

# Revisión

## Predicción y prevención del riesgo alérgico en el período neonatal

Dra. Juana M. Román\*

### Predicción y prevención del riesgo alérgico en el período neonatal

El aparente incremento de incidencia de las enfermedades alérgicas en las comunidades industrializadas durante estos últimos años han focalizado la atención hacia métodos dirigidos a la predicción y prevención de las mismas, antes que se produzca la sensibilización o que los síntomas alérgicos se manifiesten, y así una nueva dimensión se añade al diagnóstico y manejo de la enfermedad atópica: la identificación de una población de «alto riesgo alérgico» y la posible prevención de aparición de la enfermedad alérgica.

Las diversas manifestaciones clínicas de la alergia, cutánea, broncopulmonar, digestiva... son una causa mayor de morbilidad, alcanzando del 20 al 25 % de la población, lo que supone uno de los más frecuentes y costosos problemas de salud pública.

Es generalmente aceptado que la alergia tiene una etiología multifactorial, y que la sensibilización atópica es consecuencia del contacto entre un sujeto genéticamente predispuesto y un alérgeno.

La alergia debuta a menudo en los primeros estadios de la vida, ya que el lactante presenta una función inmunitaria y diges-

tiva particularmente propicia al desarrollo de la misma.

Durante los primeros días de vida, el sistema inmunitario secretorio (IgA secretora) así como la fagocitosis presentan una actividad disminuida en razón de la inmadurez del feto. Esta deficiencia relativa podría explicar, en parte, el aumento de penetración de los antígenos en las mucosas y la susceptibilidad del recién nacido a ciertas infecciones. Para Taylor y Soothill el déficit transitorio del sistema inmunitario secretor del R.N. sería el origen de la alergia.

En relación al tracto digestivo, en condiciones normales las proteínas intactas no se absorben a través del epitelio. Sin embargo, esta absorción es importante en el RN. En él, la absorción de macro-moléculas a través del epitelio intestinal se hace por picnocirosis y así las proteínas alimentarias pasan directamente a la circulación sanguínea y son capaces de desencadenar la síntesis de anticuerpos dirigidos contra los alimentos. La importancia de este mecanismo en lo que se refiere al desarrollo de la alergia a la leche de vaca es todavía hipotético, pero la detección de complejos inmunes circulantes en los niños alimentados con leche de vaca (Delire) parece tener una significación cierta.

### Predicción del riesgo alérgico

Se refiere a la identificación de una población con riesgo de desarrollar enfermedad alérgica. Para ello se han utilizado diferentes parámetros con supuesto valor predictivo (Tabla I).

De todos ellos, el aumento de la inmunoglobulina E en sangre de cordón y la presencia de antecedentes familiares, son los que en la actualidad tienen un valor predictivo más fiable. La presencia de ambos es lo que hoy define el concepto de «recién nacido de riesgo alérgico».

Desde que Johansson e Ishizaka describieran la actividad reagínica de la IgE, diversos autores han relacionado su aumento con la enfermedad atópica.

---

Jefe del Servicio de Pediatría del Hospital Son Dureta

**TABLA I**

- \*Factores genéticos:
  - Presencia de antecedentes familiares
  - Marcadores HLA
- \*Condiciones del embarazo:
  - Administración de fármacos (progesterona)
  - Alimentación de la embarazada
  - Marcadores del líquido amniótico
- \*Marcadores en sangre de cordón:
  - Inmunoglobulina E
  - Eosinófilos
  - Subpoblaciones linfocitarias
  - Fenotipos  $\alpha 1$ -antitripsina
  - Grupo ABO
  - IgE anti-lactoglobulina
- \*Condiciones del neonato
  - Mes de nacimiento
  - Exposición a alérgenos
  - Áreas polucionadas
  - Alimentación

La regulación de la síntesis de las IgE está bajo la dependencia de importantes interacciones celulares y en particular de subpoblaciones linfocitarias T y B. La síntesis de IgE necesita al menos dos clases de linfocitos T: linfocitos T helper la facilitan y linfocitos T supresores la inhiben. Antes del nacimiento, la síntesis de IgE en débil cantidad debuta muy pronto en el curso de la vida fetal. Estas IgE no atraviesan la barrera feto-placentaria, o sea que la IgE de sangre de cordón es exclusivamente fetal.

En el feto humano, linfocitos portadores de IgE aparecen muy precozmente, es decir a partir de la 11ª semana de la vida intrauterina según Miller. Sin embargo, el feto produce sobre todo IgM, pues esta inmunoglobulina es poco sensible a la actividad inmunosupresora que es preponderante en él. Al contrario, las IgE más inhibidas por las actividades supresoras del feto son poco o nada sintetizadas. A pesar de esto, puede existir IgE en el feto, y varios ejemplos de sensibilización en útero han sido descritos (Levin, Kaufman, Kuroime y Michel).

