

Hipersensibilidad vs tolerancia*

Dra. Doris Perdomo de Ponce

Miembro Correspondiente

RESUMEN

La rinitis alérgica, el asma y la dermatitis atópica se han investigado ampliamente, por el contrario la respuesta inmune en los individuos no alérgicos ha sido de estudio limitado. El centro de las investigaciones mundiales en relación a la etiología alérgica se ha dirigido principalmente al paradigma Th1/Th2, a partir del linfocito CD4⁺. Con el fin de discriminar los mecanismos involucrados entre respondedores alérgicos y los no respondedores se evalúan 521 pacientes procedentes del valle de Caracas, los cuales asisten a la consulta de inmunología clínica de una institución privada. Se realiza una evaluación inmunodiagnóstica integral in vivo e in vitro, y un análisis estadístico por pasos, primero univariado y luego multivariado, aplicando a las variables técnicas de correlación, regresión múltiple y análisis discriminante.

Los resultados permiten estructurar un programa modelo multivariable por entidad clínica, y una nueva clasificación de las enfermedades atópicas para nuestro medio tropical. El análisis estadístico, permite discriminar los que desarrollan hipersensibilidad clínica, de los hiporespondedores por deficiencia o por un mecanismo protector.

Los modelos prometen servir en forma pionera de guía en la aplicación asistencial de criterios validados a ser utilizados por profesionales del país en el campo de la inmunología clínica, donde el volumen de casos por pacientes alérgicos, sobrepasa la capacidad de atención médica actual, además de brindar una esperanza para un tratamiento más específico en cada uno de los subgrupos alérgicos y no alérgicos.

SUMMARY

Allergic rhinitis, asthma, and atopic dermatitis has been wide investigated, however the immune responses in nonallergic individuals remain largely unstudied. The world research point related to allergic etiology has provided by the general paradigm of Th1/Th2, from principally CD4⁺ T functions. 521 patients from Caracas valley has been studied to discriminate allergic responders from nonresponders. An immunoclinical in vivo and in vitro study was done on each individual. Univariate and multivariate tests were performed.

The results allow to prepare a multivariable model program for each clinical situation, and adequate a new tropical disease classification of allergic and non allergic atopic diseases. The statistical analysis allows to discriminate between the population which develop clinical sensitivity, or immunological unresponsiveness.

Models promises at the first time to be applied for venezuelan clinical immunologist, where a high volume of allergic patients cover their capacity, giving a hope for a specific treatment on each group.

INTRODUCCIÓN

La exposición hacia antígenos ambientales y alimentarios, puede inducir al desarrollo en algunos individuos, de sensibilización alérgica o ausencia de respuesta en otros.

La historia verdadera del mecanismo de protección a través del sistema inmunológico está escrita en nuestros genes. Desde hace varios millones de años, se preparó esta información antes de que nuestros ancestros (*Homo sapiens*) comenzaran su migración a través del continente africano hacia otros continentes. Las modificaciones genéticas y

*Trabajo de incorporación presentado en la sesión de la Academia Nacional de Medicina el día 11 de diciembre de 2003.

su evolución, tomaron lugar como una adaptación a la presión ejercida por microorganismos presentes en el medio ambiente y al impacto del tipo de alimentación, los cuales influyeron por las distintas formas de vida tales como la caza, la pesca y la vida del campo en agricultores y ganaderos. De esta forma, con el tiempo el sistema inmune ha desarrollado dos vías de defensa en el ser humano: por exclusión inmunológica relacionada a la entrada de antígenos dañinos y colonización por agentes infecciosos patógenos y otra vía es a través de la hiporrespuesta hacia antígenos inocuos, que llegan a estar en contacto con zonas muy extensas a nivel de la superficie de las mucosas aéreas o gastrointestinal. Este último mecanismo, es el que se conoce con el nombre de “tolerancia inmunológica” (1).

Hoy día, las investigaciones se han orientado principalmente hacia la identificación de mecanismos que controlan la inducción o el mantenimiento de las respuestas en individuos con sensibilidad alérgica, y a la aparición de manifestaciones clínicas en pacientes sensibilizados. La demostración de que la base genética del ser humano y su exposición posterior hacia antígenos pueden ser procesados y presentados posteriormente hacia las diferentes líneas celulares a través de las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH), va a determinar el tipo de respuesta en el ser humano, por hipersensibilidad (enfermedad) o por ausencia de la misma (tolerancia). Estos hallazgos, han estimulado a nivel mundial la focalización de líneas de investigación en relación con la complejidad de estos genes y más recientemente hacia la célula presentadora de antígenos (CPA). El linfocito T CD4⁺, interacciona como un punto clave en la activación inmunológica y en la respuesta clínica.

Aunque los alérgenos ambientales y alimentarios están ampliamente distribuidos a nivel mundial, se ha evidenciado que un número menor o igual a un tercio de la población, desarrolla enfermedad alérgica por el mecanismo de hipersensibilidad. En Venezuela, trabajos recientes expresan que el asma, la rinitis y la dermatitis atópica comprometen en su totalidad a casi dos tercios de la población de riesgo (2,3).

Este trabajo, presenta los posibles mecanismos alérgicos involucrados en ambas situaciones de respuesta o hiporrespuesta, a través de estímulos inducidos por alérgenos comunes y propios de nuestro medio tropical. Este enfoque permite dar los pasos iniciales en la prevención, control, disminución

de la frecuencia y severidad de los síntomas relacionados con las principales enfermedades atópicas y no atópicas y sus respectivos subtipos alérgicos y no alérgicos, a través de un programa modelo predictivo multivariable, el cual promueve a su vez la transformación de individuos respondedores alérgicos hacia no respondedores en nuestra población.

Historia

Numerosos científicos y médicos investigadores han reportado la enfermedad alérgica mediada por el mecanismo IgE. Inicialmente, los síntomas del asma se describieron antes del primer milenio y los síntomas de rinitis en el siglo XVI. John Bostock (1773-1846) graduado en medicina en la Universidad de Edimburgo escribió numerosas publicaciones, siendo adecuada y totalmente descriptiva la del síndrome que el autor sufrió y al que denominó “fiebre del heno o *hay fever*”. Posteriormente aparece Morrill Wyman (1812-1903), nacido en Massachusetts, publica la descripción clásica de la rinitis alérgica, identificando al grano de polen como causal de esta enfermedad. Charles Blackley (1820-1900) de origen inglés, reprodujo los síntomas de rinitis, colocando productos de plantas en la nariz de pacientes con enfermedad crónica y además diseñó instrumentos para realizar el recuento de los granos de polen a diferentes alturas. Obtuvo respuestas dérmicas ante la aplicación de estas sustancias en zonas de escarificación en la piel e inclusive intentó la desensibilización alérgica (4). Clemens von Pirquet (1874-1929), nació en Austria, estudió medicina en Viena y tuvo el mérito de insertar la palabra “alergia” en 1906, reconoció la relación entre inmunidad e hipersensibilidad. Francis Rackemann (1887-1973), nació en Milton Massachusetts, se educó en la Universidad de Harvard y se desempeñó como jefe de consulta externa del mencionado hospital. De sus trabajos siempre obtuvo la siguiente conclusión “el asma bronquial es un síntoma” y puede tener múltiples causas “extrínsecas o intrínsecas”. Otto Carl Prausnitz (1876-1963) y Heinz Kustner (1897-1963), describieron la existencia de un factor en el suero humano, que reaccionaba con alérgenos. Kimishige Ishizaka (1925-) nació en Japón y se educó en la Universidad de Tokio. Desde 1962, él y su esposa han trabajado en el Instituto de Investigación Infantil de Denver en Estados Unidos, donde ejerce como director de investigación. Demostró que la actividad reagénica

está asociada con la globulina- γ E, la cual se conoce como anticuerpo IgE (5).

En 1953, Peter Medawar y col., reportan que al sistema inmune se le puede bloquear la respuesta hacia antígenos por exposición temprana en la vida del individuo, por ejemplo, la inoculación de células esplénicas alogénicas en ratones en edad neonatal, careciendo de respuesta inmunológica selectiva hacia ese antígeno en particular. Esta es la llave para el desarrollo de la denominada “tolerancia inmunológica”. Baruj Benacerraf (1920 -) nació en Caracas Venezuela, inicialmente educado en París, completó sus estudios en la Universidad de Columbia y en el Colegio de Virginia en Estados Unidos. Recibió el premio Nobel de Fisiología en 1980, compartiéndolo con sus colegas inmunogenetistas George Snell y Jean Dausset, por el descubrimiento relacionado con el reconocimiento del control genético hacia la respuesta inmune a través de los genes (Ir). Hugh O. McDevitt (1930 -) nació en Cincinnati, Ohio, se educó en la Universidad de Harvard y en el Instituto Nacional de Investigación Médica en Mill Hill en Londres. Su trabajo se centra en la inmunogenética, demostrando la localización del control genético de la respuesta inmune y formación de anticuerpos en el locus I del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH). Trabajando a gran distancia Benacerraf y McDevitt compartieron resultados experimentales y llegaron a conclusiones idénticas, estableciendo el concepto del control genético en la respuesta inmune (6).

El sistema de protección responde de forma agresiva hacia agentes patógenos y más débil hacia antígenos inocuos aun siendo extraños, por lo que se sospecha que existen mecanismos que aseguren una respuesta inmune no sólo específica sino también adecuada. Esto se debe principalmente, al reconocimiento por parte del sistema inmune de un “patrón de moléculas asociadas al agente patógeno” y a un “patrón de reconocimiento de receptores” para los elementos celulares que estarán en contacto con los microorganismos. En relación a este marco de investigaciones, se conforma la base de los “respondedores y no respondedores”. La capacidad de respuesta de estos últimos para un alérgeno de alto peso molecular es la ausencia de la misma. La tolerancia clínica hacia un alérgeno importante en nuestro medio como lo es el ácaro, a concentraciones ambientales bajas a las que ellos se encuentran en el medio ambiente, induce anergia en los no atópicos, es decir son incapaces de responder; en cambio, la

clínica de la alergia en pacientes con carga genética o atópicos expuestos al mismo alérgeno en condiciones similares, estimula una respuesta que favorece la aparición de las manifestaciones clínicas en el individuo. Es a partir de la década de los años 80, cuando se decide investigar el *loci* responsable del desarrollo de la enfermedad alérgica, pero lamentablemente no se incluyó a los no atópicos por considerarlos carentes de respuesta inmunológica (7).

Inmunopatología

Hipersensibilidad- Respondedor-Criterios de enfermedad atópica

La activación inmunológica en los pacientes que expresan enfermedad alérgica, evidencian la presencia de una red intrincada de interacciones celulares y moleculares. El sistema inmune, se divide en procesos mediados por anticuerpos y células. Los primeros se caracterizan por la producción y secreción de anticuerpos específicos por linfocitos B, mientras que los procesos celulares dependen de los linfocitos T. Los linfocitos T controlan la función de los B y ejercen una acción pro-inflamatoria, a través de su actividad citotóxica (CD8+ célula asesina) y por la secreción de citoquinas. Se han caracterizado además, dos subtipos de linfocitos cooperadores (Th) CD4+, los Th1 y los Th2, en base a la producción de citoquinas. Ambos subtipos producen IL3 y factor estimulador de colonias de granulocitos (GM-CSF). Los Th1 secretan principalmente IL-2, factor de estimulación de proliferación de linfocitos T, interferón γ (INF- γ) y factor β de necrosis tumoral (FNT- β). El subtipo Th2, produce las citoquinas: IL4, IL5, IL9, IL13 e IL16 (8).

Los niveles elevados de IgE sérica, citoquinas Th2 y la asociación de eosinófilos en el proceso inflamatorio caracterizan la enfermedad alérgica, lo que provee células blanco para la inmunomodulación. Evidencias recientes en el *mapeo* de las vías de regulación que tipifican la red atópica, pueden suministrar una comprensión más profunda de los mecanismos moleculares que producen estas enfermedades, facilitando el diseño más específico y eficaz de estrategias de inmunomodulación. Progresos muy importantes, se han realizado en años recientes relacionados a los mecanismos moleculares y celulares de respuesta IgE y citoquinas Th2 asociadas a la inflamación alérgica. Numerosos

estudios indican, que la regulación del anticuerpo IgE está controlada esencialmente por la actividad recíproca de citoquinas Th1 y Th2, particularmente IL-4 e IFg, interacciones T-B, combinación de eventos que comprometen al CMH, moléculas clase II sobre linfocitos T CD4⁺ y clase I sobre linfocitos T CD8⁺ (9,10).

Se considera que la reacción inflamatoria es consecuencia de la producción de varios mediadores pro-inflamatorios de citoquinas y quimiocinas asociadas al tejido donde se produce la reacción de hipersensibilidad. Se establece la importancia fenotípica de la respuesta alérgica y orienta hacia un potencial inmunoprolifáctico con una nueva modalidad terapéutica, tomando como blanco las vías moleculares y celulares que conducen a la expresión de la respuesta alérgica (11). El control principal de la respuesta específica, se encuentra en los genes de la respuesta inmune ligados al antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad (HLA). Se ha reportado, que más del 90 % de los pacientes con niveles elevados de IgE específica contra el polen de *Ambrosia (Ragweed) Amb a V* (5 kDa), son HLA-Dw2. La respuesta dérmica de un individuo se asocia a un amplio panel de alérgenos, a ser transportadores del HLA-B8 y HLA-Dw3. El HLA-B8 se asocia a su vez fuertemente a otras formas de hipersensibilidad, como son las enfermedades denominadas auto inmunes. De este planteamiento, surge la posibilidad de una asociación de HLA-B8 con células T supresoras controlando la respuesta inmune (12). Se demuestra para la población venezolana, la prevalencia de haplotipos HLA, sugiriendo un grado elevado de raza mezclada (mestiza) (13).

