

# Evolución natural de la enfermedad alérgica en el niño

Désirée Larenas-Linnemann, MD, FAAAAI, Dist.Intl.FACAAI

Hospital Médica Sur, México DF

Coordinadora Nacional de ARIA para México

Presidente de Interest Section IRSOC, American Academy of Allergy, (AAAAI)

Past President Comité de Inmunoterapia, AAAAI

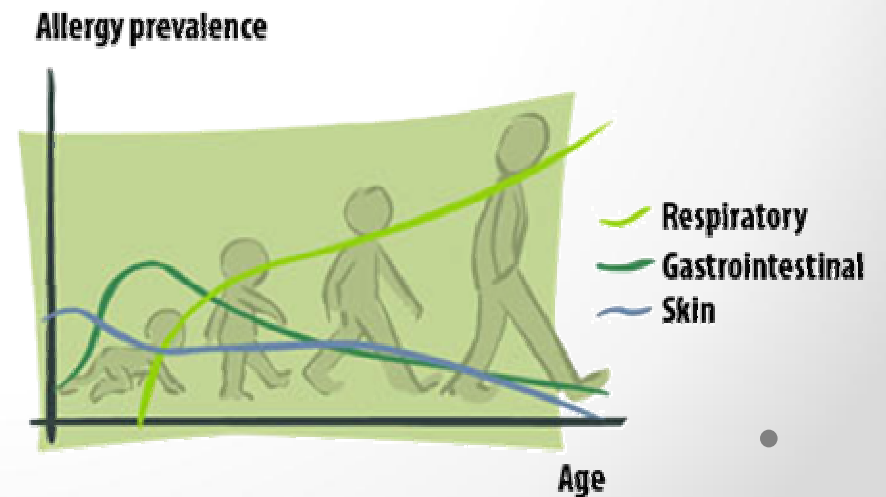
Presidente Comité de Inmunoterapia CMICA, México

Member Immunotherapy committee World Allergy Organization

Secretary IT task force on dosing, European Academy of Allergy & CI

# Contenido

- Mecanismos de la reacción alérgica
- La marcha alérgica
- Sensibilización alérgica
- Alergia alimenticia
- (Dermatitis atópica, rinitis alérgica)
- Sibilancias – asma
- Prevención

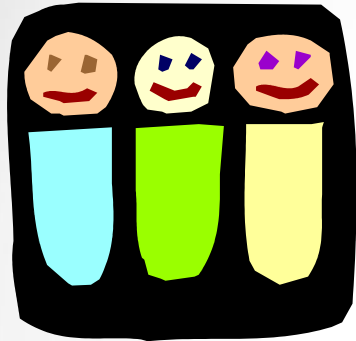


# Mecanismos de la reacción alérgica

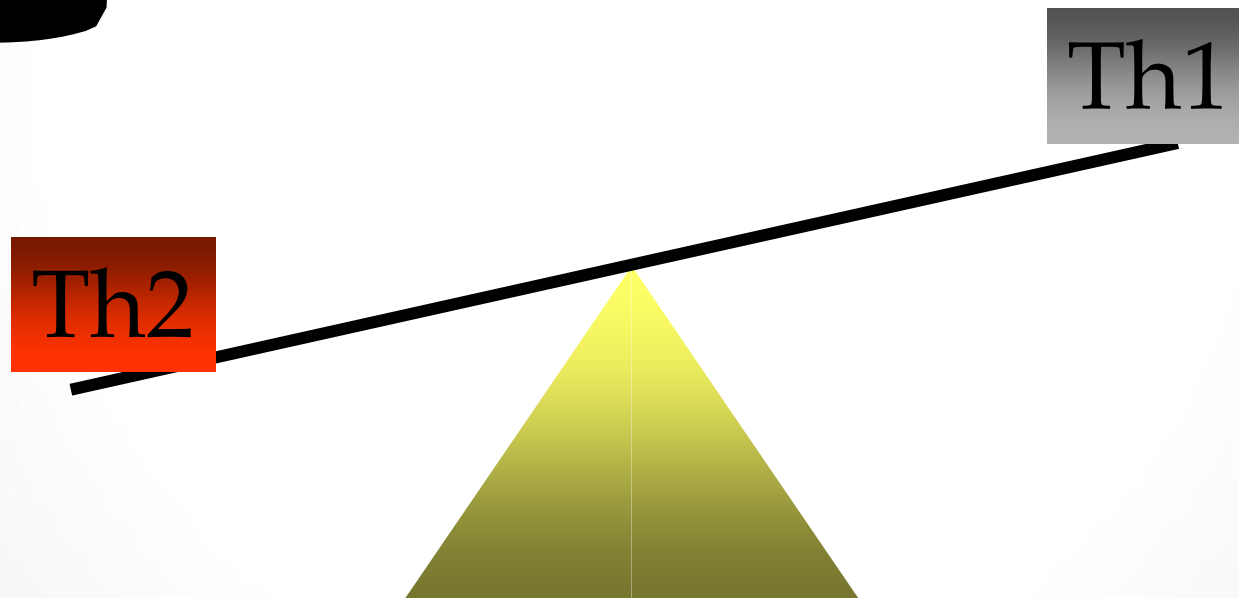
...