La sensibilización específica puede ocurrir antes del nacimiento, pero es raro, probablemente debido a la alta actividad supresora durante el embarazo.

En RN sanos, la IgE en sangre de cordón

se encuentra a concentraciones muy bajas, incluso en la mayor parte de los casos por debajo del límite de detección de las técnicas de laboratorio habitualmente utilizadas para su determinación (Tabla II).

**TABLA II**  
**IgE EN SANGRE DE CORDÓN**

País	Método	M	+2DS
USA	Doble anticuerpo	1,35	19,1
Suecia	PRIST	0,22	1,28
U.S.A. (negros)	PRIST	1,48	—
Japón	PRIST	0,80	4,98
Francia	PRIST	0,32	1,40
España	PRIST	0,14	0,53

La síntesis de las IgE pueden ser moduladas por numerosos factores.

## 1. Factores genéticos

Ha sido reconocido desde siglos que el asma «viene de familia».

La heredabilidad de las enfermedades alérgicas ha sido confirmada por diversos estudios genéticos<sup>1, 2</sup>, no estando aún demostrado el sistema de transmisión hereditaria de la producción de IgE, aunque se sabe que es poligénico<sup>2</sup>.

La expresión de la enfermedad es determinada por diversos factores genéticos, aunque además diferentes factores predisponentes parcialmente sometidos a influencias genéticas, han sido identificados<sup>3</sup>. Los factores genéticos son más importantes en el determinismo de la alergia en las primeras etapas de la vida, considerándose los ambientales más prevalentes en el adulto.

La correlación entre HLA y alergia está bien establecida, y el riesgo relativo de alergia en individuos que poseen un fenotipo HLA puede proporcionar en el futuro una información predictiva realmente útil. Otros marcadores genéticos pueden ser usados: grupos sanguíneos y predisposición atópica, fenotipo alfa-1 antitripsina y alergia... pero estas observaciones habrán de ser confirmadas por otros autores.

Parece evidente que el control genético se hace «por separado», tanto para la IgE total, como para la IgE específica y para la hiperreactividad bronquial (Hamburger y Orge, 1976; Marsh 1980; Sibbald, 1980). Por otra parte, es conocido que la hiperproducción de IgE está en relación con defectos de los linfocitos T-supresores (en su gran mayoría hereditarios, pero también en ocasiones adquiridos), de los que resultan los llamados «altos productores de IgE» (Buckley, 1980).

Los valores más altos de IgE en sangre de cordón se encuentran en RN de familias con historia atópica (Tabla III).

**TABLA III  
RIESGO DE DESARROLLO DE ATOPIA  
BASADO SOBRE LA HISTORIA  
FAMILIAR DE ATOPIA**

Historia familiar	riesgo
Ambos padres atópicos	40-60 %
Ambos padres atópicos con la misma manifestación	50-80 %
Un padre atópico	25-35 %
Un hermano atópico	5-15 %
Ningún pariente atópico	

A pesar de los «falsos positivos» y de los «falsos negativos» la historia familiar es un buen orientador de predicción, ya que es de conocimiento general que un hijo de padres atópicos tiene 6 veces más probabilidades de tener enfermedad atópica que los demás<sup>4</sup>.

A continuación, en la Tabla IV se exponen los scores para la historia familiar sugeridos por Kjellman<sup>5</sup>.

**TABLA IV  
PUNTUACIÓN (SCORE) PARA ALERGIA  
FAMILIAR (KJELLMAN, 1984)**

- Padre, madre o hermanos con historia de enfermedad alérgica evidente (E.A.): 2 puntos
- Enfermedad alérgica probable: 1 punto.
- Si la puntuación es de 4 o más, se recomienda el régimen preventivo.
- Si es de 2 o más, se recomienda determinar IgE en sangre de cordón.
- Si la puntuación es inferior a 2, no es necesaria ninguna medida.

## 2. Alimentación y ambiente

La alimentación y el ambiente durante los primeros meses de vida influyen probablemente en el aumento de IgE.

Saarnien y Björkstén (1979) afirman que la alimentación con leche de vaca aceleraría el incremento de la IgE más que la alimentación con leche materna. Otros autores no encuentran efectos protectores de la lactancia materna.

Esta disparidad de resultados podría explicarse por el hecho demostrado de que el paso de pequeñas dosis de antígenos podrían dar mayores aumentos de IgE que la exposición masiva.

Businco y col.<sup>6</sup> observa en 101 RN de padres atópicos alimentados con leche de vaca, que un 90 % de los que tenían IgE elevada en sangre de cordón, desarrollaban enfermedad atópica, niveles mucho más altos que en los alimentados con leche de soja o lactancia materna, con un 33 % y un 37 % respectivamente.