Inmunoglobulina E

El anticuerpo IgE circula en forma bivalente encontrándose normalmente en el plasma en concentraciones menores a 50 µg/mL. En condiciones patológicas, como es el caso de presentar una enfermedad atópica, este nivel puede aumentar hasta 1 000 µg/mL o más. Existe una diferencia crítica entre individuos normales y atópicos. Se determinan los niveles de IgE total para diferentes cortes de población venezolana, alérgicos, parasitados, alérgicos parasitados, no alérgicos y controles, al igual que por entidad clínica (14). La alta producción de niveles de IgE se debe a una respuesta hacia antígenos particulares. Es conocida la importancia de cuatro factores que interactúan,

contribuyendo en la regulación de la síntesis de IgE: la herencia, la historia natural por exposición antigénica, la naturaleza del antígeno y las células T y sus respectivas citoquinas. El anticuerpo IgE es el isotipo de inmunoglobulina que contiene la cadena pesada épsilon (ε), provee un reconocimiento antigénico para los alérgenos que estimulan la reacción de hipersensibilidad inmediata. Al igual que otros anticuerpos, puede ser subdividido en dos regiones funcionales: una región Fc la cual se une a células efectoras y la porción Fab la cual es responsable de su interrelación con el alérgeno. Existen dos tipos de receptores específicos en la superficie celular. Los receptores denominados FcεRI, con alta afinidad por la IgE los cuales protegen a la IgE de la destrucción por proteasas séricas, se encuentran presentes en los mastocitos y basófilos, células de Langerhans, plaquetas, eosinófilos activados, monocitos y células del epitelio bronquial de pacientes asmáticos. Los segundos receptores FcεRII se encuentran en las células inflamatorias incluyendo las células NK, macrófagos, eosinófilos y plaquetas, células B y T, células de Langerhans, células epiteliales de médula ósea y timo, células del epitelio bronquial de pacientes asmáticos, y células dendríticas foliculares con baja afinidad por la IgE. Los receptores FcεRII se expresan principalmente en las amígdalas y nódulos linfáticos, considerándose que el papel más importante se realiza en el proceso de maduración celular de linfocitos B (15).

Se han evidenciado dos sistemas capaces de estimular la síntesis de IgE, el dependiente y el independiente. En el mecanismo IgE dependiente de linfocitos T, los linfocitos B secretan IgE específica bajo el control de un subtipo de linfocito T (Th2) desarrollado posteriormente a la exposición hacia un antígeno presentado a través de células accesorias (16). Una vez sensibilizado hacia un alérgeno en particular, la re-exposición del tejido al mismo alérgeno incrementa la producción de IgE específica la cual se une a receptores también específicos sobre la membrana de los mastocitos, basófilos y eosinófilos (FcεRI). Los alérgenos que se unen a la IgE específica sobre la superficie celular inducen la activación de la célula en sí, con liberación de mediadores preformados y recién formados, los cuales son considerados primordiales en la cascada inflamatoria.

El mecanismo T independiente, envía estímulos de activación hacia linfocitos B, lo que genera un

sinergismo con la IL-4. En los últimos años, se han efectuado y reportado estudios muy extensos relacionados a los mecanismos básicos de las señales de IL-4 e IL-13, las cuales son capaces de regular las respuestas inmunes (17-19). Ambas citoquinas usan las quinasas Janus (JAKs) para iniciar señales y activar las de transducción y la transcripción -6- (STAT6); este último es un factor necesario para diversas funciones biológicas (20). En general, estos procesos son altamente complejos y no permiten en términos moleculares una segunda señal de inducción para IgE.

Se demuestra que los mastocitos y basófilos humanos contribuyen en la síntesis de IgE por linfocitos B a través de una combinación de IL-4 CD40, lo cual sugiere que estas células contribuyen a la inducción y mantenimiento de la reacción alérgica tisular a través de un mecanismo IgE linfocito T dependiente y linfocito T independiente (21).

Regulación de síntesis de IgE por citoquinas

Las citoquinas están formadas por un gran número de moléculas las cuales constituyen la base de una red compleja de señales célula - célula manteniendo de esta forma la homeostasis y la fisiología de nuestro organismo. Cada categoría de citoquinas ha sido estudiada en su secuencia de proteínas (aminoácidos) y la mayoría de esos genes de proteínas han sido clonados, permitiendo de esta forma una mejor comprensión diagnóstica y terapéutica de las enfermedades alérgicas.

La presencia de citoquinas en el medio ambiente determina cual grupo de células T es producida desde las células Th0, y así cual de las vías tomarán las células B. Es así, como la presencia de IL-4 e IL-13 favorecen el desarrollo de Th2 y el paso de células B productoras de IgE. Aunque existen diferencias muy significativas entre las actividades biológicas de la IL4 e IL13, estas reflejan los diferentes papeles que juegan en la respuesta inmunológica hacia los alérgenos, debido a que ambas pueden ser producidas no sólo por la preferencia hacia los linfocitos Th2, sino también para Th1 y Th2. Es importante resaltar, que la inducción de producción de IL13 por los linfocitos Th2 es dependiente de la presencia de IL4, y a su vez la IL-13 puede estimular la síntesis de IgE en ausencia de IL4 (22). La formación de IL-10 por las células Th2 produce inhibición de la respuesta por las células

Th1, lo cual afecta las CPAs, y mantiene un aumento en la respuesta Th2, promoviendo la producción del IgE hacia el alérgeno. De forma diferente, la respuesta Th1 hacia antígenos específicos (ejemplo del toxoide tetánico) es favorecida por la producción de IFN, IL-2 e IL-12, suprimiendo por esta vía el estímulo hacia células Th2.

Las células dendríticas, actúan como células primarias presentadoras de antígenos en las vías aéreas. Estas células forman una red intrincada de CPAs en la mucosa respiratoria del ser humano. La densidad de estas células es alta en la superficie epitelial de las vías aéreas, disminuyendo a nivel de los bronquios periféricos. Son capaces de llevar hacia una respuesta Th1 o Th2, lo cual va a depender de las citoquinas IL-12, IL-10, del factor coestimulador (CD28 y B7 o CD40 L y CD40) y las prostaglandinas, jugando así un papel central en la dirección y consolidación de la respuesta inmune de la vía aérea en los pacientes asmáticos (23) Figura 1.

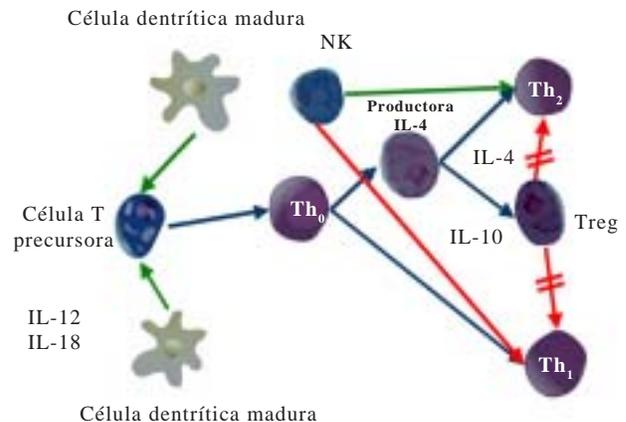


Figura 1. Influencia de linfocitos Treg y NK en Th1 y Th2.

Poblaciones celulares involucradas en la reacción

Células inflamatorias: mastocitos, basófilos, eosinófilos, linfocitos, neutrófilos (?), macrófagos, células dendríticas, y células epiteliales, que sin ser células blanco, son fuente importante de citoquinas, quimiocinas y endotelinas.

La activación de los mastocitos estimula a la migración de los linfocitos T en forma directa o por la liberación de factores quimiotácticos, tales como la linfotactina o IL-18, e indirectamente por la producción de moléculas de adherencia expresadas sobre las células endoteliales. Los mastocitos son capaces también de presentar antígenos hacia las células T, resultando en la activación de moléculas dependientes y restringidas del CMH clase I y clase II. Las moléculas de adherencia dependientes del contacto intercelular o CMH clase II, van a inducir la interacción entre las células T y mastocitos, produciendo la liberación de mediadores asociados a los gránulos y posteriormente de las citoquinas. Los mediadores de linfocitos T derivados, tales como las β -quimocinas, inducen la degranulación directa de los mastocitos (24).

Mecanismo bioquímico de activación de mastocitos o basófilos

Los pasos bioquímicos que comprometen la activación y degranulación de los elementos celulares, se pueden resumir y fragmentar en las siguientes categorías: el antígeno genera la activación del receptor de membrana produciendo señales de transducción, translación y amplificación, activación de la proteína blanco o efectora. Posterior al contacto del antígeno con las moléculas de IgE y su receptor de alta afinidad Fc ϵ RI, comienzan una serie de eventos bioquímicos complejos, seguidos por las señales de transducción que activan una serina esterasa, y unión con una proteína guanosa trifosfato (GTP), la cual contribuye en la depolarización y repolarización de la membrana. Las señales conducen a la formación de segundos mensajeros y sus intermediarios. Este proceso se traduce en la fusión de la membrana, liberación de mediadores preformados, y finalmente la secreción desde los gránulos de mediadores no lipídicos, mecanismo conocido como exocitosis celular (25).

Mediadores de hipersensibilidad inmediata

La reacción inflamatoria producto de una cascada inmunológica, proviene de la interacción de mediadores inflamatorios y la liberación de citoquinas por las células residentes y por las células migratorias que infiltran el área (26-28).

Los mediadores formados contribuyen individualmente, en el desarrollo de los eventos clínicos

característicos del proceso inflamatorio, particularmente en el asma por la broncoconstricción, hipersecreción de las vías aéreas y edema de las mucosas, característico durante la crisis (29). En general, se pueden resumir las funciones de los principales mediadores: citoquinas, responsables de los cambios agudos y promoción de la respuesta Th2; las quimiocinas las cuales promueven la quimiotaxis celular hacia el sitio de la inflamación; los leucotrienos agentes secretagogos de mucosidad, quimioatrayentes y espasmógenos; las endotelinas como mediadores producto de células epiteliales, promueven la broncoconstricción y vasoconstricción; y el óxido nítrico como vasodilatador y amplificador de la respuesta por linfocitos Th2.

Tolerancia – respondedor pasivo – sin criterios de enfermedad atópica

La tolerancia inmunológica produce a su vez tolerancia clínica. En esencia, el modelo clínico de tolerancia hacia alérgenos es visto como un proceso pasivo el cual está fuertemente asociado a la anergia inmunológica (30). Desde esta perspectiva, un porcentaje de la población no es atópica por no poseer una carga genética que los predisponga hacia una respuesta de su organismo a cualquier tipo de antígeno, aun en presencia en concentraciones bajas a las cuales se encuentra normalmente.

Células dendríticas

Por sentar como un hecho el predominio del mecanismo de tolerancia, este se ha investigado menos en los no atópicos. En contraste con las investigaciones de los individuos respondedores por el mecanismo de hipersensibilidad, la activación clínica por exposición antigénica en los denominados no atópicos, se realiza sólo en presencia de señales de maduración, del receptor alto (*TLR Toll like receptor*), de células dendríticas en vías de maduración (CDM), y linfocitos T inmaduros, lo que genera un mecanismo de inmunidad. El punto clave de una historia clínica, va a estar relacionado al individuo que se expone hacia un determinado alérgeno por la vía de las células dendríticas inmaduras las cuales inducirán el mecanismo de tolerancia o a través de las células dendríticas maduras que en consecuencia van a favorecer el mecanismo de activación inmunológica (31).

Linfocitos T y citoquinas

Trabajos con clones de linfocitos T de cultivos primarios e hibridación “*in situ*” de biopsias nasales o bronquiales, sugieren que la respuesta de individuos atópicos hacia alérgenos sensibilizantes se realiza a través de citoquinas Th2, mientras que los no atópicos dependen del balance de respuesta Th1/Th2 (32) Figura 2.

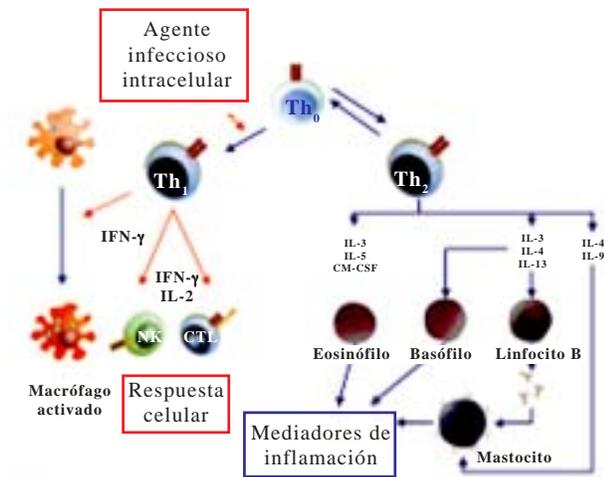


Figura 2. Paradigma Th1/Th2.

Se ha demostrado, que la mayoría de los humanos responden con producción de citoquinas hacia antígenos ambientales, reflejando el predominio de la línea celular Th1, sin desarrollar enfermedad alérgica. Es decir, en la época de mayor concentración del alérgeno en el medio ambiente, se estimula selectivamente la línea celular Th1 específica y la producción de las citoquinas respectivas, en cambio la respuesta Th2 no se afecta. Se ha establecido que las respuestas tipo Th1 y Th2 tienen la capacidad vía citoquinas, de inhibir su producción o reactivar una u otra. El aumento en la coexistencia de las enfermedades atópicas e inflamatorias tipo Th1 en la población, generó un problema con la hipótesis original de la higiene. La disminución en la exposición hacia estímulos Th1 brindan la oportunidad de desarrollar el fenotipo Th2 por el compromiso excesivo de líneas de linfocitos T alérgeno-específico, producto del resultado de una pausa de activación Th1 durante edades tempranas de la vida. Las enfermedades autoinmunes y alérgicas como respuestas en un mismo individuo se pueden presentar (coexistencia

excesiva Th1 y Th2) aunque son infrecuentes, por lo que algunos autores objetan el papel protector de la función Th₁ alérgeno específica en individuos saludables en la inducción de prevención de enfermedad alérgica a pesar de una activación crónica por el alérgeno (33).

Es importante resaltar para nuestro medio tropical, la influencia del medio ambiente y parásitos helmintos en el paciente alérgico. La infestación helmíntica influye en la respuesta Th2, estimulando el desarrollo de inmunidad. Se investigó la frecuencia de enfermedades alérgicas, en dos regiones venezolanas poliparasitadas, el Morro de Puerto Santo y Guiria, demostrándose una prevalencia periódica significativa de asma en ambas zonas, y ausencia de un mecanismo inmunomodulatorio directo de la helmintiasis sobre la expresión de reactividad alérgica. Similar a otras latitudes, el medio ambiente parece ser el responsable principal en el desarrollo de los síntomas. Hasta hoy, no existen evidencias concluyentes de que la infestación parasitaria proteja contra el desarrollo de asma, ambas coexisten (34).

