica de unas adecuadas normas ambientales y/o hiposensibilización se ha mantenido siempre normal.

6. La prevención, entendida como el adecuado cumplimiento de las normas ambientales y/o tratamiento hiposensibilizante (cuando está indicado) es la única manera de influir favorablemente en la evolución del asma infantil.

Referencias bibliográficas

1. Sekerel BE, Tuncer A, Saraclar Y. Inhaled Budesonide reduces lung hyperinflation in children asthma. *Acta Paediatr* 1997; 86: 932-936.
2. Huib AM, Kestor, Schouten JP, Brand PLP, Shoot Broad Peter J, Dirkje S. Postma. Importance of total serum IgE for Improvement in airways hiperresponsiveness with inhaled corticosteroids in Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 360-368.
3. Sporik R, Holgate ST, Cogswell JJ. Natural history of asthma in childhood a birth cohort study. *Archives of Disease in Childhood* 1991; 66: 1050-1053.
4. Croner S, Kjellman N-IM. Natural history of bronchial asthma in childhood. A prospective study from birth up to 12-14 years of age. *Allergy* 1992; 47: 150-157.
5. Wennergren G, Hansson S, Engström I, Jodal U, Amark M, Brodin I, Juto P. Characteristics and prognosis of hospital-treated obstructive bronchitis in children aged less than two years. *Acta Paediatr* 1992; 81: 40-45.
6. Bernice A, Kaplan, Mascie-Taylor CGN. Predicting the duration of childhood asthma. *Journal of Asthma* 1992; 29 (1) 39-48.
7. Ruurd Jan Roorda, Jorrit Gerritsen, Win MC Van Aalderen, Jan P Schouten, Johanna C, Vetman, Scott T Weis, Klaas Knol. Risk Factors for the Persistence of Respiratory Symptoms in Childhood Asthma. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 1490-1495.
8. Kokkonen J, Linna O. The state of childhood asthma in young adulthood. *Eur Respir J* 1993; 6: 657-661.

9. Godden DJ, Ross S, Abdalla M, McMurray D, Douglas A, Oldman D, Friend J AR, Legge JS, Douglas G. Outcome of Wheeze in Childhood. Symptoms and Pulmonary Function 25 years later. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 106-112.
10. Lewis S, Richardas D, Bynner J, Butler N, Britton J. Prospective study of risk factors for early and persistent wheezing in childhood. *Eur Respir J* 1995; 8: 349-356.
11. Martínez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonesn M, Morgan WJ. Asthma and wheezing in the first six years of life. *The N Engl J Med* 1995; 332: 133-138.
12. Ulrik CS, Backer V, Dirksen A. A 10 year follow up of 180 adults with bronchial asthma: factors important for the decline in lung function. *Thorax* 1992; 47: 14-18.
13. Ulrik CS, Backer V, Dirksen A, Pedersen M, Koch C. Extrinsic and intrinsic asthma from childhood to adult age: a 10-yr follow-up. *Respiratory Medicine* 1995; 89: 547-554.
14. Köning P, Shaffer J. The effect of grup therapy on long-term outcome of childhood asthma: A possible preview of the international guidelines. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98 (6): 1103-1111.
15. Oswald H, Phelan P, Lanigan A, Hibbert M, Carlin J, Bowes G, Olinsky A. Childhood Asthma and lung function in mid adult life. *Pediatric Pulmonology* 1997; 23: 14-20.
16. Kjellman B, Hesselmar B. Prognosis of asthma in children: a cohort study into adulthood. *Acta Paediatr* 1994; 83: 854-861.
17. Mazón A, Nieto A, Nieto J, Menéndez R, Boquete M, Brines J. Prognostic factors in childhood asthma: a logistic regression analysis. *Annals of Allergy* 1994; 72: 455-461.
18. Maraburu A, Cardinalini G, Severini C, Ripondelli A, Siracusa A. Is Normal Bronchial Responsiveness in Asthmatics a Reliable Index for Withdrawing Inhaled Corticosteroid Treatment? *Chest* 1988; 113: 964-967.
19. Gerritsen J, Koeter GH, Postma DS, Schouten JP, Knol K. Prognosis of asthma from childhood to adulthood. *Am Rev Resoir Sis* 1989; 140: 1325-1330.
20. Warner JO, Naspitz CK. Third International Pediatric Consensus Statement on the management of Childhood Ashma. *Pediatric Pulmololgy* 1998; 25: 1-17.
21. Global Initiative for Asthma: Global Strategy for asthma management and prevention. National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute. Bethesda. MD 1995.
22. Guidelines for the diagnosis and management of asthma. Expert Panel 2 National Asthma Education and Prevention Program. 1997.