Se han descrito aumentos de la IgE sérica en relación a variaciones estacionales, mes de nacimiento, administración de progesterona en las embarazadas y a la exposición al humo del tabaco.

## 3. Infecciones

Las infecciones pueden actuar como activadoras de células B policlonales en la fase inicial de la enfermedad atópica y así muchas infecciones virales se acompañan de un incremento inicial de la IgE.

Frick<sup>7</sup> encuentra una asociación entre el desarrollo de la enfermedad alérgica y las infecciones víricas por virus sincitial y citomegalovirus.

Se han demostrado anticuerpos IgE específicos frente al VSR de forma transitoria durante la fase aguda de la enfermedad, disminuyendo en la convalecencia.

Incremento de niveles de IgE total se detecta en ciertas infecciones, especialmente cuando las células B son afectadas, como en la mononucleosis<sup>7</sup>.

## 4. Enfermedad atópica

La enfermedad atópica es la causa más frecuente de la elevación de la IgE sérica en niños sanos aumentando ésta por encima de +2DS.

La entidad clínica que más eleva la IgE es el eczema atópico asociado a asma, observándose una disminución de la concentración sérica de la IgE con la mejoría clínica.

Los niveles de IgE sérica pueden ser ocasionalmente bajos en la enfermedad atópica, especialmente si el paciente es genéticamente un «bajo productor de IgE».

### Marcadores de la atopía en la sangre del cordón umbilical

Este marcador (IgE en sangre de cordón), fue introducido por Hamburger y Orgel en 1974-75 y por Kjellman en 1976, el cual demostró que la IgE total tendría valor predictivo, ya que las IgE específicas raramente eran detectadas en la sangre del cordón; se trataría, por lo tanto, de IgE «no específica» al nacimiento.

Después de 1976 el valor predictivo de las IgE fue siendo considerado y Croner y Kjellman<sup>5</sup> en 1982 publican un primer «screening» sobre los valores de la IgE en sangre de cordón con un seguimiento de 18 meses en 1.701 niños: durante ese período, el 8,3 % desarrollaron enfermedad atópica. Considerando la historia familiar y los niveles altos de IgE en cordón, 73 % de los niños de la muestra presentaron enfermedad atópica.

Este último dato sirve para recordar el valor de la historia familiar y se llega a la conclusión de la necesidad de conjugar estos dos parámetros: «cerca de 70 % de los casos de alergia pueden ser identificados al nacimiento por la conjugación de la historia familiar y el valor de la IgE en el cordón por encima de 0,9 KU/l» (Kjellman y Croner, 1984).

Los trabajos de Michael 1980<sup>8</sup>, confirman el interés de este marcador basado en el

valor de la IgE en sangre de cordón y en las respectivas madres, revelando datos interesantes además con respecto a eventuales alteraciones de la IgE en sangre de cordón por agentes externos. Así, en cuanto al tabaquismo de las madres y/o la terapéutica con salbutamol no había influencias en la tasa de IgE en sangre de cordón, si existía una elevación significativa cuando las madres habían hecho tratamiento con progesterona durante el embarazo.

Hansen y col. 1992<sup>9</sup> en una muestra de 2.814 RN demuestran el valor predictivo de la IgE en sangre de cordón en relación a la enfermedad alérgica, en un seguimiento de 18 meses.

En lo que respecta a la justificación para un «screening» general para la detección de atopía a través de la IgE en sangre de cordón, no existen razones para tal procedimiento, pues por una parte no responde a las condiciones exigidas por la OMS (Tabla IV) y por otra, sería preciso probar que la mayoría de las enfermedades atópicas graves pueden ser predichas a través de la IgE en sangre de cordón, lo que en realidad no sucede.

TABLA V  
PRERREQUISITOS PARA LOS «SCREENING»  
(OMS, 1975)

1. Bajo nivel de riesgo y de molestias.
2. Pocos falsos positivos y falsos negativos.
3. Efectividad del tratamiento preventivo precoz.
4. Suficientes facilidades médicas.
5. Razonable relación coste-beneficio.

### Prevención del riesgo alérgico

La expresión fenotípica de alteraciones alérgicas mediadas por IgE parece ser regulada por factores moduladores genotípicos y por factores ambientales. Entre ellos, alimentos, exposición a aeroalérgenos, infecciones virales y eventualmente otros factores como la polución.

No es posible, en el momento actual, modificar los factores genotípicos pero se han

realizado intentos de prevenir el comienzo de los trastornos alérgicos evitando factores ambientales.

Las primeras semanas de vida son extremadamente importantes para la expresión del fenotipo alérgico a causa de que las mucosas y el sistema inmune del RN y lactante puede ser susceptible a una variedad de influencias ambientales que pueden ser evitadas.