La disminución de la infestación helmíntica no se observa como la causa principal de la epidemia de asma. Este hecho abre las puertas hacia nuevas líneas de investigación que puedan explicar la influencia de la exposición ambiental en la contribución del aumento del número de casos en países en vías de desarrollo con endemias parasitarias.

Estudios recientes, sobre el análisis del suero de niños participantes en una investigación, representan un espectro de respuestas vistas en aproximadamente 800 muestras de niños atópicos y no atópicos (35). Algunos reflejan una respuesta a predominio IgG4 hacia el alérgeno de epitelio de gato y ácaro, y otros en una menor proporción se les determina el mecanismo IgE hacia los alérgenos. Lo más relevante, es el poder determinar la respuesta en todos los sueros, respondedores y no respondedores. Los resultados evidencian que existe algo que está inhibiendo la sensibilización clínica. El anticuerpo IgG, es considerado como un anticuerpo de tipo protector.

Los linfocitos T reguladores (Treg), representan un arma nueva en el descubrimiento de la regulación inmunológica, al poseer el papel de inhibir el desarrollo de la enfermedad autoinmune e inflamatoria crónica (36). Una hipótesis de trabajo, relaciona la tendencia de estas células en prevenir

la respuesta hacia alérgenos ambientales en individuos sanos, al igual que en los tratados exitosamente con inmunoterapia, tipo alérgeno específico. Para desarrollar una enfermedad alérgica, es necesario que domine la regulación negativa por las células Treg, siendo la clave la IL-10 citoquina que inhibe la IgE y estimula la producción de IgG4, del factor de proliferación y el de diferenciación de linfocitos T, aumenta la producción de citoquinas y CTLA4 como molécula de superficie celular capaz de inhibir la activación de los linfocitos T del linaje Th1 y Th2 (37).

A la luz de los conocimientos actuales, el paciente atópico puede presentar dos variedades de enfermedad: la alérgica o extrínseca, la cual ocurre en el contexto de sensibilización hacia alérgenos ambientales acompañándose de altos niveles de IgE total, y la no alérgica de variedad intrínseca en la cual no se demuestra polisensibilización y se obtienen niveles bajos o normales de IgE total en el suero (38). Es así, como se ha evidenciado que ambas formas expresan manifestaciones clínicas y características de parámetros inmunológicos diferentes. La atopia es una condición que hace más susceptible al individuo para desarrollar asma, rinitis y dermatitis atópica. Como el factor de exposición hacia alérgenos sensibilizantes es de gran importancia, este estudio estructura un modelo para realizar el diagnóstico de alérgicos respondedores que poseen los criterios de la entidad clínica en estudio considerados como activos, y los respondedores pasivos con síntomas que no poseen los criterios de las mismas, determinándose al factor que puede realizar tal distinción.

METODOLOGÍA

Objetivo: establecer un modelo predictor de enfermedad atópica alérgica.

Diseño de la investigación

Dependencia donde se realizó el proyecto: Hospital de Clínicas Caracas.

Muestra: 521 pacientes de primera vez, referidos a una consulta privada de inmunología clínica, por presentar síntomas a nivel de piel, nasal, ojos, respiratorio alto y bajo.

Grupo control: pacientes con patologías alérgicas no atópicas, es decir que no presenten asma, rinitis o dermatitis atópica.

Grupo positivo: pacientes que a través de los

estadísticos aplicados para la obtención del modelo en este estudio, poseen las características que definen la enfermedad.

Grupo negativo: pacientes que a través de los estadísticos aplicados para la obtención del modelo en este estudio, no poseen las características que definen la enfermedad.

Nivel socioeconómico: se aplica el método Graffar modificado por Méndez Castellano, siendo la muestra investigada Graffar I y II.

Los pacientes se sometieron a una evaluación inmunoclínica integral, caracterizada por: historia inmunoclínica, pruebas dérmicas para un panel de alérgenos presentes en el valle de Caracas, pruebas de funcionalismo pulmonar, audiometría, estudios radiológicos de tórax AP y lateral y senos paranasales (tres posiciones en mayores de 12 años), además de la rutina de laboratorio constituido por hematología completa, heces en fresco y orina, e IgE total y específica para diferentes alérgenos ambientales y proteínas alimentarias.

Historia inmunoalérgica

Criterios diagnósticos de enfermedades atópicas

Asma: tres episodios en el último año de: disnea, tos, sibilancias y acortamiento de la respiración, con un descenso del volumen expiratorio forzado del primer segundo (VEF₁) en un 15 % (39).

Rinitis alérgica: crisis paroxísticas de estornudos, prurito nasal, rinorrea y congestión de la mucosa nasal, relacionado a una época o a una historia de síntomas constantes o perennes, inducido por un/os alérgeno/s en particular, pruebas dérmicas positivas las cuales se correlacionan con la historia del paciente, sin estar relacionado a procesos infecciosos (40).

Dermatitis atópica: como posible, la presencia de erupción dérmica tipo eczematosa, asociada a tres de los criterios mayores (41) y como definitiva cuando se asocia a cuatro criterios: prurito, típica distribución morfológica de acuerdo a la edad del paciente, tendencia hacia la cronicidad o recurrencia, e historia familiar de atopia (asma, rinitis, o dermatitis atópica).

Historia inmunoalérgica

Identificación, datos generales (edad, sexo, fecha y lugar de nacimiento, lugar de residencia y Graffar), máximo estudio alcanzado, relación paternal,

diagnósticos y tratamientos previos, relación de síntomas con meses del año, y área geográfica, antecedentes personales y familiares de enfermedades alérgicas, información general, nivel académico, área laboral, área residencial, condición climática de la vivienda, secuencia de síntomas seleccionados por órganos y sistemas, factores precipitantes, examen físico general por órganos y sistemas, información de laboratorio, evaluación *in vivo* e *in vitro*, diagnósticos y programa terapéutico.

El cuestionario-guía y el conjunto de procedimientos de análisis complementario, recibieron un análisis, sobre la muestra de 521 historias médicas. A través del análisis estadístico (Ing. Chacón F), se evaluó la capacidad de este sistema para llegar a identificar con elevada confiabilidad, precisión, y discriminación si un sujeto está afectado o no por la entidad clínica en estudio.

IgE total: los niveles de IgE total en suero se midieron por el método IMMULITE (DPC de Venezuela), expresado en UI/ml, y la metodología se realiza de acuerdo al procedimiento indicado por la casa comercial. Método inmunométrico por quimioluminiscencia (42). El estudio se efectuó en el laboratorio de inmunología del Hospital de Clínicas Caracas.

IgE específica

Pruebas dérmicas por el método estandarizado del pinchazo (43), para un panel de alérgenos presentes en el valle de Caracas, según las pautas convencionales a nivel internacional (44). Alérgenos ambientales y alimentarios (Hollister-Stier lab) seleccionados en series codificadas como: I (control, histamina, mezcla de árboles del valle de Caracas, gramíneas, grama de Bermuda y malezas, mezcla de hongos, inhalantes (epitelio de animales domésticos), *Dermatophagoides pteronissinus* y *farinae*, si las mezclas son positivas se continúa con la evaluación de los alérgenos individuales respectivos: árboles (*Acacia*, *Cypress*, *Eucaliptus*, *Naranja*, y *Casuarina*); gramíneas (*Agrostis alba*, *Paspalum notatum*, *Phalaris canariensis*, *Zea mayz*, *Dactylis glomerata*, *Anthoxanthum odoratum* y *Poa pratensis*); malezas (*Ambrosia acanthicarpa*, *Ambrosia artemisifolia*, *Ambrosia trifida* y *Ambrosia psilostachia*) y esporas de hongos (*Alternaria*, *Cladosporium*, *Aspergillus*, *Fusarium*, *Rhizopus*, *Penicillium* y *Racemosus*) y serie VIII para alimentos (proteína de clara de huevo, leche de vaca total, maní, mariscos, pescados, trigo y soya).

Rutina de laboratorio: control hematológico, orina simple y heces en fresco, por los métodos convencionales. Esta evaluación se realizó en el laboratorio del Hospital de Clínicas Caracas.

Definición de los pacientes

Criterios de aceptación general: paciente masculino o femenino en un rango de edad comprendido de 0 a 60 años, con un peso entre el percentil 5 al 95 (basado en las tablas para venezolanos). Sus representantes legales autorizaron el estudio y evaluación de su hijo/a o representado si era menor de 18 años de edad, luego de la explicación del procedimiento inmunoclínico a seguir.

Criterios de exclusión general

Estar mental o físicamente incapacitado para suministrar la información indispensable en este protocolo, pacientes hospitalizados, pacientes o que sus padres tengan planificado cambiarse de domicilio (ciudad o país) durante el tiempo del estudio (cinco semanas), pacientes que hayan sido intervenidos quirúrgicamente en un período igual o menor a 4 semanas previas al estudio.

Pulmonar

Pacientes que presenten una enfermedad pulmonar activa que no sea asma bronquial, documentado por historia y examen físico, y que hayan requerido intubación por asma, igual o menor a un mes previo al estudio. Pacientes severos que ameriten hospitalización durante el inicio del protocolo.

Medicina general

Pacientes que tengan una historia de cualquier patología cardiovascular, hipertensión, hepática, neurológica, renal, genitourinaria o hematológica. Pacientes con historia de cualquier enfermedad que requieran medicamentos para controlar arritmias, enfermedades cardiovasculares congénitas, diabetes, neoplasias tratadas total o parcialmente en el último trimestre.

Instrumentos

Procedimientos Clínicos

Primera consulta: revisión de los criterios de inclusión y exclusión, colocación de un código a su

historia o número de identificación, obtención de la historia clínica del paciente o a través de sus padres, si es menor de edad, revisión de la terapia utilizada por el paciente en la actualidad. Signos vitales: tensión arterial, frecuencia cardíaca y respiratoria y temperatura corporal, examen físico, peso y talla. Pruebas de función pulmonar, pruebas de laboratorio: hematología, heces, orina e IgE total. Estudios radiológicos: Rx de tórax AP y lateral y Rx de senos paranasales (en mayores de 12 años se le solicitan tres posiciones). Análisis preliminar de sus condiciones básicas.

Segunda consulta: IgE específica a través de pruebas dérmicas para un panel de aeroalergenos prevalentes en el valle de Caracas y de proteínas alimentarias inductoras de reacciones de hipersensibilidad, en una o dos sesiones, audiometría, revisión de los resultados de los exámenes complementarios, de laboratorio y radiológicos.

Tercera consulta: entrega del informe médico, clasificación de las entidades clínicas y tratamiento preventivo y farmacológico, curso educativo de prevención, y control médico posterior.

Procedimiento para la evaluación de datos

Con el fin de cumplir estos objetivos, se aplicó un conjunto de técnicas estadísticas que permiten, en primer lugar, apreciar la distribución de determinadas características - llamadas variables en la muestra que es objeto de estudio y, en segundo lugar, medir el grado de relación entre las distintas variables. Todo esto, se hace con el propósito final de definir la respuesta clínica de los respondedores a través de los modelos de diagnóstico más apropiados en el área tropical de Venezuela para las entidades consideradas: asma, rinitis alérgica y dermatitis atópica.

En la realización de este estudio estadístico, se utilizó el programa estadístico SPSS Base 8.0 (45-47).

Técnicas estadísticas utilizadas y los procedimientos o comandos específicos de SPSS.

Estadísticos descriptivos: los estadísticos descriptivos, permiten resumir las características generales de la muestra, en cuanto a las variables que son objeto de estudio, obteniendo el número y porcentaje de sujetos para cada valor de la variable considerada, el gráfico de barras de la variable y algunos estadísticos generales como la media, mediana y desviación estándar.

Análisis de contingencia: este tipo de análisis se basa en cuadros, usualmente de dos entradas, mediante las cuales se entrecruzan los valores de una variable dependiente, una entidad clínica en este caso, con otra variable independiente con la cual suponemos que tiene relación. Esta investigación presenta múltiples variables, por lo que se planteó el uso de cuadros más complejos, de tres variables, por ejemplo, de más de dos valores en cada variable. Sin embargo, a medida que aumenta la complejidad del cruce se hace más difícil su interpretación. Por ello, en el contexto de este trabajo donde se manejan múltiples variables diagnósticas para cada entidad clínica, se decidió trabajar con cuadros sencillos, que muestran las relaciones de manera inequívoca. Un punto clave de todo análisis de contingencia es demostrar que la relación observada en el cuadro no es producto del azar; que las variables están verdaderamente asociadas y no son independientes entre sí. Para ello, se utiliza una prueba de significancia estadística, en este caso el Chi-cuadrado.

Correlación y regresión múltiple: es establecer un modelo en el cual una determinada variable dependiente se contrasta simultáneamente con varias variables independientes. Se obtienen, los índices de correlación entre todas las variables que se muestran en una matriz. Se puede realizar un análisis de regresión por medio del cual se expresa el rango de la variable dependiente en función de las variables independientes que ahora actúan como predictores. Si para cada sujeto se puede lograr el predecir si desarrollará o no la entidad clínica investigada, sobre la base de sus antecedentes, entonces el modelo predictivo es válido. La fuerza de este modelo se mide por su coeficiente de correlación múltiple o R^2 , y por el grado de asociación de cada uno de los predictores, representado en un índice beta, que puede ser positivo o negativo, según se trate de una relación directa o inversa.

Análisis discriminante: Esta técnica tiene un alto valor para la interpretación causal, porque permite definir al paciente en base a un conglomerado de características y decidir el valor predictivo que cada una de ellas tiene.

RESULTADOS

Se realizó un estudio estadístico de 521 individuos, sobre la base del cuestionario de la historia inmunoalérgica validada. El estudio

corresponde a la metodología de análisis de grupos después de haber obtenido la muestra, y por tratarse de pacientes de una consulta médica especializada, no es posible establecer de antemano un grupo control puro no atópico sin patología alérgica, conformándolo pacientes que no presentaban las entidades alérgicas denominadas atópicas en este estudio. Se evalúan tres entidades clínicas: asma, rinitis alérgica y dermatitis atópica, contemplando las siguientes fases: análisis descriptivo de las variables dependientes. Análisis descriptivo de posibles factores predictivos de las enfermedades alérgicas en estudio. Análisis bivariado de relaciones entre factores predictivos y enfermedades alérgicas. Se establece un modelo predictor multivariado para cada trastorno, comprobando la eficacia predictiva del mismo y se realiza un análisis de relaciones especiales.

Análisis descriptivo de las variables dependientes.

