

Relación entre Asma, Atopía, IgE e Hiperreactividad bronquial

Atopía es la hiperreactividad dérmica al "prick" cutáneo frente a antígenos comunes e inocuos de diverso origen. Está vinculada a la predisposición genética a producir excesiva cantidad de IgE en respuesta a los mismos antígenos. La atopía puede carecer de expresión clínica pero se asocia frecuentemente con un grupo heterogéneo de trastornos como eczema, rinitis y asma. El asma se define como un cuadro clínico caracterizado por rápidas e importantes variaciones en la resistencia de las vías aéreas (provocadas por estímulos muy diversos) reversibles, total o parcialmente, espontáneamente o por la terapéutica. Los síntomas: tos, silbidos, disnea se gradúan de acuerdo a la intensidad de la inflamación y obstrucción bronquial. Hiperreactividad bronquial (Hpr) es la broncoconstricción secundaria a contracción muscular e hipersecreción bronquiales provocada por la exposición a innumerables estímulos: aire frío, humos, olores, inhalantes ambientales comunes e inocuos o sustancias producidas en diversas industrias a las cuales el sujeto puede haberse sensibilizado. Por consenso la Hpr no específica se considera presente cuando el FEV1 cae no menos de 20% luego de inhalación acumulativa de hasta 3.9 μ mol o una concentración de 8 mg/ml de histamina o metacolina; últimamente sin embargo, se ha propuesto¹ doblar la dosis (7.9 μ mol) lo que aumentaría la sensibilidad de la prueba. Se utilizan hoy también soluciones hipertónicas de Cl Na así como ejercicio y respiración de aire frío. La Hpr acompaña habitualmente al asma, pero no es suficientemente sensible ni específica de éste y varía en relación aproximada pero no estrecha con su severidad. Con fines epidemiológicos y para corroborar el uso de cuestionarios de síntomas, se ha propuesto restringir la definición de asma llamándolo Hpr bronquial sintomática² dado que esta coexistencia señalaría a un asma más severo y evolutivo comparativamente a aquellos con silbido torácico pero sin Hpr.

Dependiendo de la edad, entre 20% y 50% de la población es atópica, pero la prevalencia del asma es de algo más del 10% y 46% de éstos no fueron atópicos en una población de 2657 sujetos caucásicos no mejicanos estudiada en Arizona por Burrows³. La incidencia de asma y rinitis fue proporcional a la intensidad de la atopía medida por el tamaño de la pápula cutánea en 2587 sujetos estudiados por Burrows⁴. La atopía es muy frecuente en los niños donde puede llegar a 50% en población no seleccionada¹. Si bien la IgE está elevada en 65-90% de los atópicos sólo 25-30% tienen Hpr (Tabla 1). La prevalencia de la Hpr es variable: 18% según Salome⁵ en 2363 niños y 42% según Kolnaar⁶ en 581 jóvenes de 10 a 23 años en la mayoría de los cuales (70%) era asintomática. Entre 6.7%⁵ y 29.4%⁶ de esta población mostraban Hpr asintomática. La sensibilidad diagnóstica de la Hpr depende de la definición de asma elegida pero oscila entre 29-61% y la especificidad varía entre 58-90%⁷.

La elevación de la IgE puede encontrarse sin atopía o parasitación con helmintos. Influencias genéticas y la inflamación pueden explicar esta circunstancia. La infiltración pulmonar de células inflamatorias activadas característica del asma provoca la liberación de citocinas Il-4, Il-13 capaces de estimular al linfocito Th2 que en contacto físico con el linfocito B y presencia de CD40 origina el cambio de secreción de IgM a IgE policlonal o específica cuando un antígeno está presente. Es probable entonces que la mayor correlación descrita entre asma e IgE total que entre asma y atopía³ sea consecuencia de la inflamación bronquial con liberación de mediadores capaces de elevar el nivel de IgE. Se explicaría también la ausencia de asma en niños neozelandeses de 11 años con IgE sérica menor de 32 UI/ml mientras que de un grupo de 56 con IgE mayor de 1 000 UI/ml, 36% tenían asma y 28% Hpr⁸. La IgE fue elevada en 53% de los asmáticos estudiados por Burrows³ en los cuales se observó que entre los