Las medidas preventivas deben comenzar al nacimiento o incluso antes del mismo y continuar durante un largo período.

Factores evocados que pueden tener influencia en el marco de la prevención de la alergia, según U. Wahn<sup>10</sup>.

- Período de nacimiento, en particular la estación.
- Régimen de exclusión durante el embarazo.
- Exposición (o no) del lactante a los alérgenos tales como los ácaros, polvo de casa...
- Lactancia materna prolongada por encima de los 6 meses.
- Diversificación tardía de la alimentación.
- Régimen de exclusión de la madre durante la lactancia.
- Presencia de fumador en el medio familiar.
- Ciertas vacunaciones.

Medidas de prevención propuestas en los lactantes a riesgo (predispuestos genéticamente)<sup>6, 4</sup>.

En el curso de los primeros días de vida (en la maternidad):

1. Recomendar la lactancia materna.
2. Durante los primeros días en que tiene lugar la subida de leche, evitar absolutamente la administración de proteínas extrañas.

En el domicilio:

1. Recomendar la prolongación de la lactancia materna al menos 6 meses, o en su lugar hidrolizados de caseína.
2. Evitar, en lo posible, otro aporte alimentario.
3. Diversificar la alimentación solamente a partir del 4.º al 6.º mes.
4. Evitar fumar en el ambiente familiar.

5. Evitar la presencia de animales domésticos.

6. Recomendar en ciertos casos regímenes de exclusión de la madre que lacta (leche, huevos, pescado...).

Medidas difíciles de prevención son difíciles de poner en marcha y deben ser además prolongadas durante largos períodos de tiempo. Es por lo que se deben reservar exclusivamente a los recién nacidos particularmente expuestos a «alto riesgo alérgico».

Es necesario, igualmente, tener en cuenta la carga suplementaria que representa para los padres estos problemas de prevención de la alergia.

Publicaciones en estos últimos años han contemplado el estudiar la influencia de la alimentación en la prevención de la alergia. Los resultados son contradictorios y el análisis es difícil en relación a:

1. Se dispone a la vez de estudios prospectivos y estudios retrospectivos, algunos de los prospectivos llegan a resultados homogéneos. Los estudios retrospectivos son inutilizables, ya que es casi imposible obtener a posteriori informaciones seguras, precisas y detalladas en relación al régimen alimenticio.
2. Numerosos estudios no han sido randomizados, siendo sus resultados influenciados por prejuicios personales y las preferencias o las elecciones subjetivas de las familias.
3. En ciertos estudios, los resultados están falseados por el hecho de que no se ha tenido en cuenta la anamnesis familiar positiva o negativa.

Otras carencias o lagunas limitan las conclusiones:

- Los estudios no son realizados a «doble ciego», de manera que son influenciados por el punto de vista personal del autor.
- El seguimiento de ciertos estudios ha sido asegurado por equipos diferentes utilizando métodos diferentes sobre el plan clínico.
- Estudios han sido realizados en un período muy corto.
- Un número demasiado pequeño de su-

jetos estudiados no permite una interpretación estadísticamente significativa. Así, son necesarios estudios controlados, randomizados, realizados con un número suficiente de sujetos y realizados «a doble ciego» para poder llegar a conclusiones que permitan instaurar con absoluta garantía de resultados un programa para detección de «alto riesgo alérgico» y consecuentemente establecer un plan de prevención.

#### Bibliografía

1. De Week AL. HLA and allergy. Monogr. Allergy 1977; 11: 3.
2. Marsch DG, Meyers DA, Bias W. The epidemiology and genetics of atopic allergy. N. Eng J. Med 1981; 305: 1551.

3. Sibbald B, Horn ME, Brain. Ea Genetic factors in childhood asthma. Thorax 35, 671-674, 1980.
4. Kjellman N-IM. Prediction and prevention of atopic allergy. Allergy 1982; 37: 463-73.
5. Kjellman N-IM, Croner S. Cord blood IgE determination for allergy prediction. A follow-up to seven years of age in 1165 children. Ann. Allergy 1984; 53: 167-71.
6. Businco, L. et al. Predictive value of cord blood IgE levels in «at risk» newborn babies and influence of tipe of feeding. Cli. Allergy 1983; 13: 503-8.
7. Frik O. Viral infections as triggers of allergy. In Steffen C, Ludwig H (ed. Clinical Immunology and Allergology pp. 283-292. Biomedical Press 81).
8. Michel FB, Bousquets J et al. Comparison of cord blood IgE concentrations and maternal allergy for the prediction of atopic diseases in infancy. J. Allergy Clin Inm 1980; 65: 422-30.
9. Hansen LG et al. Cord blood IgE. Allergy 1992; 47; 391-396.