La mitad de la muestra está comprendida entre las edades de < 1 mes a 15 años, con predominio del sexo femenino. La distribución por grupos etarios, demuestra una prevalencia mayor para la entidad asma y dermatitis atópica en menores de 15 años, y para la rinitis se observan dos picos, en menores de 7 años y entre los 24 a 31 años.

La patología más frecuente es la rinitis alérgica, con 54,7 %; le sigue el asma con 17,9 %; y la dermatitis atópica con 7,5 %. Se observa una correlación significativa igual a 0,54 entre dermatitis atópica y asma, no así entre las otras entidades clínicas. En nuestra muestra de estudio no se detecta una relación estadísticamente significativa entre los antecedentes familiares de asma y rinitis, para colocarlo entre los diez primeros parámetros de la matriz de análisis por entidad clínica.

Análisis descriptivo de posibles factores predictivos de las enfermedades alérgicas en estudio.

La muestra estudiada evidencia una relación de síntomas dérmicos y respiratorios, con posibles factores desencadenantes tales como: proteínas alimentarias, aeroalergenos y mecanismos inespecíficos (risa, ejercicio, olores fuertes, cambios de temperatura ambiental) e infecciones. Por tanto, se hace evidente la necesidad de este estudio, en cuanto se debe determinar cual/cuales son los factores más relacionados con cada patología y establecer un modelo predictivo que sirva de guía al médico especialista.

Análisis univariado de relaciones entre factores predictivos y enfermedades alérgicas.

Resultados de la asociación de variables por entidad clínica de esta investigación: para el trastorno asma, las variables mostraron un grado de asociación estadísticamente significativa igual o mayor que el 95 %. Se presentan en orden de mayor a menor prevalencia los valores del Chi-cuadrado, indicando robustez de la relación. Salvo que se indique lo contrario, se asume que la relación entre la variable independiente y el trastorno es positiva. Para el trastorno rinitis, las variables mostraron un grado de asociación similar al asma, estadísticamente significativo igual o mayor que el 95 %. Además de las variables evidenciadas, los pacientes con rinitis mostraron respuesta afirmativa al interrogatorio, a una variedad de elementos desencadenantes o alergenicos. No ha sido posible evaluar la significancia estadística de cada uno, debido a que la presencia de relación con cada desencadenante, comprometía sólo a un grupo pequeño de pacientes. Estos fueron: alimentos (chocolate, cítricos, leche de vaca, tomate); inhalantes (epitelio de animales domésticos), exposición al polvo casero, lugares húmedos, exposición al medio ambiente externo (granos de polen, esporas de hongos, variaciones de temperatura extrema e infecciones virales). Por otra parte, mostraron tendencia hacia una reacción dérmica positiva para los siguientes alergenicos ambientales: grama de Bermuda, *Dermatophagoides pteronyssinus* y *farinae*, grama de Bahía, *Alternaria*, *Cladosporium*, *Fusarium*, *Penicillium*, y plumas. Proteínas alimentarias, como: mariscos, pescado, leche de vaca, trigo y pollo. Para la dermatitis, similar a las patologías previas las variables más prevalentes mostraron un grado de asociación estadísticamente significativo igual o mayor que el 95 %.

Con el fin de establecer un modelo predictor multivariado para cada patología, se realizó el método de análisis discriminante, el cual básicamente evalúa la capacidad predictiva de un conjunto de factores para ubicar a las personas en el grupo que posee (respondedor) o el que no posee (hipo-respondedor) una característica determinada, en este caso la entidad clínica estudiada. Este tipo de análisis, determina igualmente, el peso de cada factor para poder hacer esa distinción. Los modelos determinados por el análisis discriminante para este estudio fueron eficaces y a continuación se muestran los indicadores correspondientes por cada patología

HIPERSENSIBILIDAD VS TOLERANCIA

alérgica. Para el asma el Cuadro 1, para la rinitis el Cuadro 2, y para la dermatitis atópica el Cuadro 3. La comprobación de la eficacia predictiva de los modelos basado en los grupos de factores previos, está dada por la capacidad de usar cada factor junto con los pesos de cada uno, determinados estadísticamente, con el fin de ubicar a la persona en el grupo que tiene, o en el que no tiene el trastorno. Se hizo este análisis mediante cuadros de doble entrada, obteniéndose en todos los casos un buen nivel de capacidad predictiva. A continuación se muestran las tablas correspondientes para asma el Cuadro 4, para la rinitis el Cuadro 5, y para la dermatitis atópica el Cuadro 6.

El análisis se realiza en dos pasos importantes, univariado y luego multivariado, algunas de las variables que resultan estadísticamente significativas en el primero, no lo son en el segundo. Esto quiere decir, que la lista de variables predictivas se reduce cuando se aplican las técnicas de correlación, regresión múltiple, y discriminante.

Cuadro 1

Asma (matriz)

Datos de validez: Wilks Lambda

Prueba de función(s)	Wilks Lambda	Chi cuadrado	df	Sig
1	0,780	60,772	8	0,008

Nº de casos válidos con/sin síntomas respiratorios: 250
Nivel de confianza > 99 %

Matriz		Función*
		1
Sibilancias		0,872
Intensidad tos		0,758
Disnea		0,649
Tos nocturna		0,535
<i>D. Pteronnisynus</i>		0,171
<i>D. farinae</i>		0,142
Prueba F. pulmonar		0,090

Variables ordenadas por tamaño absoluto de correlación
Función*: grupos de correlación entre variables discriminantes y funciones discriminantes canónicas estandarizadas.

Cuadro 2

Rinitis (matriz)

Datos de validez: Wilks Lambda

Prueba de función(s)	Wilks Lambda	Chi cuadrado	df	Sig
1	0.752	81,317	8	0,000

Nº de casos válidos con/sin síntomas nasales: 293
Nivel de confianza > 99 %.

Matriz		Función*
		1
Fosa nasal izquierda		0,756
Fosa nasal derecha		0,745
Obstrucción		0,371
Mucosa pálida		0,271
Contam. ambiental		0,236
Cambio-temperatura		0,169
Edad		0,114
Mucosa congestiva		0,113

Variables ordenadas por tamaño absoluto de correlación.
Función*: grupos de correlación entre variables discriminantes y funciones discriminante canónicas estandarizadas.

Cuadro 3

Dermatitis atópica (matriz)

Datos de validez: Wilks Lambda

Prueba de función (s)	Wilks Lambda	Chi cuadrado	df	Sig
1	0,678	40,176	9	0,000

Nº de casos válidos con/sin síntomas en piel: 110
Nivel de confianza > 99 %

Matriz		Función*
		1
Pliegues de flexión agudo		0,677
Edad		0,581
Síntomas en cuello		0,406
Pliegues de flexión		0,363
Prurito		0,324
Síntomas en piel		0,299
Pápulas		0,193
Pápulas localizadas		0,186
Pápulas generalizadas		0,085

Variables ordenadas por tamaño absoluto de correlación.
Función*: Grupos de correlación entre variables discriminantes y funciones discriminantes canónicas estandarizadas.

Cuadro 4

Modelo de asma. Relación entre predictor y enfermedad. Eficacia predictiva (EP)

	Grupo de selección para análisis 1		Total
	Con asma	Sin asma	
Con síntomas respiratorios	53	29	82
Sin síntomas respiratorios	40	128	168
Todos	93	157	250

E.P.: 72 %

Cuadro 5

Modelo rinitis. Relación entre predictor y enfermedad. Eficacia predictiva(EP)

	Grupo de selección para análisis 1		Total
	Con rinitis	Sin rinitis	
Con síntomas nasales	274	1	275
Sin síntomas nasales	11	7	18
Todos	285	8	293

E.P.: 96 %

Cuadro 6

Modelo dermatitis atópica. Relación entre predictor y enfermedad. Eficacia predictiva (EP)

	Grupo de selección para análisis 1		Total
	Con dermatitis	Sin dermatitis	
Con síntomas en piel	21	3	24
Sin síntomas en piel	18	68	86
Todos	39	71	110

E.P.: 81 %

Los valores promedio de IgE total, para las distintas patologías alérgicas estudiadas comprenden: rinitis (50,8 UI/mL); asma (99,2 UI/mL) y dermatitis atópica (69,12 UI/mL) y para el grupo control (49 UI/mL). El análisis de correlación de las pruebas de IgE específica a través de las pruebas dérmicas, muestra que los distintos grupos de alérgenos correlacionan entre sí. Se determina, una significancia elevada de correlación hacia las reacciones obtenidas por los alérgenos individuales constituidos en las mezclas previas positivas de gramas e inhalantes, y de moderada intensidad para los extractos de granos de polen de árboles y de proteínas alimentarias. No obstante, cuando se evalúan estos alérgenos con el asma, la rinitis alérgica y la dermatitis atópica no correlacionan significativamente; salvo la ya indicada correlación moderada de la sensibilidad al *Dermatophagoides pteronnyssinus* y *farinae* con la patología asma. La frecuencia de las pruebas dérmicas positivas para aeroalérgenos presentes en el área metropolitana de Caracas, se observa en la Figura3 y para las diferentes proteínas alimentarias, en la Figura 4.

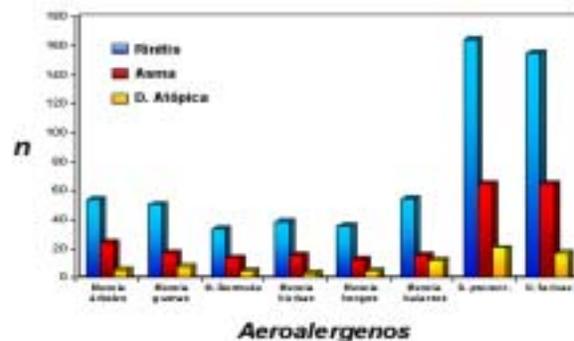


Figura 3. Frecuencia de pruebas dérmicas positivas.

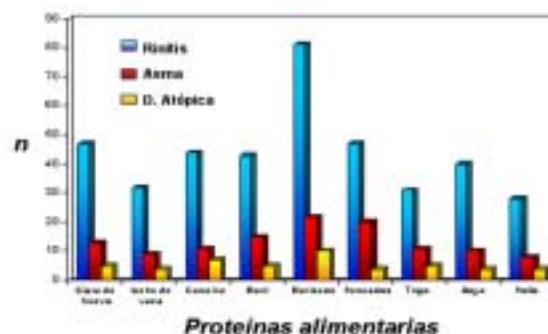


Figura 4. Frecuencia de pruebas dérmicas positivas.

DISCUSIÓN

Los aeroalergenos se encuentran ampliamente distribuidos a nivel mundial, al igual que las proteínas alimentarias denominadas mayores o principales, y solo < 1 a un 10 % de las poblaciones desarrollan enfermedad atópica alérgica aparente. Hoy día la investigación se ha orientado hacia la identificación de los mecanismos que inducen y mantienen la respuesta de hipersensibilidad con su respectiva reactividad clínica. Por el contrario, la respuesta inmune en los individuos no alérgicos y sus características clínicas ha sido muy limitada. Desde 1986, los linfocitos Th1 y Th2 son el paradigma que ha dominado la comprensión de la inmunopatología del asma, la rinitis y la dermatitis atópica. Existen nuevas expectativas con otros grupos celulares que aparecen y explican los eventos inmunológicos. Un espectro de células CD4+, incluyendo Th1, Th3, linfocitos Treg, CD25⁺ y las células asesinas naturales juegan un papel crítico en la regulación de estas patologías.

La prevalencia de las enfermedades atópicas se ha incrementado a nivel mundial (48,49). Las enfermedades alérgicas se manifiestan aproximadamente en un 30 % de la población general (50), y de ellos como previamente se enunció solo un 10 % tiene antecedentes familiares positivos de atopia (51). Particularmente para el asma, se ha determinado un incremento de prevalencia importante en las últimas décadas (52,53), observándose en esos estudios grandes dificultades para comparar la magnitud de la misma en diferentes países, por causa de la metodología aplicada. Sin embargo, la estrategia de comparaciones requiere de un gran número de respuestas para obtener una información válida. Estudios de prevalencia para el asma requieren de un mínimo de 1 000 personas, e idealmente 3 000, con un porcentaje de respuestas de un 90 %, lo que permite estimar con un grado de precisión, que se considera aceptable (54). Con estas características se ha realizado un estudio de investigación internacional sobre alergias en niños, denominado ISAAC (*International Study of Asthma and Allergies in Childhood*), el cual ha estimulado la participación de más de 50 países con criterios uniformes. Los resultados demuestran una mayor prevalencia en niños de 13 a 14 años, variando de 1,9 % a 35,3 % en diferentes centros y para las edades comprendidas entre 6 a 7 años los valores son de 1,6 % a 27,2 % (55), de igual forma, los

investigadores han observado una mayor prevalencia en los países occidentales tales como Japón y China, al ser comparados con los resultados de países en vías de desarrollo (56). La mayor prevalencia de asma la han determinado en países de habla inglesa, con una alta frecuencia de atopia (57). Aun siendo inferiores los valores de los países en vías de desarrollo, se ha reportado un aumento progresivo en la prevalencia del asma, a medida que estos se van industrializando (58), hecho que al ser correlacionado con los resultados provenientes de las zonas rurales, se observan diferencias a su favor de 25 a 50 veces más elevado (59).

Para Venezuela, las enfermedades alérgicas son uno de los problemas más significativos en salud pública, por su efecto social y económico, incluyendo: asma, rinitis alérgica y dermatitis atópica. En 1961, la prevalencia de las enfermedades alérgicas en la ciudad de Caracas era de 34,6 % en una población escolar (60) y para la década de los años ochenta, ascendió a 52,4 % en una población similar (61). Los resultados del primer estudio multicéntrico de prevalencia de enfermedades alérgicas en una población de casi 5 000 encuestados, en las principales ciudades del país para el año 1984, demostró cifras de un 43,2 %, con una prevalencia significativa de patologías a nivel del tracto respiratorio superior e inferior (62). Múltiples instituciones internacionales y venezolanas, han consolidado conceptos cada vez más uniformes para alcanzar este fin, permitiendo la comparabilidad de los resultados con la observación clínica y la definición de cada enfermedad alérgica, lo que en general debe emerger de una institución que centralice los criterios como agente rector y proyecte los mismos hacia los investigadores de la región. Hoy día, lamentablemente no todos los países han acordado seguir las mismas pautas, aunque se han dado pasos muy importantes al respecto, a través de lineamientos para el diagnóstico y control del asma por el proyecto “*International Asthma Council*”, derivándose hacia Venezuela, el proyecto “*Latinoamericano*”, el cual asiste entre sus múltiples funciones, la de promover la colaboración internacional en la investigación del asma (63).