TABLA 1.- Prevalencia de atopía, IgE elevada, Hpr y asma en la población general. Incidencia cruzada de cada trastorno

Atopía, IgE, hiperreactividad bronquial, asma						
	Prevalencia %	Atopía %	> IgE %	Rinitis %	Hpr Br %	Asma %
Atopía	20-50	-	65-90	70-80	25-30	15
> IgE	24		-			30
Hpr Br	11-42	30-50			-	42-81
Asma	10	60	53	60-78	50-90	-

5-34 años tanto la incidencia de atopía (78.7%) como de IgE anormal (73%) era muy superior a la hallada en los mayores de 55 años: 39.6% para la atopía y 33.7% para la IgE elevada.

Se estima en 40% la influencia genética que cuando hay interacción ambiental se expresa en asma. La transmisión genética de atopía limitada a la madre descrita por Cookson⁹ no ha sido confirmada por Amelung¹⁰. Uno o más genes del cromosoma 5q11-q13 codifican la producción de IgE¹¹, así como esta región parece contener el gen capaz de inducir atopía. La misma región puede codificar proteínas como la cadena β del receptor de alta afinidad para IgE de la membrana de la célula cebada. Aceptando la asociación de IgE con atopía este gen sería el responsable de ésta. Sin embargo, en el primer estudio de población general¹² se halló asociación entre el gen de la cadena β , Hpr y asma sin evidencia de atopía. Parece entonces que la Hpr aislada podría explicar el asma criptogenético mientras el gen atópico explicaría el asma asociado a rinitis o eczema. Recientemente Hpr, atopía y asma se han vinculado a genes dentro del grupo de las citocinas (5q31-33) del cromosoma humano¹³. Más bien que el predominio de un gen aislado o aun de un único grupo de genes es más probable la interacción de múltiples series con contribuciones parciales.

En conclusión, la atopía es mucho más frecuente que el asma en la población general. Es frecuente también la Hpr asintomática y no parece que esto sea un antecedente de asma. La sensibilización a antígenos ambientales comunes, frecuente en la infancia, provoca producción de IgE e Hpr. El gen de Hpr puede heredarse separada o conjuntamente con el de atopía; en este último caso aumenta la expresión clínica de asma.

La Hpr no atópica puede ser causada por infecciones virales o bacterianas del tracto respiratorio superior o inferior^{14, 15} polución ambiental, exposición a ozono y agentes químicos laborales. Se observa también Hpr en la bronquitis crónica del fumador, la muco-viscidosis, y la hipertensión veno-capilar de la insuficiencia ventricular izquierda.

Las preguntas que habitualmente se formulan con respecto a la Hpr son 1) ¿cuál es su prevalencia en la población general?, 2) ¿cuál es su sensibilidad y especificidad para la detección del asma?, 3) ¿en qué proporción es asintomática?, 4) ¿cuál es la relación entre Hpr asintomática (HprA) y el desarrollo futuro de asma, o sea cuan frecuentemente la HprA es un antecedente de asma.

La prevalencia de Hpr es muy variable: entre 11%¹ y 42%⁶ y está en relación inversa a la edad de la población; entre 30 y 50% de los sujetos con Hpr son atópicos y entre 42 y 81% son asmáticos.

Diversos estudios desarrollados preferentemente en niños han evaluado la sensibilidad y especificidad de la broncoprovocación inespecífica con diferentes métodos. Se han reunido datos correspondientes a 9064 niños entre 8 y 15 años de edad con asma según cuestionario y expuestos a inhalación de histamina⁵, cloruro de sodio hipertónico¹⁶, agua destilada¹⁷, aire frío¹⁸ o ejercicio¹⁶. La sensibilidad fue máxima para histamina: 53% y mínima para el aire frío: 31%, mientras que la especificidad fue máxima

