

ACTUALIZACIÓN

Algunos aspectos de la prevención primaria y secundaria en alergia y asma

Jorge Federico Bacigaluppi

Médico. Especialista en Medicina Interna y Alergia

Resumen

Existe un aumento en la prevalencia de las enfermedades alérgicas y el asma. Dicho incremento es más notable en la población urbana de los países occidentales más industrializados. Enfermedades como el eczema atópico, la alergia a alimentos, la rinoconjuntivitis alérgica y el asma bronquial, entre otras, además de generar costos millonarios a los distintos estados, afectan notablemente la calidad de vida de la población que las padece, reflejándose en un gran ausentismo escolar y laboral entre otros aspectos. Las enfermedades alérgicas y el asma surgen de la interacción de factores genéticos y factores ambientales. Dicha interacción que provocará la sensibilización atópica y posteriormente el desarrollo de las distintas enfermedades, comienza en la vida fetal intrauterina, siendo clave el primer, y tal vez el segundo año de vida. Se describen diversas estrategias de prevención primaria para evitar la sensibilización, entre las que se destacan, el control ambiental para evitar o disminuir el contacto a diversos aeroalérgenos interiores, la manipulación en la dieta fomentando lactancia materna exclusiva hasta los 4 a 6 meses, utilizando en niños de riesgo fórmulas hidrolizadas como suplemento, evitar el tabaquismo en la embarazada y el pasivo en los niños pequeños. Entre las estrategias en la prevención secundaria, es decir, el evitar el desarrollo de una enfermedad alérgica después de la sensibilización, se destaca nuevamente el control ambiental (se mencionan distintos consejos de la OMS), la inmunoterapia con alérgenos y la farmacoterapia (antihistamínicos). Por último, se mencionan la influencia de la polución ambiental y el potencial papel de la terapia génica.

Palabras clave: prevención, alergia, asma, control ambiental, lactancia materna, dieta, polución ambiental, tabaquismo.

Strategies for primary and secondary prevention of asthma and allergy

Summary

There has been an increase in the prevalence of asthma and allergic diseases, more notably in urban population of western developed countries diseases such as atopic eczema, food allergy, allergic rhinoconjunctivitis and bronchial asthma, among other, not only generate millionaire costs to the different states, but also considerably affect the quality of life of the population suffering them, which is reflected in a great work and school absence, among other aspects. Allergic diseases and asthma develop from the interaction between genes and environment. Such an interaction will cause allergic sensitization and lately the development of different diseases. It starts in fetal life and becomes more important in the first, and perhaps second, year of life. Different strategies for primary prevention are described to avoid atopic sensitization, such as allergen avoidance of indoor allergens, diet manipulation to avoid cow's milk protein with exclusive breast feeding until four to six months of life; use of hydrolyzed milk formulae as a replacement for or supplement to breast-feeding, late introduction of solid food, avoidance of active smoking among pregnant women and passive smoking in children. Among other strategies for secondary prevention, this is to avoid the development of an allergic disease after sensitization has occurred, again allergen avoidance is mentioned (with advice measures by WHO), allergen immunotherapy and medication (antihistamines). At last, the influence of air pollution and the potential use of gene therapy are also considered.

Key words: Prevention, allergy, asthma, allergen, avoidance, breast feeding, diet, pollution, smoking.

Introducción

La considerable preocupación en la comunidad médica internacional que la prevalencia del asma y las enfermedades alérgicas estaba aumentando tanto en los países desarrollados (industrializados) como así también en aquellos en desarrollo, deri-

Correspondencia: Jorge Federico Bacigaluppi
Av. Santa Fe 1183 Piso 4, (1059), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
Tel: (011) 4813-6263
E-mail: jbciga@unilerta.com.ar

vó a mediados de la década del noventa del siglo XX en la creación del proyecto multinacional de colaboración ISAAC¹⁻⁵ (por sus siglas en inglés): el estudio Internacional de Asma y Alergia en la Infancia. Dicho proyecto se desarrolló en 156 centros colaboradores de 56 diferentes países, incluyendo la Argentina.

Consideró un grupo de niños de 6 y 7 años, y otro de 13 y 14 años. Encontró importantes diferencias en la prevalencia del asma, rinoconjuntivitis alérgica y eczema atópico entre los distintos centros, con una mayor prevalencia en general en los países occidentales más desarrollados.

Este aumento en la prevalencia del asma y otras enfermedades alérgicas las ha convertido en importantes problemas de salud pública y son una enorme carga sobre los recursos en el cuidado de la salud. Estas enfermedades afectan adversamente la calidad de vida de millones de niños y adultos.

Todo esto ha provocado una necesidad de formular estrategias que lleven a la reducción en la morbilidad y la mortalidad del asma y de la alergia. Esto puede lograrse con medidas de prevención tanto primaria como secundaria⁶, incluso terciaria.

El asma alérgico (extrínseco) y otras enfermedades alérgicas (rinitis alérgica, dermatitis atópica, alergia a alimentos) derivan de una compleja interacción de influencias genéticas y ambientales.

El propósito de esta monografía es exponer algunos aspectos de la predicción y prevención primaria y secundaria del asma y de las alergias, en especial aquellas estrategias preventivas como la evitación de los alérgenos (control ambiental) y la manipulación de la dieta, y en menor medida otras estrategias como la inmunoterapia precoz, la farmacoterapia y una introducción a la terapia génica.