Durante las primeras etapas de la vida, el diagnóstico erróneo de asma es muy frecuente, debido a las sibilancias producto de la bronqueolitis o influenza; y para los adultos el problema se presenta de forma similar, por causa del enfisema y de la bronquitis crónica; es por ello, que un interrogatorio

dirigido y validado, es la herramienta más importante para alcanzar un diagnóstico preciso. A pesar de las limitaciones antes planteadas, la identificación y prevalencia del asma en niños, representa a nivel mundial un rango entre 1,4 % y 11,4 %, con ciertas variaciones regionales, particularmente para Estados Unidos, donde se ha observado una prevalencia acumulativa entre 8 % a 13 %, con algunas diferencias por las zonas geográficas y tipos raciales (64).

Es importante resaltar que el 50 % de la muestra de este estudio oscila entre 0 a 15 años, y, que un 61 % del total evaluado, se encuentra en edades menores a los 23 años; es decir estamos ante la presencia de una muestra constituida por niños y adultos jóvenes. Además, observamos un predominio del sexo femenino, como reflejo de la población total venezolana.

Se determina, una frecuencia de asma en un 17,9 %, valor que llega a ser elevado y significativo, al compararse con los estudios internacionales previamente enunciados y con los reportes nacionales, procedentes de: el Hospital de Niños (J.M de Los Ríos) para 1991, cuyas cifras alcanzan un 11,52 % del total de consultas realizadas (criterios que desconocemos para su definición); y de los trabajos efectuados y publicados por el Instituto de Biomedicina en relación a las enfermedades alérgicas y la prevalencia del asma (65,66), centrados principalmente en la Isla de Coche, valores que reflejan ocupar la primera causa de consulta en la emergencia pediátrica y de egreso hospitalario. La prevalencia de asma activa, en niños menores de 10 años es de un 30 %, comparado con un 5 % en las denominadas poblaciones costeras de tierra firme. Este último valor de la Isla de Coche es considerado substancialmente elevado, ante una población genéticamente aislada, además de las condiciones ambientales similares a las observadas en la zona costera de comparación. Los niveles moderados de la IgE total, no revelan los valores elevados que se aprecian ante la presencia de helmintiasis, lo que posiblemente se deba a un factor de contaminación en algún momento de la vida de estos residentes, resultados que expresan no ser la causa etiológica principal del asma en esta población. Numerosos estudios, reportan la relación entre la infección e infestación helmíntica y el desarrollo de asma y alergia (67-69). Una amplia revisión es analizada, de como y cuales diferencias existen en la prevalencia del asma observada entre los países industrializados y en vías de desarrollo, siendo aún no concluyentes

las evidencias y los resultados actuales, que favorezcan la hipótesis del llamado efecto protector de la infestación parasitaria en relación al desarrollo del asma (70).

Las características inmunoclínicas del asma, determinan la diferencia entre los alérgicos y no alérgicos. Los niveles elevados de transcritores germinales del ácido ribonucleico mensajero (RNAm) (Iε) y cadena pesada de la IgE (Cε ARN⁺), se pueden encontrar en la mucosa bronquial de alérgicos y no alérgicos. La presencia de RANTES (molécula reguladora de activación normal de eosinófilos) una quimiocina en el fluido broncoalveolar de pacientes no alérgicos con asma es mayor, al compararse con los pacientes activos alérgicos que sufren de asma (71).

La rinitis alérgica es considerada hoy día, como una de las enfermedades alérgicas más comunes. En Estados Unidos, se efectuó un estudio de prevalencia nacional de rinitis alérgica, evaluando la edad, zona geográfica, densidad de población (urbano/rural) y sus ingresos familiares. Los resultados expresaron un 14,2 % de rinitis alérgica (estacional y perenne), con una frecuencia mayor en edades comprendidas entre los 18 a 34 años y de 35 a 49, disminuyendo progresivamente a partir de los 50 años de edad (72). Un estudio reciente, reveló una prevalencia de rinitis en un 20 % para la población norteamericana, hecho que refleja su incremento a causa de un elevado porcentaje de susceptibilidad relacionado al efecto irritante de los contaminantes atmosféricos del área, lo que facilita la entrada hacia la submucosa, de aeroalergenos sensibilizantes (73).

En Venezuela, se han reportado valores de prevalencia puntual de rinitis alérgica aún más elevados, desde los primeros meses de vida, como se observó en lactantes controlados que alcanzaron un 30 % de esta patología, a través de un estudio basado en la aplicación de medidas de educación a nivel familiar, como modelo de prevención alérgica (74). En investigaciones secuenciales en las últimas décadas, se ha observado un ascenso progresivo en la prevalencia de la rinitis alérgica en el valle de Caracas, obteniéndose cifras paralelas a los valores puntuales, que conforman las curvas de tendencia para la cuantificación del material sedimentable en la atmósfera de la región, hallazgo que orienta y demuestra la relación significativa de estos elementos contaminantes con la morbilidad de los procesos respiratorios en el área metropolitana, con un total de 79,7 % de procesos respiratorios, de los

cuales a un 42,3 % se les diagnosticó rinitis, 14 % asma y 23,4 % rinosinusitis (75).

El estudio actual, refleja la prevalencia puntual de rinitis alérgica de 54,7 % aún más elevada que los reportes previos, con dos picos de mayor frecuencia, en menores de 7 años (31,1 %) y entre 24 y 31 años de edad (21,1 %), disminuyendo progresivamente a partir de esta edad, siendo esta patología el trastorno más frecuente de atención médica en la consulta privada. Este resultado se correlaciona con el valor obtenido por el Instituto de Inmunología (IDI) de la UCV, reportado en su informe anual 1999 (76), ocupando la rinitis alérgica, la mayor frecuencia diagnóstica para la consulta de enfermedades alérgicas, tanto para niños como adultos evaluados y procedentes del perímetro geográfico de la ciudad de Caracas, con la diferencia, del estrato socio-económico para esta población, la cual presenta un Graffar inferior al de la población que asiste a la institución privada. Los resultados del Proyecto Venezuela, encuentran que las alergias respiratorias estuvieron presentes en todos los estratos y la prevalencia se incrementó con la edad y al descender de estrato, de tal manera que los niños más pobres presentaron mayor prevalencia de las mismas, en todas las edades. La probabilidad de enfermarse fue hasta seis veces mayor en los niños del estrato más bajo (Graffar III, IV, y V). Lo que nos habla de la vulnerabilidad de los estratos, donde les acompaña la desnutrición, condición que compromete la capacidad de respuesta ante las diferentes agresiones, particularmente las ambientales, lo que trae como consecuencia una alta morbilidad de enfermedades respiratorias e infecciosas (77). En los estratos más altos I y II, las condiciones de saneamiento ambiental son las ideales, las madres tienen un nivel de educación, secundaria y mayormente universitaria, lo que redundará en beneficio del estado de salud del niño, relacionándose con el alto nivel de instrucción, favoreciendo el aceptar las medidas de control medioambiental y aplicar la terapia farmacológica indicada.

En general, estas observaciones nos permiten considerar, al medio ambiente contaminado como el principal factor desencadenante de las enfermedades alérgicas a nivel respiratorio en nuestro medio, principalmente a la rinitis alérgica y el asma. Las partículas y aeroalergenos, en su mayoría se encuentran esparcidos por la atmósfera del valle, sin evidenciar influencias significativas, pero no ausentes y evidentemente relacionadas, a la calidad

de vida del paciente evaluado.

En los individuos con síntomas nasales alérgicos y no alérgicos se determina en sus tejidos a nivel nasal mastocitos y células con afinidad por la IgE. En contraste, la rinitis alérgica está asociada a niveles elevados de moléculas de ARN, expresión de IL-4 e IL-13, combinación de un número elevado de linfocitos B CD20⁺ y células que expresan Iε e Cε en especímenes de biopsia sinusal (78).

La dermatitis atópica, se reconoce como una enfermedad frecuente y frustrante, la cual presenta signos y síntomas que inducen al paciente y a sus familiares, a buscar ayuda en diferentes especialistas. Existe una correlación estrecha, entre la edad de inicio de la dermatitis atópica y su severidad, cuanto más temprana es la edad del brote primario, más severa será la manifestación de esta enfermedad (79). Del total de casos con dermatitis atópica, se observa que dos tercios de los pacientes experimentan el inicio de esta patología antes del primer año de vida y el restante antes de los primeros 5 años de edad (80). La literatura nos refleja, que el curso natural de la dermatitis atópica es muy variable, aunque la mayoría de los pacientes afectados mejoran antes de los dos años de edad y el resto, al alcanzar la etapa puberal.

La prevalencia de esta entidad clínica, ha aumentado a partir de la Segunda Guerra Mundial hasta nuestros días, según estudios epidemiológicos realizados en población infantil, valores entre 2 % a 3 % para la década de los sesenta, y de un 9 % a un 12 %, en niños nacidos posterior a los años setenta, y procedentes de países industrializados (81). En la ciudad de Caracas, existen reportes producto de la consulta por dermatitis atópica en dermatología pediátrica del Hospital Vargas, ocupando el primer lugar de frecuencia, y en la consulta de enfermedades alérgicas de la misma institución determinan un valor de 16 % (82). En el reporte del IDI (UCV) (76), la dermatitis atópica, alcanza el cuarto lugar de frecuencia diagnóstica para la consulta de enfermedades alérgicas, con un 48,3 % en niños y 25,8 % en adultos. Los resultados obtenidos en este estudio expresan una frecuencia de dermatitis atópica de un 7,5 %, con prevalencia mayor en los menores de 7 años descendiendo su valor a medida que avanza la edad. Este resultado, puede relacionarse a un efecto espejo en lo referente al rango de prevalencia actual de dermatitis atópica, reportado en otras latitudes, aun cuando esta muestra procede de una región tropical en vías de desarrollo. El valor a su

vez, se encuentra en un rango muy inferior a lo observado en los informes emitidos por algunos centros hospitalarios del valle de Caracas, posiblemente por comportarse los mismos como centros de referencia para esta entidad clínica, lo que obviamente incrementa la prevalencia a través de un sesgo mayor, en estas instituciones. En general, este resultado al ser comparado con investigaciones realizadas para la década de los años 60, 80 y 90 en nuestro medio, expresa un aumento evidente de la dermatitis atópica (83-85), lo que nos induce a revisar y unificar aún más los criterios inmunoclínicos e inmunodiagnósticos, con el fin de concretar un abordaje terapéutico más cónsono en lo relacionado a la prevención y control de los factores desencadenantes de esta enfermedad en la actualidad.

La inmunofisiología entre dermatitis atópica alérgica y la no alérgica radica, que en la primera predomina las IL-4, IL-5, e IL-13, al igual que la presencia de receptores de alta afinidad para IgE.

Llama la atención, la correlación significativa entre el asma y la dermatitis atópica, no así entre la dermatitis atópica y la rinitis alérgica. Se observa, que un 60 % de los pacientes con dermatitis atópica, manifiestan alergias respiratorias hacia la edad de 23 años, reportando que existe una relación inversa entre esta patología y el asma; cuando el asma es más severa, la dermatitis atópica tiende a mejorar y viceversa (86). Los resultados de esta investigación expresan una correlación significativa de 0,54 entre la dermatitis atópica y el asma, no así entre las otras entidades clínicas. La rinitis alérgica, parece ser independiente a la condición dérmica.

La importancia de los antecedentes familiares positivos de enfermedades alérgicas para predecir el riesgo de desarrollar una de estas entidades en su prole, ha sido establecido. Por ser un agente que predispone, estos antecedentes son un factor importante de riesgo. El riesgo es elevado cuando ambos padres (bilateral) sufren de alguna enfermedad alérgica, reportando una incidencia de hasta un 70 %, y si es uno solo de los padres (unilateral) alcanza un 50 % (87). Para la región europea, se ha determinado una incidencia por antecedentes bilaterales de un 42 %, y para aquellos niños con antecedentes bilaterales positivos para la misma enfermedad alérgica, el valor se eleva hasta un 72 % (88). Usualmente existe una influencia materna más fuerte que la paterna, como antecedente atópico. En este estudio, se observa que para los pacientes asmáticos y riníticos con antecedentes de la misma enfermedad

bilaterales y unilaterales, menos de un tercio de la población presenta antecedentes familiares positivos de enfermedad alérgica, no encontrándose por los estadísticos seleccionados significancia con la expresión de las manifestaciones clínicas observadas. Esta observación es muy interesante, por obtener valores inferiores a los reportados en países industrializados, con una carga genética significativa para enfermedades atópicas en casi dos tercios de su población. El incremento en la prevalencia de las enfermedades "atópicas" en nuestro medio en particular en las últimas décadas, aunado a estas observaciones, resalta y reitera la importancia de los factores ambientales en el desarrollo de estas enfermedades (89). Sin embargo, estos resultados sugieren la continuidad de profundizar en estudios similares a través de un personal especializado en inmunogenética, que analice una población alérgica venezolana seleccionada y representativa de las diferentes regiones del país.

Se han escrito, numerosos intentos por explicar el aumento de la incidencia y prevalencia de las enfermedades alérgicas a nivel mundial, las cuales han sido ampliamente documentadas en las últimas décadas, provenientes de Europa, Australia, Africa y América del norte, proyectando una significativa realidad en cuanto a su incremento por consecuencias del impacto en la calidad de vida, no sólo del afectado, sino además de sus familiares y las instituciones gubernamentales de salud responsables de cada país, sin que esto refleje en las pruebas estadísticas aplicadas, de que se trate de un artefacto metodológico (90-92).