para solución hipertónica y agua destilada: 92%, y mínima para ejercicio y aire frío: 88%. Es imaginable la sorpresa que estos resultados pueden causar dado la invariable afirmación de que el diagnóstico de asma requiere la presencia de Hpr estimada sea por la broncoprovocación o la respuesta broncodilatadora cuando la obstrucción es demasiado severa. Esto no siempre es así, dado que en algunos casos la exacerbación se produce en ausencia de Hpr demostrable^{19,20}. En epidemiología sin embargo, la situación es diferente, el diagnóstico de asma es por cuestionario y el sujeto está habitualmente en remisión. Aun así el diagnóstico del asma en remisión es la indicación más precisa de medida de la Hpr y en ese aspecto la escasa sensibilidad hallada disminuye las expectativas tradicionalmente colocadas sobre esta prueba. Muy recientemente Janssen⁷ en base a estudios diferentes de los previamente citados estima la sensibilidad entre 29 y 61%, la especificidad entre 58 y 90% y la exactitud, es decir la adición de Hpr sintomática más ausencia de síntomas e Hpr: 56 a 85%. Es por otra parte bien conocido que la Hpr varía con la exposición en el asma atópico y que puede desaparecer en sujetos rígidamente controlados para evitarla durante tiempo prolongado. Es muy importante evaluar el criterio usado para definir el asma según cuestionario. Así, empleando aire frío en niños¹⁸ como método diagnóstico de asma exigiendo diagnóstico médico previo, la sensibilidad fue: 30.7%, especificidad: 88.2%, predictividad positiva 18% y negativa 93.6% y exactitud: 83.8%. Si en el mismo grupo estudiado¹⁸ se usaba este método para diagnosticar simplemente síntomas de asma contados por el paciente y su familia, la sensibilidad fue 18.4, la especificidad: 89.4, la predictividad positiva: 47.6%, negativa: 67.7% y la exactitud: 65%.

Por otra parte, entre 6.7%⁵ y 29.4%⁶ de los hiperreactivos son asintomáticos. En el estudio de Kolnaar⁶ sobre 551 sujetos entre 10 y 23 años 42% tenían Hpr de los que 70% eran asintomáticos (29.4%). La similitud entre las características de los normales y aquellos con HprA sugieren a los autores que la HprA es una entidad completamente independiente del asma y por lo tanto, no apoya la hipótesis de que es un antecedente de asma sugerida por Hopp²¹. Parece que la Hpr es sólo un rasgo genético y el desarrollo de asma requiere el agregado de un factor ambiental.

En conclusión, las relaciones entre Hpr y asma no son tan claras como se presumía y hay un amplio campo para su mejor definición.

Aquiles J. Roncoroni

Instituto de Investigaciones Médicas Alfredo Lanari,
Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires

1. Woolcock AJ, Peat JK, Salome CM, Yan K, Anderson SD, Schoeffel Re, et al. Prevalence of bronchial hyperresponsiveness and asthma in a rural adult population. *Thorax* 1987; 42: 361-8.
2. Toelle BG, Peat JK, Salome CM, Mellis CM, Woolcock AJ. Toward a definition of asthma for epidemiology. *Am Rev Resp Dis* 1992; 114: 633-7.
3. Burrows B, Martínez FD, Halonen M, Barbee RA, Cline MG. Association of asthma with serum IgE levels and skin-test reactivity to allergens. *N Engl J Med* 1989; 320: 271-7.
4. Barbee RA, Lebowitz MD, Thompson HG, Burrows B. Immediate skin test reactivity in a general population sample. *Ann Int Med* 1976; 84: 129-33.
5. Salome CM, Peat WJ, Britton J, Woolcock AJ. Bronchial hyperresponsiveness in two populations of Australian schoolchildren. I. Relation to respiratory symptoms and diagnosed asthma. *Clin All* 1987; 17: 271-81.
6. Kolnaar BGM, Folgering H, van den Hogen HJM, van Weel C. Asymptomatic bronchial hyperresponsiveness in adolescents and young adults. *Eur Resp J* 1997; 10: 44-50.
7. Jansen DF, Timens W, Kraan J, Rijken B, Postma DS. (A) Symptomatic bronchial hyper-responsiveness and asthma. *Respiratory Med* 1997; 91: 121-34.
8. Sears MR, Burrows B, Flannery G, Herbison C, Hewitt CJ, Holdaway MD. Relation between airway responsiveness and serum IgE in children with asthma and in apparently normal children. *N Engl J Med* 1991; 325: 1067-71.
9. Cookson WO, Young RP, Sandford JJ, Moffatt MF, Shirakawa T, Sharp PA, et al. Maternal inheritance of atopic IgE responsiveness on chromosome 11q. *Lancet* 1992; 340: 381-4.
10. Amelung PJ, Panhuysen CIM, Postma DS, Levitt RC, Koster GH, Francomano AF, et al. Atopy and bronchial hyperresponsiveness; exclusion of linkage to markers in chromosomes 11q and 6q. *Clin Exp Allergy* 1992; 22: 1077-84.