Desarrollo

Hay tres posibilidades de intervención en la prevención de las enfermedades alérgicas:

- 1) Prevención primaria: que inhibe o bloquea la sensibilización inmunológica (o sea antes de la aparición de IgE específica).
- 2) Prevención secundaria: que evita el desarrollo o expresión de una enfermedad alérgica subsecuente a la sensibilización.
- 3) Prevención terciaria: que inhibe o reduce los síntomas luego de la expresión de la enfermedad (es el tratamiento del asma y otras enfermedades alérgicas).

La sensibilización y la subsecuente enfermedad alérgica pueden desarrollarse en un niño con una susceptibilidad heredada para alergia IgE media-

da cuando es expuesto a los alérgenos. Esto es facilitado por diversos factores ambientales.⁷⁻⁹

Algunos estudios han demostrado claramente que el impacto de dichos factores de riesgo ambiental es muy diferente en individuos con o sin propensión determinada genéticamente de ser sensibilizados. La enfermedad clínica es, por lo tanto, una consecuencia de la relación entre la propensión genética para la alergia, el tiempo y la cantidad de exposición a alérgenos sensibilizantes, y otra simultánea a desencadenantes no específicos que facilitan la sensibilización.¹⁰ Dado que la estructura genética humana no ha cambiado apreciablemente en el último siglo, el aumento en la incidencia de las enfermedades atópicas se explica más probablemente por factores ambientales, incluyendo estilo de vida, condiciones en los hogares, comida y polución ambiental.^{11,12}

La nutrición define el proceso por el cual un organismo asimila comida para un crecimiento normal y el mantenimiento del balance entre salud y enfermedad.

Es bien conocido el potencial efecto sensibilizante de algunos alimentos y el posterior rol causal en el desarrollo de una enfermedad alérgica.

El comienzo de las manifestaciones alérgicas es usualmente durante la primera infancia. Por lo tanto, los esfuerzos en la prevención primaria deben comenzar enseguida después del nacimiento o preferentemente durante el embarazo. Modelos animales apoyan la hipótesis de que el contacto con un alérgeno al comienzo de la vida induce un estado de hiperrespuesta inmune generalizada con una producción aumentada de anticuerpos IgE específicos.

En relación a las enfermedades atópicas, el efecto de la nutrición en la manifestación y severidad de los desórdenes atópicos pareciera implicar dos estrategias diferentes; una dieta de alimentación dirigida a omitir nutrientes causantes por un lado, y una dieta suplementaria agregando nutrientes protectores por otro lado. Estas estrategias han sido estudiadas como medidas preventivas para varias enfermedades atópicas.¹³⁻¹⁶

Dieta de restricción en la madre gestante (durante el embarazo): diversos estudios han investigado el efecto preventivo de una dieta de restricción materna de alimentos muy alergénicos como leche de vaca, huevo y nueces durante el embarazo para proteger al feto del efecto de los alérgenos alimentarios ingeridos por la madre. Dichos estudios prospectivos, randomizados y controlados durante el tercer trimestre de la gestación no pudieron demostrar cambios significativos en la sensibilización IgE fetal para alimentos ni ningún efecto de dicha evitación en el desarrollo de atopía en la infancia. Dado estos hallazgos, que incluyen preocupación en la ganancia de peso materno y fetal en el último trimestre del embarazo, parece

imprudente favorecer estas dietas de eliminación durante el embarazo. Es decir, no se ha podido demostrar hasta el momento que una dieta de restricción en la madre gestante sea preventiva para el futuro hijo.

Dieta de restricción en la madre durante la lactancia: no hay evidencia convincente de que la evitación de alérgenos alimentarios durante la lactancia tenga un efecto protector sobre el bebé. Aunque existen varios estudios que indican que la restricción materna de potenciales alérgenos alimentarios (leche, huevo y pescado) durante la lactancia puede reducir el riesgo de eczema atópico durante el primer año de vida, otros estudios no confirman esto.

Lactancia materna en la prevención de las enfermedades alérgicas:¹⁷⁻¹⁹ la lactancia materna constituye el método preferido de alimentación infantil en la mayoría de los casos por sus beneficios nutricionales, inmunológicos y psicológicos. Se acepta universalmente que la lactancia materna crea un vínculo afectivo, emocional y psicológico muy benéfico entre la madre y el bebé. También es reconocido que protege al niño contra un gran número de enfermedades infecto-contagiosas. En cambio, no hay acuerdo sobre el efecto preventivo de la lactancia materna en el desarrollo de enfermedad alérgica, aunque según los conocimientos actuales el tipo de alimentación durante la primera etapa de la vida define el comportamiento inmunológico del nuevo ser. La mayoría de los investigadores afirma que la lactancia materna protege contra la alergia, pero otros no encuentran dicha propiedad o sugieren que los lactantes alimentados con leche de madre pueden aumentar el riesgo de padecer alergia. Actualmente se recomienda lactancia materna exclusiva los primeros cuatro a seis meses en los lactantes de alto riesgo de padecer enfermedades alérgicas. Si se requiere suplemento, se aconseja utilizar fórmulas hipoalérgicas comprobadas (proteínas extensivamente hidrolizadas).