Los diversos estudios epidemiológicos, nos ofrecen una oportunidad de correlacionar en forma inexplicable el estilo de vida de diferentes regiones de un país, la exposición ambiental, el desarrollo temporal del sistema inmune y la genética. En Europa, particularmente en Alemania, se ha observado una diferencia entre la prevalencia de atopía, hiperreactividad bronquial y asma, sugiriendo que el estilo de vida de la zona oeste de ese país, presenta un mayor riesgo que favorece el desarrollo de una respuesta alérgica, al compararse con el esperado que reside en un medio ambiente territorial externo con una atmósfera contaminada (93). Este hecho, nos llama la atención en esta investigación por los niveles de prevalencia observada para el asma, en las diferentes zonas de Caracas, con una mayor frecuencia hacia la franja norte y sureste del área metropolitana, posiblemente debido a tres

razones importantes como son: a) a una mayor afluencia de pacientes procedentes de las zonas cercanas a la institución evaluadora; b) a la posibilidad de un transporte atmosférico de partículas, producto de las turbulencias atmosféricas generadas en el valle por contaminantes y aeroalergenos que se distribuyen en mayor o menor grado en todos sus sectores, a predominio de las zonas norte y sureste del área metropolitana de Caracas, generando expresiones particulares de síntomas de enfermedades alérgicas de acuerdo al diámetro aerodinámico de las partículas predominantes y su depósito en diferentes niveles del árbol bronquial (superior e inferior); y c) nos refleja las características de la población que acude a esta institución privada con un estilo de vida elevado en lo referente a la educación y a un mayor poder adquisitivo, en su mayoría pertenecientes a un estrato socioeconómico Graffar I y II.

A partir de 1988, se estructuran las bases para efectuar el diagnóstico inicial del problema de la prevalencia del asma y de otros procesos respiratorios a nivel del valle de Caracas, utilizando criterios geográficos, climatológicos, urbanísticos, demográficos, epidemiológicos, estadísticos e inmunoclínicos, observando una coincidencia entre los días críticos de broncoespasmo con situaciones anticiclónicas y concentración elevada de material particulado, principalmente hacia los subsectores demarcados en el mapa geográfico de acuerdo a la rosa del viento con los números II, VII y VIII, equivalente a los sectores norte y suroeste respectivamente, determinándose un índice de correlación entre el nivel integral de partículas, aerosoles y gases emitidos en el aire de la ciudad (94). Estos resultados, a su vez promovieron el análisis de las fuentes de origen de partículas sedimentables, lo que permitió identificar las industrias de rocas y cemento cercanas, como las principales emisoras, además de determinar una significativa tendencia, entre el reporte de casos por enfermedades respiratorias, las variables meteorológicas y los contaminantes aéreos de la zona en estudio, durante el período seleccionado para el análisis (95). Los contaminantes son emitidos a la atmósfera a través de una combustión incompleta de fuentes de fósiles y otros procesos físicos y químicos, los cuales cambian drásticamente la composición de la atmósfera (96). En general, en el valle de Caracas, los vehículos automotores son una de las fuentes más importantes de contaminantes (97,98). Por esta

razón, previo al estudio anterior se analizaron los resultados de investigaciones similares (99,100), lo que permitió definir como objetivo principal el determinar la presencia de plomo y diferentes hidrocarburos en las partículas sedimentadas desde la atmósfera, tomando las muestras de los túneles de las autopistas y su asociación con las diferentes fuentes vehiculares. Los resultados preliminares confirman, que las partículas suspendidas son más ricas en plomo que las sedimentadas, y también que una variedad de tres a cuatro anillos hidrocarbonados están presentes en las muestras, con un elevado potencial carcinogénico.

Las características de las manifestaciones clínicas en el tracto respiratorio superior o inferior van a depender de la reacción que se produzca a nivel del tejido bronquial según el diámetro de la partícula depositada, a mayor diámetro mayor será el impacto en el tracto superior, específicamente a nivel nasal (101). Para este fin, se han investigado y demostrado la presencia de partículas en el aire del valle de Caracas, en un rango entre 43 y 500 μm , y al plomo como el indicador principal y más representativo de la contaminación proveniente del parque automotor.

En nuestro medio, se ha procedido inicialmente a establecer un rango de valores de referencia para los parámetros de evaluación inmunodiagnóstica de las enfermedades alérgicas, con el fin de poder inferir posteriormente los resultados de los pacientes, y seleccionar los parámetros de predicción de las mismas. Estudios inmunoclínicos, han demostrado que el nivel sérico de IgE total, tiende a ser más elevado en los adultos y niños alérgicos, que los no alérgicos no parasitados, particularmente en el trópico, siendo hoy día, su valor diagnóstico muy limitado en los países donde la infestación helmíntica es endémica (102-104). Hace dos décadas, se efectuó un trabajo muy extenso calculando la sensibilidad y especificidad diagnóstica de la concentración de IgE total, aplicando tres niveles de corte, el primero a 320 UI/mL, donde la especificidad era de 98 %, pero la sensibilidad se reducía a un 55 % para los individuos con asma, y a un 30 % para los pacientes con rinitis alérgica; cuando el nivel de corte se tomó en 100 UI/mL, la sensibilidad ascendió a un 78 % y a 60 % en asmáticos y riniticos respectivamente, descendiendo la especificidad hasta alcanzar un valor de 80 % para ambos grupos (105). Es decir que, cuanto más bajo es el nivel de corte seleccionado, la sensibilidad y la especificidad tienden a acercarse en relación a sus valores más elevados.

En el área metropolitana de Caracas, se determina el nivel de IgE total en población normal escolar no atópica, no parasitada (14); se analiza las variaciones en los niveles séricos de esta inmunoglobulina por grupos de edad, en individuos no alérgicos no parasitados (controles), en los no alérgicos y parasitados por helmintos; y en los alérgicos no parasitados (106). Se reporta la media geométrica de IgE total, para enfermos alérgicos no parasitados por helmintos, en estratos socioeconómico Graffar III (585 UI/ml) y Graffar I y II (87,09 UI/ml), y sus respectivas medias de acuerdo a las patologías analizadas. Se obtuvo valores por cada entidad alérgica, hasta siete veces más elevados para el grupo de pacientes con Graffar III; lo que sugiere, la búsqueda de factores no parasitarios o residuales de una helmintiasis previa, que estén elevando significativamente los valores de este anticuerpo.

El estudio actual, expresa los niveles de IgE sérica total similar al estudio previo para Graffar I y II de alérgicos no parasitados, llamando la atención el valor de la media geométrica para los pacientes con asma, ocupando el nivel más elevado de las tres entidades clínicas estudiadas. La media geométrica de IgE sérica total para la denominada rinitis alérgica, es bastante baja cuando se compara con los valores reportados en otras latitudes en pacientes con síntomas similares. Una posible explicación, además del componente inflamatorio inespecífico presente como producto de la prevalente contaminación ambiental, es la infección asociada, usualmente observada a nivel de los senos paranasales, la cual se refleja a través del examen físico, por la presencia de una respuesta inflamatoria en los cornetes inferiores con un aspecto congestivo asociado a una secreción mucopurulenta, sin descartar además de la presencia de una respuesta en fase tardía de la reacción de hipersensibilidad, cuando se comprueba la sensibilización hacia alérgenos ambientales o alimentarios. Clínicamente, se determina el predominio de obstrucción nasal uni o bilateral, similar a lo reportado para 1993 (107), obteniendo en la matriz de estudio un mayor grado de obstrucción a nivel de la fosa nasal derecha, por causa de la hipertrofia y congestión de los cornetes.

La media geométrica de IgE total en dermatitis atópica, es de 69 UI/mL, llamando la atención por su bajo nivel, a diferencia del criterio reportado de un aumento progresivo en más de un 80 % de los pacientes afectados, además de correlacionarse los niveles de IgE elevados, con la severidad de la

misma. Por el contrario, en esta investigación se observa una relación inversa, hacia el concepto de niveles normales de IgE, equivalente a los llamados normo-respondedores para algunos pacientes, especialmente con dermatitis atópica “pura” no parasitados (108).

En general, la muestra de la población total estudiada, presenta un valor promedio de IgE sérico total más elevado para los individuos que tienen una determinada entidad atópica (asma, rinitis alérgica y dermatitis atópica), respecto a las que no la tienen y son los llamados “grupo control” dentro de la muestra poblacional, pero esta diferencia no llega a ser estadísticamente significativa. Esto puede atribuirse a tres razones: a) que los individuos que ingresan como pacientes a la consulta privada no constituyen un grupo control verdadero, llevan de antemano la presunción de presentar una posible enfermedad no atópica; b) que los integrantes del estudio presenten patologías alérgicas con características de normo o hipo-respondedores, por la presencia de niveles normales o bajos de IgE total y presencia de IgE específica hacia uno o más alérgenos; y c) que la mayoría de los individuos manifiestan cuadros clínicos inflamatorios no mediados por IgE, sino por otros mecanismos llamados inespecíficos, producto del predominio de la contaminación ambiental prevalente en la ciudad de Caracas.

Exposiciones progresivas hacia un alérgeno, parecen aumentar la posibilidad de sensibilización (109), aunque otros investigadores han reportado no haber encontrado esta relación (110). El análisis de correlación entre la IgE específica para los diferentes mezclas de alérgenos aplicadas en las pruebas dérmicas, refleja una asociación elevada hacia las reacciones obtenidas por los alérgenos individuales constituidos en las mezclas previas positivas de gramas e inhalantes, y de moderada intensidad para el extracto de granos de polen de árboles y de proteínas alimentarias, no obstante estas pruebas no correlacionan de forma significativa con la aparición o exacerbación de los síntomas de los pacientes que sufren de rinitis y dermatitis atópica, pero si entre los asmáticos y la sensibilidad hacia ácaros, tales como el *Dermatophagoides pteronnysinus* y *farinae*, lo que conforma parte de la matriz para el modelo multivariable de esta entidad.

Se ha establecido una dosis respuesta de interacción entre la exposición hacia ácaros y la sensibilización hacia los mismos en los pacientes

asmáticos (111). Diversos estudios, evidencian la importancia de la exposición continua hacia alérgenos o agentes causales en el desarrollo de la hiperreactividad bronquial y de una respuesta inflamatoria crónica, observada con frecuencia en el asma (112). La restricción estricta, de exposición hacia la población de ácaros, principalmente en la habitación del paciente alérgico, se asocia a una disminución importante en la hiperreactividad bronquial y de los síntomas de asma (113).

Este conjunto de factores, identificados a partir de una muestra poblacional de nacionalidad venezolana y residenciados en el área metropolitana de Caracas, consolida la estructuración de una matriz que prepara un modelo inmunoclínico discriminante multivariable, para cada una de las enfermedades alérgicas con o sin atopia en nuestro medio tropical, a través de sus respectivos indicadores, obteniéndose un elevado índice de confianza, superior al 99 %. Es así, como expresa: a) un gran nivel de confianza por su capacidad de predicción; y b) diferencia entre la población enferma de una determinada entidad clínica por alergia y la población que no la presenta. La rinitis obtuvo el valor más alto como modelo, seguido de la dermatitis atópica y por último el asma. Este estudio, reconfirma lo publicado previamente en relación a la caracterización inmunoclínica de la rinitis alérgica y su predominio de expresión sintomática de obstrucción nasal por causa de la hipertrofia de cornetes.

Se observó que los padres desde un nivel medio a elevado de educación, están siempre alertas a las fluctuaciones de la severidad sintomática en sus hijos, más aun cuando han sido alérgicos por varios años y reconocen el proceso con facilidad, no así, los que por primera vez se exponen a estos síntomas, llamándoles la atención cualquier eventualidad o por el contrario ignorando las manifestaciones importantes y cierto grado de severidad de las mismas. En los adultos, se encuentra una fuerte asociación entre una historia tomada en detalle según las características de la residencia del paciente y las pruebas dérmicas positivas hacia alérgenos regionales, con resultados muy similares a lo observado en menores de edad (114).

Es bien conocido, que los síntomas empeoran y se agravan por la exposición continua hacia concentraciones del alérgeno causal. La falla, puede deberse a la falta de apreciación por el médico, la familia o el paciente, en relación al incremento de la severidad al exponerse hacia el o los alérgenos

sensibilizantes y en identificar la estacionalidad o época para el trópico de mayor concentración ambiental de este agente (115). Para las regiones tropicales, las especies de plantas anemófilas en particular tienen un período de floración característico, manteniendo niveles de granos de polen total de la familia y sus especies en la atmósfera, a medida que la estación de floración progresa (116).

Resultados previos, sugieren que el patrón de polisensibilización demostrado en la población alérgica venezolana, oculta la reactividad estacional específica, como se determina en los pacientes con rinitis alérgica de variedad estacional, sensibles a un alérgeno individual y corroborado a través de la historia inmunoclínica y la positividad hacia las pruebas dérmicas específicas. La orientación diagnóstica y la cronicidad de una patología alérgica catalogada como perenne, proviene en su mayoría por la sensibilización hacia el *Dermatophagoides pteronnyssinus* y/o *farinae*, esporas de hongos ambientales, y su asociación significativa hacia granos de polen que pudiesen expresarse de manera estacional, pero secuenciales en su tiempo de floración. Esto orienta, hacia una posible interrelación entre el concepto sugerido de poliestacionalidad tropical del ambiente y la polisensibilización antigénica del individuo, así como la estacionalidad individual con la reactividad específica hacia un solo alérgeno; y la denominada estacionalidad mixta (conjugación de los variedades estacionales identificadas de diferentes especies de plantas sensibilizantes y los alérgenos de presencia continua en la atmósfera o perennes) con la expresión inmunoclínica de patologías combinadas, de alta prevalencia en nuestro medio (117). La polisensibilización por la presencia de múltiples alérgenos dentro y fuera de las viviendas, causan en el trópico, una incorrecta identificación de asociación de los síntomas y sus causales, afectando al paciente alérgico y su entorno familiar, además de la aplicación inadecuada de una terapia efectiva.

En general, este estudio permite diferenciar los pacientes alérgicos atópicos respondedores, de los que carecen de criterios inmunoclínicos considerados como respondedores pasivos o hiporrespondedores, definir los factores de discriminación de sensibilización, evaluar la significativa interacción entre los múltiples contaminantes y los alérgenos presentes en la ciudad de Caracas, los cuales están iniciando o exacerbando el proceso inflamatorio de

las vías aéreas mayores y menores, hecho que sugiere continuar con líneas de investigación que tipifiquen aún más, el daño a nivel del tejido pulmonar, que evalúen y actualicen las normativas de diagnóstico y terapéutica, y que a su vez continúen determinando para nuestra ciudad, el límite permitido de concentración atmosférica de los principales contaminantes ambientales, en beneficio de la población de riesgo. Reportes recientes, expresan un avance en esa dirección a través de un equipo multidisciplinario e interinstitucional (118), así como su aplicación en una situación de catástrofe ambiental, y sus efectos en los pacientes alérgicos presentes en la misma (119,120).