11. Postma DS, Bleecker ER, Amelung PJ, Holroyd KJ, Xu J, Panhuysen CIM, et al. Genetic susceptibility to asthma: bronchial hyperresponsiveness coinherited with a major gene for atopy. *N Engl J Med* 1995; 333: 894-900.
12. Van Herwerden L, Harrap SB, Wong ZYH, Abramson MJ, Kutin JJ, Forbes AB, et al. Linkage of high affinity IgE receptor gene with bronchial hyperreactivity even in absence of atopy. *Lancet* 1995; 346: 1262-5.
13. Rosenvasser LJ. Genetics of atopy and asthma. *Chest* 1997; 111: 74S-77S.
14. Hall WJ, Hall CB, Speers DM. Respiratory syncytial virus infection in adults: clinical virologic and serial pulmonary function studies. *Ann Int Med* 1978; 88: 203-5.
15. Lemanske RF, Dick EC Jr, Swenson CA. Rhinovirus upper respiratory infection increases airway hyperreactivity and late asthmatic responses. *J Clin Invest* 1989; 83: 1-10.
16. Riedler J, Reade T, Dalton M, Holst D, Robertson C. Hypertonic saline challenge in an epidemiological survey of asthma in children. *Am J Resp Crit Care Med* 1994; 150: 1632-9.
17. Frisher T, Studnika M, Neuman N, Gotz M. Determinants of airway response to challenge with distilled water in a population sample of children aged 7 to 10 years old. *Chest* 1992; 102: 764-70.
18. Nicolai T, Mutius EV, Reitmeir P, Wjst M. Reactivity to cold-air hyperventilation in normal and in asthmatic children in a survey of 5, 697 schoolchildren in southern Bavaria. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 565-72.
19. Stanescu DC, Frans A. Bronchial asthma without increased bronchial reactivity. *Eur J Resp Dis* 1982; 63: 5-12.
20. Lynn KJ, Gregg I, Mullee MA, Holgate SE. Nonspecific bronchial reactivity and its relationship to the clinical expression of asthma. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 350-7.
21. Hopp RJ, Townley RG, Riven RE, Bewtra AK, Nair NM. The presence of airway reactivity before the development of asthma. *Am Rev Resp Dis* 1990; 141: 2-8.

Enfermer le temps qui passe dans un écrit qui demeure a toujours été une prétension de l'homme et une nécessité du scientifique. Car les connaissances évoluent et les fixer dans l'instant est une douce utopie. Un regard jeté sur le passé récent permet toujours de baliser le chemin parcouru et d'esquisser les orientations pour le futur, au risque d'être désavoué dans les années a venir.

Aprisionar el tiempo que pasa en un texto que perdurará ha sido siempre una pretensión del hombre y una necesidad del investigador. Pero los conocimientos evolucionan y fijarlos en el tiempo es una dulce utopía. Una mirada sobre el pasado reciente permite señalar el camino recorrido y trazar una orientación para el futuro con el riesgo de verse desautorizado en los años venideros.

Philippe Jeanteur, Paul Cappelaere

Bulletin du Cancer 1998; 85: 7