Probióticos en la prevención primaria de la enfermedad atópica:²⁰⁻²² al postularse que diferencias en la flora microbiana en el intestino del recién nacido podían vincularse con el desarrollo de alergia, se investigó en un estudio de intervención prospectivo y controlado, utilizando un probiótico, el lactobacilo GG, en forma prenatal en las madres de familias atópicas y en forma posnatal en infantes hasta los seis meses de edad. La prevalencia de eczema atópico fue significativamente menor en el grupo activo comparado con el placebo. Sin embargo, el estudio no demostró diferencias en la sensibilización alérgica en las pruebas cutáneas o anticuerpos IgE y es prematuro apreciar si hubo algún efecto en la rinitis y el asma, aunque pareciera que no. Otros probióticos utilizados con fines preventivos son: el lactobacilo

reuteri, el lactobacilo fermentum y la bifidobacteria lactis, entre otros.

Introducción de alimentos sólidos:²³ existe un documento que considera los seis meses como la edad óptima para introducir alimentos sólidos en la dieta de los infantes de alto riesgo de padecer enfermedades alérgicas. También sugiere introducir productos lácteos a los 12 meses, el huevo a los 24 meses, y el maní, las nueces, el pescado y los mariscos por lo menos a los 36 meses. Sin embargo, hasta el momento este criterio no es avalado unánimemente.

Medidas de control ambiental: entre los aeroalérgenos que primero sensibilizan y luego provocan enfermedad en los sujetos predispuestos genéticamente al interactuar con el medio ambiente, se destacan los ácaros del polvo doméstico (*Dermatofagoides pteronissinus* y *farinae*, *Blomia tropicalis*, etc), las cucarachas (*Periplaneta americana*, *Blatella germanica*), los hongos atmosféricos (*Alternaria*, *Cladiosporum*, *Aspergillus*, *Penicillium*, etc) y las mascotas (gato, perro, etc). Muchos de estos alérgenos se encuentran en el interior de los hogares (alérgenos interiores). Se denomina control ambiental^{24-26,55} a las medidas dirigidas a evitar o disminuir la cantidad de alérgenos y el contacto con estos. Se lo ha considerado una estrategia de prevención primaria: reducir la exposición de alérgenos inhalantes en niños pequeños de alto riesgo (ácaros del polvo, cucarachas y mascotas cubiertas de piel).

También es una estrategia de prevención secundaria lo siguiente: en niños pequeños ya sensibilizados a ácaros del polvo doméstico, mascotas o cucarachas, se debe reducir la exposición para prevenir el desarrollo de enfermedad alérgica.

Por último, también se aconseja en la prevención terciaria que pacientes con asma, rinoconjuntivitis o eczema que son alérgicos a alérgenos interiores como ácaros del polvo, cucarachas y caspa de animales deben eliminar o reducir la exposición para mejorar el control de síntomas y prevenir las exacerbaciones.

Reducción de ácaros del polvo doméstico (OMS).²⁷ Estrategias mayores:

- Lavar la ropa de cama regularmente (cada 1 ó 2 semanas) a 55° - 60° centígrados, si fuera posible, para matar los ácaros (lavar con agua fría remueve el 90% de los ácaros, lavar a 55° - 66° C mata los ácaros).
- Lavar almohadas y cubrecamas en agua caliente a 55° - 60° C y cubrir almohadas y colchones con fundas protectoras aceptadas.
- Ventilación suficiente de habitaciones para disminuir la humedad, tratar de reducir la humedad relativa interior debajo del 50% y evitar condiciones húmedas en la vivienda.

Evitación de los alérgenos de las cucarachas (OMS):

- Erradicar las cucarachas con insecticidas apropiados.
- Sellar grietas de pisos y techos.
- Remover fuentes de comida.
- Controlar la humedad.
- Fregar los pisos con agua y detergente para remover alérgenos.
- Ropa de cama, cortinas y ropa de vestir pueden estar contaminadas y deben lavarse.

Evitación de los alérgenos de los hongos de humedad (OMS):

En el interior:

- Usar deshumidificadores en el hogar si la humedad relativa es constantemente alta (superior al 50%).
- Asegúrese de que los sistemas de calefacción, ventilación y aire acondicionado estén mantenidos apropiadamente.
- Usar solución de amoníaco al 5% para remover hongos de los baños y otras superficies contaminadas.
- Reemplazar las alfombras por pisos duros. Reemplazar el empapelado de pared por pintura.
- Reparar inmediatamente roturas y pérdidas de agua en el interior del hogar.

En el exterior:

- Evitar cortar el pasto al final del verano cuando las esporas de hongos están presentes en la vegetación.

Evitar de los alérgenos de las mascotas (OMS):

- Si fuera posible encontrar otro hogar para las mascotas y no traer nuevos animales al hogar.
- Excluir las mascotas de los dormitorios y, si fuera posible, mantener las mascotas fuera del hogar.
- Aspirar alfombras, colchones y acolchados, si existe equipo y fuente de electricidad.
- Cambiar la ropa antes de ir a la escuela o al trabajo, si uno ha cuidado a su gato, perro o caballo.

La inmunoterapia con alérgenos: consiste en la administración, tradicionalmente por vía subcutánea y últimamente por vía sublingual, de dosis progresivas de material alérgico al que un sujeto es sensible. Como resultado se busca inducir un estado de hiposensibilidad, con una respuesta clínica disminuida a la reexposición natural al alérgeno.

Basándonos en un estudio observacional durante el embarazo,²⁸ podría haber un rol para la

inmunoterapia en la prevención primaria. Dicho estudio ha mostrado que la inmunoterapia administrada a la embarazada induce en ésta un aumento de anticuerpos IgG, y que esta circunstancia está asociada con menos atopía en el producto de esa gestación.