Finalmente, las infecciones pueden interferir con el patrón de expresión atópica, tales como las infecciones virales a nivel del tracto respiratorio inferior, sin producir sibilancias en edades tempranas de la vida, protegiendo el desarrollo de sensibilización alérgica en pacientes atópicos, a nivel de las vías aéreas; por el contrario, las infecciones virales tardías, aumentan y empeoran un cuadro de asma preexistente. Estudios de naturaleza clínica y experimental inducidos por infecciones virales han llevado a la identificación de los mecanismos de inflamación los cuales pueden comprometer y producir obstrucción de las vías aéreas mayores y menores. Los principales factores asociados, están relacionados a la replicación viral y a la severidad clínica. Nuevos avances en virología molecular y el análisis de la respuesta inmune hacia las infecciones virales, obviamente llevarán hacia el desarrollo de nuevas estrategias en la prevención y tratamiento de los procesos respiratorios inducidos por estos agentes (121).

Es así como, la industrialización progresiva del área metropolitana de Caracas, el entorno marginal, el hacinamiento, mayor concentración de partículas en el aire, y la no significancia en relación a los antecedentes familiares positivos para asma y rinitis en la población estudiada, orientan hacia la influencia del medio ambiente como inductor inicial del proceso inflamatorio, el cual puede revertirse con las medidas de educación orientadas al control ambiental interno y externo, producto de las investigaciones previas. La aplicación de estas indicaciones va a depender del diagnóstico preciso de la entidad clínica, su grado de severidad y la discriminación de sensibilización hacia agentes ambientales o factores causales que se han identificado en la matriz seleccionada. El éxito de esta investigación va a

depender de su proyección y aplicación posterior, al alimentar un programa modelo, supervisado a través de una gerencia a nivel gubernamental y sustentado por un programa educativo, el cual debe ser dirigido a la población de riesgo, lo que proyecta hacia la evidente prevención del desarrollo de la reacción de hipersensibilidad y a la transformación progresiva de pacientes activos alérgicos atópicos o respondedores, hacia respondedores pasivos alérgicos con y sin atopía.

Se determina la matriz inmunoclínica para el dermatitis atópica, la rinitis alérgica y el asma en nuestro medio, correlacionando de manera similar a través de la aplicación de técnicas estadísticas con los criterios internacionales para la dermatitis atópica y el asma, estableciendo de esta forma, los elementos de mayor peso diagnóstico. En el caso particular de la rinitis alérgica, se corrobora un patrón autóctono de mayor expresión sintomática, producto de un proceso inflamatorio mixto, desencadenado por la alta concentración de contaminantes atmosféricos en la región geográfica y la sensibilización hacia alérgenos procedentes del valle de Caracas.

Se concluye, que las diferencias entre las formas de enfermedad alérgica y no alérgica de las enfermedades atópicas se comportan como un espejo en la complejidad de sus parámetros. La presencia de IgE específica para nuestro medio tropical es relevante para diferenciar las formas de patologías de carácter inflamatorio alérgico del no alérgico. Es imprescindible que las regiones caractericen las enfermedades atópicas alérgicas de acuerdo a su expresión inmunoclínica. El futuro terapéutico en relación a la prevención y control de estas enfermedades, va a depender de la identificación de los alérgenos importantes y contaminantes ambientales, los cuales comprometen el inicio o perpetuidad del mecanismo inflamatorio local. De igual forma es indispensable evaluar la transición entre la fase latente o silente hacia la activa y lograr la viceversa en el mismo individuo, pasando de hipersensibilidad a tolerancia.

Es indispensable iniciar el tratamiento a los alérgicos no atópicos, y en los atópicos que se encuentren en la fase de transición hacia el inicio de su respuesta alérgica con manifestaciones clínicas. Es importante a través de un programa modelo de interdisciplina reevaluar las definiciones de estas patologías, sugiriendo clasificar las patologías atópicas y no atópicas en alérgicas extrínsecas, intrínsecas y mixtas o combinadas.

Se estructura un modelo predictivo multivariable por cada enfermedad alérgica estudiada. Se determina el peso de cada factor para efectuar esa distinción, con un alto nivel de confianza, superior al 99 % para cada entidad inmunoclínica y una elevada eficacia predictiva; lo que permite por primera vez, no solo caracterizar las patologías alérgicas, en una muestra de pacientes venezolanos procedentes de la ciudad de Caracas con un clima templado de variedad tropical, además de diferenciar a los pacientes alérgicos de los no alérgicos, los activos de los pasivos o hiporrespondedores.

Estos modelos, proyectan servir en forma pionera de guía en la aplicación asistencial de criterios validados a ser utilizados por profesionales del país en el campo de la inmunología clínica, donde el volumen de casos por pacientes "alérgicos", sobrepasa la capacidad de atención médica actual, además de un horario limitado por la especialidad hacia la evaluación de los casos verdaderos, aunado a un escaso equipo de salud entrenado en esta área. La aplicación de este primer modelo predictivo multivariable de discriminación de enfermedades alérgicas, proyecta reducir el impacto económico de estas entidades clínicas hacia el paciente, la familia afectada y por consecuencia al estado venezolano, principal promotor de la salud de nuestra población.

REFERENCIAS

- Schwartz R. A cell culture model for the lymphocyte clonal anergy. *Science*. 1990;248:1349-1356.
- Ponce P D. Historia clínica como factor de discriminación de sensibilización alérgica. Tesis doctoral UCV 2003.
- Aldrey O. El estudio ISAAC en Venezuela. Aceptado para publicación. *Rev Soc Ven Asma Alergia e Inmunol*.
- Blackey C. Experimental researches on the causes and nature of catarrhus aestivus (Hay Fever or Hay Asthma) Londres: Balieres, Tindall and Cox; 1873.
- Ishizaka K, Ishizaka T. Identification of gamma-E antibodies as a carrier of reaginic activity. *J Immunol*. 1967;99:1187.
- Benacerraf B, McDevitt H. Histocompatibility linked immune response genes. *Science*. 1972;175:273.
- HayGlass K. Why are you not allergic?. *ACI International* 2003;15:208-213.
- Global strategy for asthma management and prevention. Update from: WHO/NHLBI workshop report: National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute, Publication Number 02-3659; 2002:50.
- Brehler R, Luger T. Atopy: Immunodeviation and environment. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;104 (6):1128-1129.
- Romagnani S. The role of lymphocytes in allergic disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;105:399-408.
- Holgate S. Genetic and environmental interaction in allergy and asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 1999; 104:1139-1146.
- Meyers D, Beaty T, Colyer C, Marsh D. Genetics of total serum IgE levels: A regressive model approach to segregation analysis. *Genet Epidemiol*. 1991;8:351-359.
- Pérez-Rojas, G, Paul Moya H, Abadí I, Bianco N. Seronegative spondyloarthropathies and HLA antigens in a mestizo population. *Tissue Antigens* 1984;23(2):107.
- Ponce P D, Anderson O, Ilja R, Monzón A, Bianco N. Total serum IgE in venezuelan school children. *Clin Allergy*. 1983; 13: 521- 524.
- Williams C, Galli S. The diverse potential effector and immunoregulatory roles of mast cells in allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;105(5):847-859.
- O' Garra. Cytokines induce the development of functionally heterogeneous T helper cell subsets. *Immunity*. 1998; 8:275-283.
- Murata T, Taguchi J, Puri R. Interleukin-receptor alpha but not alpha chain: A functional component of interleukin-4-receptors. *Blood*. 1998;91:3884-3891.
- Zurawski S, Chomarat P, Djossou O, Bidaud C, McKenzie A, Miossec P, et al. The primary binding subunit of the human interleukin-4-receptor is also a component of the interleukin-13-receptor. *J Biol Chem*. 1995;270:13869-13878.
- Murata T, Puri R. Comparison of IL-13 and IL-4 induced signaling in EBV-immortalized human B cells. *Cell Immunol*. 1997;175:33-40.
- Jiang H, Harris M, Rothman P. IL-4/13 signaling beyond JAK/STAT. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;105 (6):1063-1070.
- Chomarat P, Bauchereau J. Interleukin-4 and interleukin-13. Their similarities and discrepancies. *Int Rev Immunol*. 1998;17:1-52.
- van-Kooten C, van der Popuw Kraan T, van Oers R, Aarden L. Both naive and memory T cells can provide help for human IgE production, but with different cytokine production requirements. *Eur Cytokine Netw*. 1992;3:289-297.

23. Kapsenberg M, Hilkens C, Wierenga E, Kalinski P. The paradigm of type 1 and type 2 antigen-presenting cells. Implications for atopic allergy. *Clin Exp Allergy*. 1999;2:33-36.
24. Mekori Y, Metcalfe D. Mast cell-T cell interactions. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;104:517-523.
25. Ishizaka K, Ishizaka T. Allergy. En: Paul W, editor. *Fundamental Immunology*. 2ª edición. New York: Raven Press; 1998.p.867-888.
26. Jacoby D, Castello R, Fryer A. Eosinophil recruitment to the airway nerves. *J Allergy Clin Immunol*. 2001; 107:211-218.
27. Capron M, Desreumaux P. Immunobiology of eosinophils in allergy and inflammation. *Res Immunol*. 1997;148:29-33.
28. Gleich G. Mechanisms of eosinophil-associated inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 2000; 105:651-663.
29. Takizawa H, Ohtoshi T, Kikutani T, et al. Histamine activities bronchial epithelial cells to release inflammatory cytokines in vitro. *Int Arch Allergy Immunol*. 1995;108:260-267.
30. Herrick CA, Bottomly K. To respond or not respond: T cells in allergic asthma. *Nature Rev Immunol*. 2003;3:405-412.
31. Staefinman R, Hawiger D, Nussenzweig M. Tolerogenic dendritic cells. *Ann Rev Immunol*. 2003;21:685-711.
32. Tournoy K, Kips J, Pauwels R. Is Th1 the solution for Th2 in asthma? *Clin Exp Allergy*. 2002;32:17-29.
33. Powrie F, Maloy K. Immunology. Regulating the regulators. *Science*. 2003;299:1030-1031.
34. Weiss S. Parasites and asthma/allergy: What is the relationship? *J Allergy Clin Immunol*. 2000;105:205-210.
35. Lauener R, Birchler T, Adamski J, Braun-Fahrlander C, Bufe A, Herz U, et al. ALEX study group. Expression of CD14 and Toll-like receptor 2 in farmers' and non-farmers' children. *Lancet*. 2002;360:465-466.
36. Maloy K, Powrie F. Regulatory T cells in the control of immune pathology. *Natur Immunol*. 2001;2:816-822.
37. Jutel M, Akdis M, Budak F, Aebischer-Casaulta C, Wrzyszc M, Blazer K, et al. IL-10 and TGF-beta cooperate in the regulatory T cell response to mucosal allergens in normal immunity and specific immunotherapy. *Eur J Immunol*. 2003;33:1205-1214.
38. Wuthrich B. Atopic dermatitis flare provoked by inhalant allergens. *Dermatológica* 1989;178:51-53.
39. American Thoracic Society. Definitions and clasifications of chronic bronchitis, asthma and emphysema. *Am Rev Respir Dis*. 1962;85:762-768.
40. ARIA. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108(Suppl):147-333.
41. Hanifin J, Rajka G. Diagnosis features of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol*. 1980;92(Suppl):44.
42. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Procedures for the collection of diagnostic blood specimen by venipuncture; approved standard. 4ª edición. NCCLS Document H3-A4, Wayne, PA: NCCLS, 1998.
43. Barbee R, Halonen M, Lebowitz M, Burrows B. Distribution of IgE in a community population sample: Correlation with age, sex, and allergen skin test reactivity. *J Allergy Clin Immunol*. 1981;68:106-107.
44. Norman P. In vivo methods of study of allergy. Skin and mucosal tests, technique and interpretations. En: Middleton E Jr, Ellis E, Reed C, editores. *Allergy, principles and practice* 2ª edición. St Louis: The C. V. Mosby Co.; 1983.p.297.
45. SPSS Inc. SPSS Base 8. Applications guide. Chicago: SPSS Publications. 1988.
46. Dawson-Saunders B, Tratt R. Basic and clinical biostatistics. 2ª edición. Chicago: Appleton and Lange. 1994.
47. Godman S. Toward evidence-based Medical Statistics, 1: The P value fallacy. *Ann Intern Med*. 1999;130: 995-1004.
48. Burr M. Is asthma increasing? *J Epidemiol Community Health*. 1987;41:185-189.
49. Anderson H. Is the prevalence of asthma changing? *Arch Dis Child*. 1989;64:172-175.
50. Visscher M, Hanifin J. Atopic dermatitis and atopy in non-clinical populations. *Acta Derm Venereol*. 1989; 144(Suppl):34.
51. Wood C. How common is food allergy? *Acta Paediatr Scand*. 1986;323(Suppl):76.
52. Anderson H, Butland B, Strachan D. Trends in prevalence and severity of childhood asthma. *BMJ*. 1994;308:1600-1604.
53. Beasley R, Crane J, Lai C, Pearce N. Prevalence and etiology of asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;105(Suppl):466-472.
54. Asher I, Keil U, Anderson H, Beasley R, Crane J, Martinez F, et al. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): Rationale and methods. *Eur Respir J*. 1995;8:483-491.
55. ISAAC SC. Worldwide variation in the prevalence of atopic diseases: The international study of asthma and allergies in childhood (ISAAC). *Lancet*. 1998; 351:1225-1232.