Varios estudios observacionales^{29,30} han demostrado que la inmunoterapia en individuos monosensibilizados los previene de nuevas sensibilizaciones.

Finalmente, el estudio PAT (por las siglas en inglés de Tratamiento Alérgico Preventivo)³¹ utilizó inmunoterapia con pólenes en niños con rinitis alérgica y los comparó con controles contemporáneos no tratados. Sugiere un grado menor de desarrollo de asma en el grupo tratado durante un periodo de seguimiento de 3 años.

Farmacoterapia: tres estudios han investigado la prevención del asma en niños con eczema atópico utilizando antihistamínicos. Dos^{32,33} utilizaron ketotifeno y demostraron un efecto preventivo en el desarrollo de asma durante el periodo de tratamiento. El tercer estudio, el más importante denominado ETAC (por las siglas en inglés de Tratamiento Temprano del Niño Atópico),³⁴⁻³⁷ más grande, diseñado rigurosamente, randomizado a doble ciego y controlador con placebo, estudió a 817 niños de entre 12 y 24 meses en el periodo de entrada con dermatitis atópica. A diferencia del placebo, el tratamiento con cetirizina demoró el comienzo del asma en niños sensibilizados a ácaros del polvo y a otros sensibilizados con polen. El efecto se mantuvo por 36 meses luego de que el tratamiento fuera discontinuado.

La asociación entre el **tabaquismo** pasivo y el asma en niños incluyendo de desarrollo de asma y su severidad está bien documentada.^{38,39} Se considera una influencia ambiental causal el fumar pasivamente (hecho que afecta al feto) durante el embarazo y en los primeros años de vida. La evitación de la exposición al humo de tabaco en infantes y niños en riesgo es lógica y universalmente recomendada por los médicos.

La **polución ambiental**⁴⁰ y la **exposición ocupacional**⁴¹ también son factores a tener en cuenta tanto en el aumento en la prevalencia del asma y la alergia como así también en la estrategia para su prevención.

Discusión

Es ampliamente aceptado que la alergia y el asma son enfermedades poligenéticas que pueden ser agravadas por una variedad de factores ambientales. Es decir, la interacción entre el genotipo y el medio ambiente juega un rol crucial en el desarrollo de las enfermedades alérgicas.

Parece existir un periodo en la edad temprana durante el cual el individuo es sensibilizado particularmente con facilidad y, por consiguiente, es

más vulnerable a influencias ambientales. Algunos autores consideran actualmente dicho período al primer y segundo año de vida, aunque hay otros que postulan que la enfermedad atópica ya podría comenzar en la vida fetal.

Desde hace varios años que se conoce la importancia de los factores hereditarios tanto en alergia como en asma. Es así que el carácter familiar de la hipersensibilidad atópica es una observación largamente conocida. De hecho, si sólo el padre es alérgico, existe aproximadamente un 30% de probabilidades que el niño lo sea. Si sólo la madre lo es, la posibilidad aumenta a un 40%. Finalmente, si ambos padres son alérgicos, la posibilidad que el niño también lo sea llega a un 70%.

Existen evidencias consistentes que avalan la participación de una influencia genética en el determinismo de las enfermedades alérgicas. Y es sobre esta herencia que actúan los fenómenos ambientales ya desde la vida intrauterina y especialmente en la primera infancia, determinando esta interacción entre la predisposición y el medio ambiente, el desarrollo o no de las distintas enfermedades alérgicas.

El carácter o condición atópica resulta de la combinación de las siguientes anormalidades:

- 1) Capacidad de reconocer alérgenos y producir una respuesta específica de anticuerpos IgE.
- 2) Producción incrementada de IgE policlonal.
- 3) Actividad funcional aumentada en las células inflamatorias en particular mastocitos, basófilos y eosinófilos.
- 4) Hiperactividad de los tejidos "diana" u órganos de choque.

Varios son los sistemas genéticos ubicados en distintas regiones de diversos cromosomas involucrados en el desarrollo de las enfermedades atópicas y el asma. Regiones de los cromosomas 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 16, 17, 19 y 21 se relacionan con distintos fenotipos alérgicos.

"Ya en 1911 Wihelm Ludvig Johannsen definió y diferencia el genotipo del fenotipo, ya que si bien podría interpretarse como una simple traducción, fenotipo como expresión del genotipo, el fenotipo resulta de la interacción del genotipo y el medio donde se exprese. Así el fenotipo es la expresión del genotipo en forma de cualquier característica detectable (estructural, bioquímica, fisiológica o conductal) en relación con su medio. Se puede decir que la función de un gen es el fenotipo del mismo. El gen es la unidad de herencia: cada gen es una secuencia de DNA que porta la información para un péptido o algún tipo de RNA particular".⁴²

Las afecciones atópicas se van generando durante el embarazo en los muy primeros años de la vida, y aunque en general no se registran síntomas al nacer, es en esta etapa temprana en la que debería actuarse para evitar el avance de la inflamación alérgica.⁴³⁻⁴⁶

Ha sido considerado que diferentes fenotipos atópicos pueden ser inducidos o modelados por diversos factores genéticos, ambientales o relacionados con el estilo de vida.

Tabla 1.

Fenotipos atópicos en la infancia: ⁸
1. Dermatitis atópica.
2. Rinoconjuntivitis alérgica estacional.
3. Hiperreactividad bronquial.
4. Sibilancias recurrentes.
5. Elevadas concentraciones de IgE alérgeno-específica en suero.
6. <i>Test</i> cutáneos reactivos a alérgenos.
7. Eosinofilia sanguínea.
8. Niveles de IgE sérica aumentados.
9. Alergia alimentaria.

Recientemente una experta, refiriéndose a la implicancia terapéutica de los fenotipos en alergia e inmunología, concluía:

"El conocimiento de la genética de las enfermedades alérgicas abre distintas perspectivas terapéuticas. Desde la farmacogenética permite conocer los polimorfismos que están involucrados en la resistencia a los medicamentos como los agonistas beta adrenérgicos, anti-leucotrienos y otros, y sus diferentes respuestas y eventuales efectos adversos. Por otra parte, nos abre el camino para nuevas herramientas terapéuticas basadas en utilización de oligonucleótidos sintéticos antisentido para bloquear la secuencia de los genes involucrados en la respuesta inflamatoria alérgica, o los CpG oligodesoxinucleótidos sintéticos para estimular Th1 o los ARN interferentes que bloquean la expresión de los ARNm que codifican para proteínas esenciales de la respuesta inflamatoria y anticuerpos monoclonales obtenidos mediante la combinación de la biotecnología y las técnicas inmunológicas. A nivel experimental continúa la investigación de la terapia clásica con el uso de vectores y surge una nueva estrategia al aplicar la biotecnología en la producción de alimentos no alérgicos. Cabe también mencionar la amplísima gama de herramientas que del avance del conocimiento de la Inmunología surgirá en un muy corto plazo con referencia a la inmunorregulación y a la tolerancia periférica".⁴²

Las razones del gran aumento en la prevalencia de las enfermedades alérgicas en las últimas décadas son mayormente desconocidas.¹² Hasta hace poco tiempo atrás el interés estaba mayormente enfocado en identificar factores de riesgo (por ejemplo, factores ambientales que podrían

aumentar la probabilidad de sensibilización). Por eso, una exposición excesiva a alérgenos interiores, particularmente ácaros del polvo, el tabaquismo y una pobre ventilación en el interior de los hogares, todos fueron sugeridos como factores de riesgo mayores. Debido a que la sensibilización a alérgenos ambientales ubicuos generalmente ocurre en la infancia temprana y que el aumento en la prevalencia de la alergia ha sido particularmente pronunciado en los niños, gran parte del interés ha sido focalizado en este grupo etario. Además, el riesgo de sensibilización es afectado por el tiempo de exposición a los alérgenos y por las condiciones en las que la exposición tuvo lugar. Parece haber un periodo al comienzo de la vida durante el cual el niño es particularmente sensible a la sensibilización. El aumento en la prevalencia y severidad de las enfermedades atópicas visto en los países industrializados se da en un marcado contraste con la baja prevalencia de alergia entre los niños de los anteriores países comunistas de Europa. En estos últimos países, antes de la reunificación europea, el estado de vida era similar a aquel que prevalecía en la Europa Occidental 40-50 años atrás. El aumento entonces podría ser causado en parte por las grandes mejoras en la salud pública y prácticas de higiene personal, cambio en la dieta, reducción del tamaño de la familia tipo (promedio) y una mejora en los estándares generales de vida (por ejemplo, un cambio en la exposición general a la estimulación microbiana).

Durante las últimas dos décadas dos hipótesis generales han sido propuestas en la literatura de la comunidad médica en conexión con el aumento observado de la atopía y el asma en la infancia.

1) Nuevos factores de riesgo que eran desconocidos varias décadas atrás se han tornado relevantes en conexión con la nutrición, la exposición ambiental o el estilo de vida.

2) Factores protectores que estaban relacionados con un estilo de vida más tradicional en el pasado se han perdido, lo que ha llevado a una mayor susceptibilidad a las enfermedades atópicas.

El medio ambiente ha sufrido grandes cambios en los últimos años. Algunos sostienen que en vez de poner todo el interés hacia los factores de riesgo que aumentan la sensibilización (factores causales), una mejor manera sería buscar factores que aumenten la inducción de tolerancia. La discusión del impacto de los cambios ambientales en la incidencia del asma y otras alergias ha quedado mayormente limitado a los posibles efectos de una calidad de aire deteriorada (polución ambiental), hogares pobremente ventilados y una exposición aumentada a ciertos alérgenos, notablemente los ácaros del polvo doméstico. Ninguno de estos factores pueden más que marginalmente explicar las diferencias regionales observadas en la prevalencia de las enfermedades alérgicas. Pero el medio

ambiente es mucho más que las emisiones del tráfico vehicular y la exposición a los ácaros y otros alérgenos. El concepto de estilo de vida debe ser expandido considerablemente porque un estilo de vida alterado también incluye cambios en la dieta, medio ambiente microbiano, viajes intensivos a nuevos ambientes, estrés y mucho más.

Existen muchos factores externos potenciales que pueden influir en el desarrollo del sistema inmune y las vías aéreas, a las cuales la madre puede estar expuesta durante el embarazo.⁴⁷⁻⁴⁹ Un riesgo mayor para el desarrollo de la sensibilización alérgica es la exposición a alérgenos durante el embarazo y la infancia temprana. Una reducción en la exposición a alérgenos siempre ha sido considerada como una medida racional para reducir el riesgo de sensibilización.