HIPERSENSIBILIDAD VS TOLERANCIA

56. Perace N, Sunyer J, Cheug S, Chinn S, Bjorksten B, Burr M, et al. Comparison of asthma prevalence in the ISAAC and the ECRHS. *Eur Respir J*. 2000;16:420-426.
57. Burney P, Malmberg E, Chinn S, Jarvis D, Luczynska C, Lai E. The distribution of total and specific serum IgE in the European Community Respiratory Health Survey. *J Allergy Clin Immunol*. 1997;99:314-322.
58. Hsieh H, Tsai Y. Increasing prevalence of childhood allergic disease in Taipei, Taiwan, and the outcome. 1991. En: Miyamoto T, Okuda M, editores. *Progress in Allergology and Clinical Immunology*, Kyoto, Japan. Gottingen Germany: Hogrefe & Huber Publisher; 1992.p.223-225.
59. Keeley D, Neill P, Gallivan S. Comparison of the prevalence of reversible airways obstruction in rural and urban Zimbabwean children. *Thorax*. 1991;46: 549-553.
60. Benaím Pinto C. La alergia y la inmunología clínica en Venezuela como prototipo de país tropical. 1981. *Memorias de las IV Jornadas venezolanas de alergia e inmunología*. Caracas: Impresor GHERB; 1984:173-200.
61. Anderson O, Orozco A, Ponce P D. Incidencia de las enfermedades atópicas en la población escolar venezolana. *Acta Científ Venez*. 1980;31:145.
62. Ponce P D, Muñoz JF, Quijada L, Fernández R, Ossott B, Bianco N. Prevalencia y características inmunoclínicas de las enfermedades alérgicas en Venezuela. Reporte preliminar. *Acta Científ Venez*. 1984;35(Suppl): 302.
63. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. NHLBO/WHO. 1995. Workshop Report Publication. Number 93-3569.
64. Holgate S, Robinson C, Church M. Mediators of immediate hypersensitivity. En: Middleton E Jr., Reed C, Ellis E, Adkinson F Jr, Yunginger J, editores. *Allergy, principles and practice*. 3ª edición. The C. V. Mosby Co; 1988.p.1225-1262.
65. Lynch N, DiPrisco-Fuenmayor M. High allergic reactivity in a tropical environment. *Clin Allergy*. 1984; 14:233-240.
66. Lynch N, Hagel I, Palenque M, Di Prisco M, Escudero J, Corao L, et al. Relationship between helminthic infection and IgE response in atopic and nonatopic children in a tropical environment. *J Allergy Clin Immunol*. 1998;101:217-221.
67. Lynch N, Isturiz G, Sánchez Y, Perez M, Martinez A, Castes M. Bronchial challenge of tropical asthmatics with *Ascaris lumbricoides*. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 1992;2:97-105.
68. Hagel I, Lynch N, Perez M, Di Prisco M, Lopez R, Rojas E. Relationship between the degree of poverty and the IgE response to *Ascaris* infection in slum children. *Trans R Soc Trop Med Hygiene*. 1993; 87:16-18.
69. Palmer L, Pare P, Faux J, Moffatt M, Daniels S, LeSouef P, et al. Fc(RI) polymorphism and total serum IgE levels in endemically parasitized Australian aborigines. *Am J Hum Genet*. 1997;61:182-188.
70. Weiss S. Parasites and asthma/allergy: What is the relationship? *J Allergy Clin Immunol*. 2000;105:205-210.
71. Conti P, DiGioacchino M. MCP-1 and RANTES are mediators of acute and chronic inflammation. *Allergy Asthma Proc*. 2001;22:133-137.
72. Nathan R, Meltzer E, Selner J, Storms W. Prevalence of allergic rhinitis in the United States. *J Allergy Clin Immunol*. 1997;99(Suppl):808-814.
73. Shusterman D, Murphy MA, Balmes J. Subjects with seasonal allergic rhinitis and nonrhinitis subjects react differentially to nasal provocation with chlorine gas. *J Allergy Clin Immunol*. 1998;101:732-740.
74. Ponce P D, Benarroch L, González Cerrutti R, Barroso R, Carneiro F, Meijomil P. Educación familiar, un modelo de prevención alérgica. *Invest Clín*. 1996;37 (4):221-245.
75. Ponce P D. Contaminación atmosférica. Visión Científica. En: Instituto Ciencias de la Tierra UCV, editores, OPS/OMS 1998. *Memorias del I Symposium: Caracas. Contaminación atmosférica, exposición y riesgo*; 1998, 5 de junio, Caracas, Venezuela; 1998.p. 21-27.
76. Instituto de Inmunología (IDI) Facultad de Medicina. Universidad Central de Venezuela. División de Servicios de Salud. Informe anual. Caracas, Venezuela, 1999:34-36.
77. Mendez Castellano H, Mendez M. Sociedad y estratificación. Método Graffar Méndez Castellano. Caracas. Fundacredesa. 1994: 206.
78. Sánchez G, Albaladejo M, García-Alonso A, Muro M, Hernández J, Alvarez M. Soluble CD23 (sCD23) serum levels and lymphocyte subpopulations in peripheral blood in rhinitis and extrinsic and intrinsic asthma. *Allergy*. 1994;49:587-592.
79. Musgrove K, Morgan J. Infantil e eczema. *Br J Dermatol*. 1976;95:365-372.
80. Rajka G. The clinical aspects of atopic dermatitis. En: Rajka G, editor. *Atopic dermatitis: Major problems in dermatology*. Vol 3, Londres: W B Saunders Co Ltd.; 1975.p.4-39.
81. Marti R, Grant Kels. Atopic dermatitis: An update. *J*

- Am Acad Dermatol. 1996;35:1-13.
82. Duran M. Dermatitis atópica. En: Rondón L, editor. *Dermatología*. Caracas, Venezuela; 1996.p 381-430.
 83. Benaim Pinto C. Investigaciones de la incidencia de alergias en el medio escolar de Caracas. *Rev Venez San Asist Social*. 1961;26(2):413-418.
 84. Wollenberg A, Bieber T. Atopic dermatitis: From the genes to skin lesion. *Allergy*. 2000;55:205-213.
 85. Hanifin J. Atopic dermatitis. En: Middleton E Jr, Reed E, Ellis E, Adkinson N Jr, Yunginger J, Busse W, editores. *Allergy, principles and practice*. 4ª edición. Mosby Year Book, Inc.; 1993.p.1581-1604.
 86. Wuthrich B. Epidemiology and natural history of atopic dermatitis. *Allergy Clin Immunol Int*. 1996;8:77-82.
 87. Zeiger R. Development and prevention of allergic disease in childhood. En: Middleton E Jr, Reed E, Ellis E, Adkinson N Jr, Yunginger J, Busse W, editores. *Allergy, principles and practice*. 4ª edición. Mosby Year Book, Inc.; 1993.p.1138-1139.
 88. Von Mutius E. The influence of birth order on the expression of atopy in families: A gene-environment interaction? (Editorial). *Clin Exp Allergy*. 1998; 28:1454-1456.
 89. Ponce P D. El medio ambiente ¿Un riesgo para el asmático? *Acta Científ Venez*. 2000;51(1):116-119.
 90. Lee B, Chew F, Goh D. Changing prevalence of childhood allergic diseases in Singapore. *Proceedings of the 5th West - Pacific Allergy Symposium; 1997; 7th Korea - Japan Joint Allergy Symposium. Bologna (Italy): Monduzzi; 1997.*
 91. Perdrizet S, Neukirch F, Cooreman J, Liard R. Prevalence of asthma in adolescents in various parts of France and its relationship to respiratory allergic manifestations. *Chest*. 1978;91(Suppl):104-106.
 92. Van Niekerk C, Weinberg E, Shore S, Heese H, Van Schalkwyk D. Prevalence of asthma: A comparative study of urban and rural Xhosa children. *Clin Allergy*. 1979;9:319-324.
 93. Pearce N, Weiland S, Keil U, Lanngrdge P, Anderson H, Strachan D. Self-reported prevalence of asthma symptoms in children in Australia, England, Germany and New Zealand: An international comparison using the ISAAC written and video questionnaires. *Eur Respir J*. 1993;6:1455-1461.
 94. Ponce P D. El medio ambiente ¿Un riesgo para el asmático? *Acta Científ Venez*. 2000;51(1):116-119.
 95. Ponce PD. Prevalencia y caracterización inmunoclínica de las enfermedades alérgicas. En: Ponce P D, editora. *Manual de Diagnóstico y Tratamiento de las Enfermedades Alérgicas*. Imprenta Universitaria, Caracas. 1981.p.625-638.
 96. Fernández R, Galarraga F. Lead concentration and composition of organic compounds in settled particles in road tunnels from the Caracas Valley-Venezuela. *Environm Geochem Health*. 2001;23:17-25.
 97. Lara V, Bifano C, Sanhueza E. Pb, Cd, Mn y Fe en las partículas respirables del centro de Caracas. *Acta Científ Venez*. 1984;35:369-373.
 98. Fernández A, Fernández R, Canion N, Loreto D, Benzo Z, Fraile R. Metals determination in atmospheric particulates by atomic absorption spectrometry with sturry sample. *Int Atomic Spect*. 12(4):11-118.
 99. Fernández R, Ramirez A. Geochemical study of the deposited particles in the Caracas tunnels in Venezuela. *Rev Int Contam Ambient*. 1993;9(2):126.
 100. Togias A. Rhinitis and asthma: Evidence for respiratory system integration. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111:1171-1183.
 101. Carshwell F, Merret J, Merret T, Meakins RH, Harland PS. IgE, parasites and asthma in Tanzanian children. *Clin Allergy* 1977;7:445-453.
 102. Turner K, Feddema L, Quinn E. Nonspecific potentiation of IgE parasitic infections in man. *Int Arch Allergy Appl Immunol*. 1979;58:232-236.
 103. Jarrett E, Kerr J. Thread worms and IgE in allergic asthma. *Clin Allergy*. 1973;3:203-207.
 104. Witting H, Belloit J, De Fillippi, Royal G. Age-related serum immunoglobulin E levels in healthy subjects and in patients with allergic disease. *J Allergy Clin Immunol*. 1980;66(4):305-313.
 105. Ponce PD, Suárez, V, Marquez, M, Bianco, N. Niveles séricos de IgE total en población venezolana alérgica no parasitada. *Acta Científ Venez*. 1986; 36(Supl):68.
 106. Ponce P D, Uribe M, Wolf I. Allergic and Nonallergic Rhinitis: Their characterization in a tropical environment. *Invest Clín*. 1990;31(3):129-138.
 107. Novak N, Bieber T. Allergic and nonallergic forms of atopic diseases. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;112: 252-262.
 108. Christiansen S, Martin S, Schleicher N, Koziol J, Hamilton R, Zuraw B. Exposure and sensitization to environmental allergen of predominantly Hispanic children with asthma in San Diego's inner city. *J Allergy Clin Immunol*. 1996;98:288-294.
 109. Chan-Yeung M, Becker A, Lam J, Dimich-Ward H, Ferguson A, Warren P, et al. House dust mite allergen levels in two cities in Canada: Effects of season, humidity, city and home characteristics. *Clin Exp Allergy*. 1995;25:240-246.

110. Custovic A, Taggart S, Francis H, Chapman M, Woodcock A. Exposure to house dust mite allergens and the clinical activity of asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 1996;98:64-72.
111. Pauli G, Quoix E, Hedelin G, Bessot JC, Ott M, Dietemann A. Mite allergen content in mattress dust of dermatophagoides-allergic asthmatics/rhinitics and matched controls. *Clin Exp Allergy.* 1993;23:606-611.
112. Munir A, Einarsson R, Dregorg S. Mite (Der p I, Der FI), cat (fel d I) and dog (Can fI) allergens in dust from Swedish day-care centers. *Clin Exp Allergy.* 1995;25:119-126.
113. Murray A, Milner R. The accuracy of features in the clinical history of predicting atopic sensitization to airborne allergens in children. *J Allergy Clin Immunol.* 1995;96:588-596.
114. Naranjo P. Etiological agents of respiratory allergy in tropical countries of central and south America. *Ann Allergy.* 1958;29:362-374.
115. Serrano H. Aeroalergenos y alergias respiratorias en Maracaibo y otras regiones del estado Zulia. *Kasmera.* 1973;4(3):107-127.
116. Ponce PD, Salgado-Labouriau M, Hernandez A, Alvarez F, Rull V, Guariglia M, et al. Common airborne allergens and their clinical relevance in the Caracas valley. *Investig Clín.* 1991;32(4):157-186.
117. Hernández A. Agenda médico ambiental. Aspectos ambientales de Vargas antes, durante y ex-pos del evento meteorológico del 16-12-99. *Gac Méd Caracas* 2000;108 (3):362-367.
118. Ponce P D, Fernández R. Primer Simposium: Caracas, Contaminación atmosférica, exposición y riesgo. Resultados, observaciones y sugerencias. *Gac Méd Caracas.* 1999;107(2)251-257.
119. Ponce P D. Situación de salud en el estado Vargas. Catástrofe a final del siglo XX. *Gac Méd Caracas.* 2000;108(3):353-361.
120. Gern J, Busse W. The role of viral infections in the natural history of asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2000;106:201-212.

Juan Pedro Chuecos Miranda (1859-1897)

Leopoldo Briceño-Iragorry

Individuo de Número

Este culto y talentoso médico trujillano, nació en la misma capital del Estado Trujillo en 1859, hijo de Don Juan Pedro Chuecos, combativo periodista y hombre público y de Doña Teresa María Miranda Veracochea. Sus estudios de bachillerato los hizo en el Colegio Federal de Trujillo y se graduó de Bachiller en Filosofía en 1876 y luego se inscribió en la Universidad Central para cursar medicina teniendo entre sus profesores a los insignes médicos José de Briceño, Elías Rodríguez, Nicanor Guardia entre otros. Completaba su formación humanística con la incorporación a los programas universitarios de materias como química, botánica, zoología, idiomas dictados por sabios como Ernst, Frydensberg y otros. Realizó pasantías en el Hospital de Caridad de 1879 a 1882 y se graduó de Bachiller en Medicina en 1882 con temas a desarrollar como fueron: 1º De la acción de la luz sobre los organismos, 2º Efecto de las contusiones sobre las serosas. Obtuvo la Licenciatura en Medicina y Cirugía en agosto de ese año y luego en el mismo mes el Grado de Doctor en Medicina y Cirugía en acto solemne con el ceremo-

nial de estilo, en la Capilla de San Francisco.

Inmediatamente regresó a su tierra natal y se dedicó a ejercer con éxito el arte quirúrgico; tuvo especial predilección por la docencia, era escritor brillante, prosista atildado, poeta y orador de palabra fácil y elocuente. Colaboró con la Revista Valera de gran difusión local. En octubre de 1883 trabajó en el Colegio Nacional de Niñas. Luego se trasladó a Mérida donde tuvo una actuación brillante. En 1887 fue escogido para inaugurar en la Universidad de los Andes los estudios de patología interna como cátedra separada y más tarde sustituye a Hernández Bello en la cátedra de anatomía.

En 1888 concurrió al Congreso Nacional como Diputado por el Gran Estado de Los Andes y por los años de 1891-92 fue Secretario del Presidente de la República Dr. Raimundo Andueza Palacio. Murió trágicamente en Caracas en 1897.

REFERENCIAS

Carrillo PE. Médicos Trujillanos. Valera 1974.