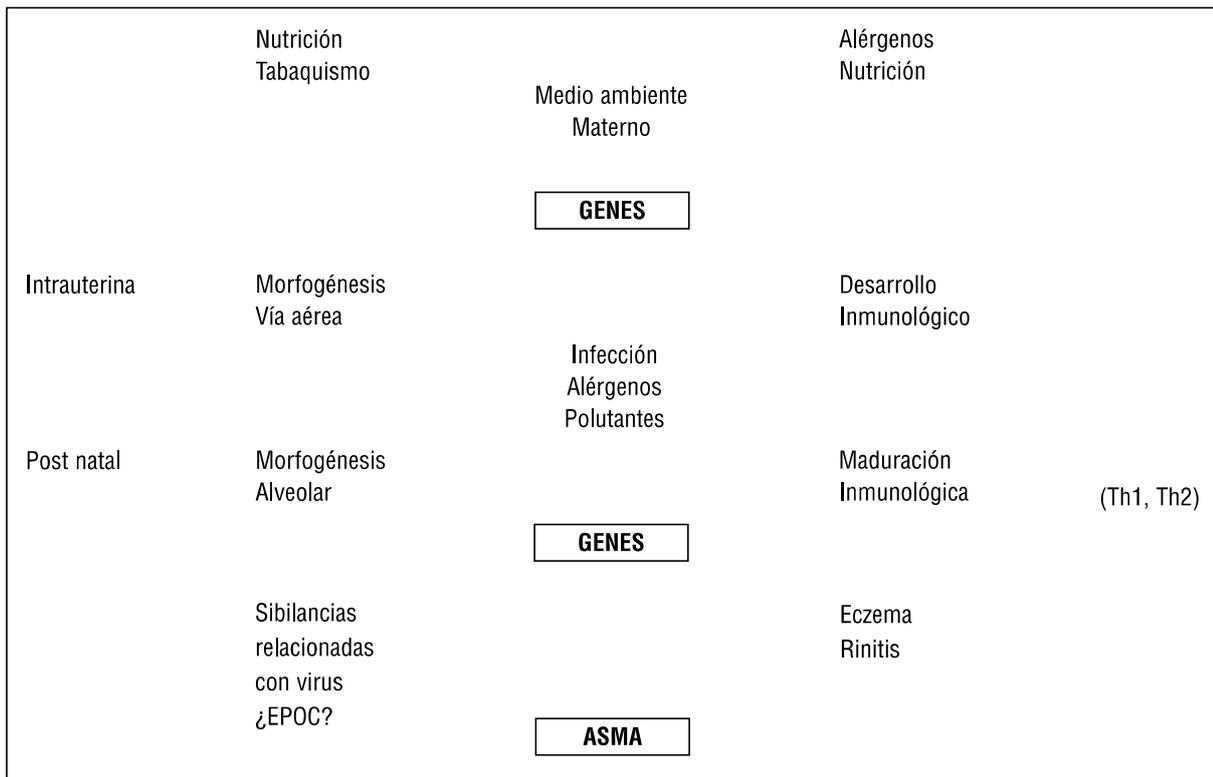
Recientes observaciones sugieren que reducir la exposición a alérgenos durante el embarazo y la infancia temprana puede tener en realidad un efecto adverso en vez de favorable en la sensibilización alérgica.

En 1989 surgió la denominada hipótesis higiénica al observar menor prevalencia de alergia y asma en familias rurales con muchos hijos, que habitaban en granjas con animales y estaban expuestas a mayor contacto con distintos microbios y sus productos, las endotoxinas.

Tabla 2. Algunos ejemplos de cambios en el estilo de vida y el medio ambiente después de la Segunda Guerra Mundial en los países industrializados con economía de mercado que podrían probablemente haber afectado la incidencia en la sensibilización a los alérgenos.¹²

Urbanización:	Cambios mayores en hábitos, exposición a polución ambiental.
Dieta:	Alimentos que son nuevos para el área, mayor cantidad de alimentos, aditivos alimentarios, alimentos procesados por la industria, flora microbiana intestinal alterada.
Edificios:	Nuevos materiales de construcción, insulación más eficiente, métodos alterados para la construcción, construcción todo el año incluso en climas templados que conduce a un aumento de humedad.
Hogares:	Habitaciones más grandes, muchos nuevos componentes químicos, aumento de la humedad interior en climas templados y fríos.
Estilo de vida:	Mayor parte del tiempo en el interior, turismo extensivo y exposición a nuevos ambientes.

Figura 1. Influencias en la vida temprana en el desarrollo de la alergia y el asma.⁴⁷



Conclusiones

Las enfermedades alérgicas afectan, hoy en día, aproximadamente a 1 de cada 4 personas. Hay proyecciones de la Organización Mundial de la Salud que estiman la posibilidad de que una de cada dos personas, es decir el 50% de la población mundial, tenga alguna enfermedad alérgica para el año 2050.⁵⁰

La interacción entre la predisposición genética, hereditaria y el medio ambiente determinan el desarrollo de las distintas enfermedades alérgicas.

Las influencias ambientales actúan ya desde la vida intrauterina⁵¹ y especialmente en la primera infancia (primer y segundo año de vida especialmente).⁵²

Se ha observado una mayor prevalencia de alergia y asma en las ciudades de los países más desarrollados en comparación en la población rural y la de los países menos desarrollados.

Si es cierto el antiguo lema "es mejor prevenir que curar", las estrategias de prevención primaria para evitar la sensibilización inmunológica deberían empezar en la vida intrauterina y los primeros años de vida de los niños de riesgo para padecer enfermedades alérgicas. Cuando el padre, la madre o ambos son atópicos el riesgo de que esos hijos lo sean está progresivamente aumentado.

Algunos autores sostienen que sólo intervenciones múltiples a la vez (multifacéticas) podrían ser

exitosas.⁶ Tomar medidas en conjunto podría ser más exitoso, como evitar el tabaquismo activo en la embarazada y el pasivo en niños muy pequeños, evitar la exposición a alérgenos como los ácaros del polvo doméstico y las cucarachas, lactancia materna exclusiva hasta los 4 ó 6 meses, utilización de fórmulas hidrolizadas en vez de leche de vaca, si la lactancia materna no fuera exclusiva.

Otros autores consideran importante, por el contrario, que el recién nacido de riesgo sea expuesto tempranamente a agentes microbianos, pues esta circunstancia favorecería una estimulación temprana de la flora intestinal, con el consiguiente efecto de ordenar la maduración de epitelios desde el punto de vista de la inmunidad (enterotoxinas).⁵³ El uso de probióticos podría tener un lugar como estrategia preventiva.⁵⁴

El hecho de pertenecer a una familia numerosa también pareciera ser un efecto protector por el hecho de la transmisión de infecciones en los más pequeños.

La polución ambiental y la exposición ocupacional (dióxido de sulfuro, ozono, materia particulada, dióxido de nitrógeno, monóxido de carbono) originada en la industria y en el tráfico vehicular, todo debe ser considerado una influencia causal, tanto en el desarrollo como en el empeoramiento de las enfermedades alérgicas y el asma.

El conocimiento de la genética de las enfermedades alérgicas abre distintas perspectivas terapéuticas (terapia génica).

Por otra parte, en la prevención secundaria, que es la prevención del desarrollo de una enfermedad alérgica después de la sensibilización, parecen tener lugar:

- El control ambiental (evitar la exposición a alérgenos interiores).
- La inmunoterapia con alérgenos (disminuiría el riesgo de nuevas sensibilizaciones en niños monosensibilizados y disminuiría el riesgo de asma en niños con rinitis alérgica).
- La farmacoterapia (la utilización de antihistamínicos como la cetirizina en niños con dermatitis atópica disminuiría el riesgo de asma).

Bibliografía

1. Pearce N, Weiland SK, Keil U, Langridge P, Anderson HR, Strachan D, Barman A, Young L, Gluyas P, Ruffin D, Crane J, Beasley R. Self-reported prevalence of asthma symptoms in children in Australia, England, Germany and New Zealand: an international comparison using the ISAAC protocol. *Eur Resp J* 1993;6:1455-1461.
2. Asher MI, Keil U, Anderson HR, Beasley R, Crane J, Martínez F, Mitchell EA, Pearce N, Sibbald B, Stewart AW, Strachan D, Weiland SK, Williams HC. International study of asthma and allergies in childhood (ISAAC): rationale and methods. *Eur Respir J* 1995; 8:483-491.
3. Beasley R, Keil U, von Mutius E, Pearce N. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. Worldwide variations in the prevalence of asthma symptoms: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Eur Resp J* 1998;12:315-335.
4. Strachan D, Sibbald B, Weiland SK, et al. Worldwide variations in prevalence of symptoms of allergic rhinoconjunctivitis in children: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Pediatr Allergy Immunol* 1997;8:161-176.
5. Beasley R. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis and atopic eczema: ISAAC. *Lancet* 1998;351:1225-1232.
6. Arshad SH. Primary prevention of asthma and allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:3-14.
7. Bjorksten B, Hatterig G, Kjellman NIM. Influence of Environment on the Development of Allergies in children. In: *Progress in Allergy and Clinical Immunology*. Hogrefe and Huber Publishers 1989;255-258.
8. Wahn U, von Mutius E. Childhood risk factors for atopy and the importance of early intervention. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:567-574.
9. Kulig M, Bergmann R, Klettke U, Wahn V, Tacke U, Wahn U. Natural course of sensitization to food and inhalant allergens during the first 6 years of life. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:1173-1179.
10. Holgate ST. Genetic and environmental interaction in allergy and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104: 1119-1127.
11. von Mutius E. The environmental predictors of allergic disease. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:9-19.
12. Bjorksten B. The intrauterine and postnatal environments. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:1119-1127.
13. Fiocchi A, Martelli A, et al. Primary dietary prevention of food allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;91:3-13.
14. Devereux G, Seaton A. Diet as a risk factor for atopy and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:1109-1117.
15. Novak N, Leung DYM. Diet and allergy: You are what you eat? *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:1235-1237.
16. Helin RM. Diet and the development of atopic disease. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004;4:125-129.
17. Bottcher MF, Jenmalm MC. Breastfeeding and the development of atopic disease during childhood. *Clin Exp Allergy* 2002;32:159-161.
18. Friedman NJ, Zeiger RS. The role of breast feeding in the development of allergies and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:1238-1248.
19. Vanella LM, Boudet RV. ¿La lactancia materna protege contra la enfermedad alérgica? *Alerg Immunol Clin* 2003;20:6-12.
20. Boyle RJ, Tang MLK. The role of probiotics in the Management of Allergic Disease. *Clin Exp Allergy* 2006;36: 568-576.
21. Vanderhoof JA, Young RJ. Current and potential uses of probiotics. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004;93: 533-537.
22. Abrahamson TR, Jokolsson T, et al. Probiotics in prevention of IgE associated eczema. *J Allergy Clin Immunology* 2007;119:1174-1180.
23. Fiocchi A, Assa'ad A, Bahna S. Food allergy and the introduction of solid foods to infants: a consensus document. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;97:10-21.
24. Eggleston PA. Improving indoor environments: Reducing allergen exposures. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116:121-126.
25. Tovey E, Marks G. Methods and effectiveness of environmental control. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103: 179-191.
26. Ad Hoc Working Group on Environmental Allergens and Asthma. Environmental allergen avoidance in allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103: 203-205.
27. Johansson SGO, Haahtela T. World Allergy Organization Guidelines for Prevention of Allergy and Allergic Asthma. *Allergy Clin Immunol Int* 2004;16:176-185.
28. Glovsky MM, Ghekiere L, Rejzek E. Effect of maternal immunotherapy on immediate skin test reactivity, specific rye IgG and IgE antibody and total IgE of the children. *Ann Allergy* 1991;67:21-24.
29. Pajno GB, Barberio G, De Luca F, Morabito L, Parmiani S. Prevention of new sensitizations in asthmatic children monosensitized to house dust mite by specific immunotherapy. A six year-old follow-up study. *Clin Exp Allergy* 2001;31:1392-1397.
30. Des Roches A, Paradis L, Menardo JL, Bouges S, Daures JP, Bousquet J. Immunotherapy with a standardized Dermatophagoides pteronyssinus extract. VI. Specific immunotherapy prevents the onset of new sensitizations in children. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:450-453.
31. Moller C, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Host A, Jacobsen L, et al. Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PAT-study).
32. Iikura Y, Naspitz CK, Mikawa H, Talaricoficho S, Baba M, Sole D, et al. Prevention of asthma by ketotifen in infants with atopic dermatitis. *Ann Allergy* 1992;68:233-236.

33. Bustos GJ, Bustos D, Bustos GJ, Romero O. Prevention of asthma with ketotifen in preasthmatic children: a three-year follow-up study. *Clin Exp Allergy* 1995;25:568-573.
34. Liu AH. Allergic factors associated with the development of asthma and the influence of cetirizine in a double-blind, randomized, placebo-controlled trial: first results of ETAC. *Early Treatment of the Atopic Child. Pediatr Allergy Immunol* 1998;9:116-124.
35. Warner JO, ETAC Study Group. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of cetirizine in preventing the onset of asthma in children with atopic dermatitis: 18 months' treatment and 18 months' posttreatment follow-up. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:929-937.
36. Diepgen TL. Early Treatment of the Atopic Child Study Group. Long-term treatment with cetirizine of infants with atopic dermatitis: a multi-country, double-blind, randomized, placebo-controlled trial (the ETAC trial) over 18 months. *Pediatr Allergy* 2002;13:278-286.
37. Simons FE. Prospective, long-term safety evaluation of the H1-receptor antagonist cetirizine in very young children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:433-440.
38. Cook DG, Stachan DP. Health effects of passive smoking. 10. Summary of effects of parental smoking on the respiratory health of children and implications for research. *Thorax* 1999;54:357-366.
39. Irvine L, Crombie IK, Clark RA, Slane PW, Feyerabend C, Goodman KE, et al. Advising parents of asthmatic children on passive smoking: randomized controlled trial. *BMJ* 1999;318:1456-1459.
40. Koenig JO. Air pollution and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:717-722.
41. Cullinan P, Tarlo S, Nemery B. The prevention of occupational asthma. *Eur Resp J* 2003;22:853-860.
42. Eiguchi K. Implicancia terapéutica de los fenotipos en alergia e inmunología. *Actualidades en Alergia, Asma e Inmunol* 2007; IX:249-256.
43. Warner JO. Can we prevent allergies and Asthma? *Allergy Clin Immunol Int* 2004;16:186-191.
44. Rhodes HL, Sporik R, et al. Early life risk factors for adult asthma. A birth cohort study of subjects at risk. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:720-726.
45. Kjellman NIM. Prediction and prevention of atopic allergy. *Allergy* 1998;53:67-71.
46. Bjorksten B, Kjellman NIM, Zeiger RS. Development and Prevention of Allergic Disease in Children. In Middleton E. *Allergy. Principles and Practice*. 5th. ed. 1998, 816-837.
47. Church MK, Warner JO. Preventing the evolution of the allergic march towards asthma: have we found the answer? *Clin Exp Allergy Reviews* 2006;6:10-14.
48. Illi S, von Mutius E, et al. The pattern of atopic sensitization is associated with the development of asthma in childhood. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:709-714.
49. Holt P, Upham J, Sly PD. Contemporaneous maturation of immunologic and respiratory functions during early childhood: Implications for development of asthma prevention strategies. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116:16-24.
50. Kohan MJ. Prevención en asma y alergia. *Enfoques* 2001;año II:9-12.
51. Jones CA, Holloway JA, Warner JO. Does atopic disease start in fetal life? *Allergy* 2000;55:2-10.
52. Muñoz EE. Diagnóstico precoz en alergia y asma. *Enfoques* 2001;año II:5-8.
53. Bjorksten B, Sepp E, et al. Allergy development and the intestinal microflora during the first year of life. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:516-520.
54. Tovey ER, Kemp AS. Allergens and allergy prevention: Where to next? *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:119-121.
55. Van Schayck OCP, Maas T, et al. Is there any role for allergen avoidance in the primary prevention of childhood asthma? *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:1323-1328.
56. Bacigaluppi JE, Bacigaluppi JF. ¿La alergia y el asma se curan? Buenos Aires. Editorial Akadia. 2005.