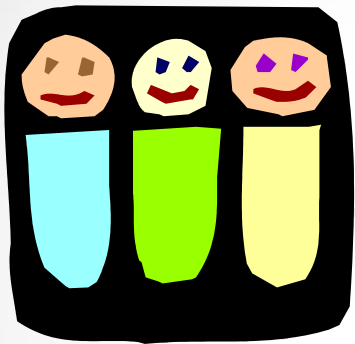
# Desarrollo del sistema inmune y la hipótesis de la higiene



Nacimiento: Th2



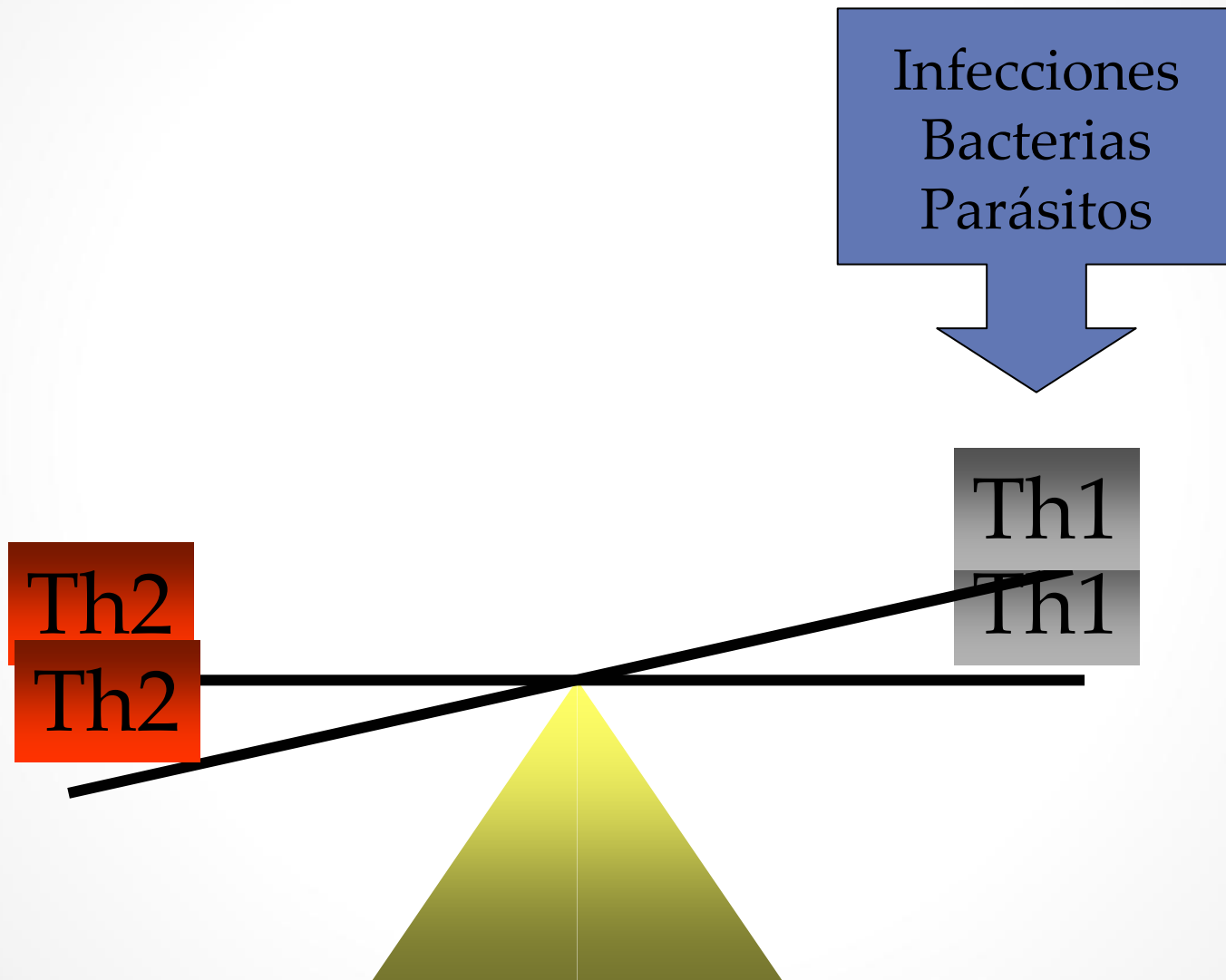
# Desarrollo del sistema inmune y la hipótesis de la higiene



## Nacimiento: Th2

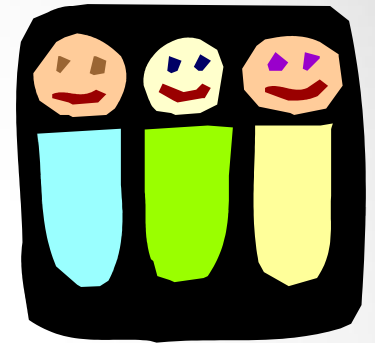


# Cooperación de linfos T



# Desarrollo del sistema inmune y la hipótesis de la higiene

Nacimiento: Th2



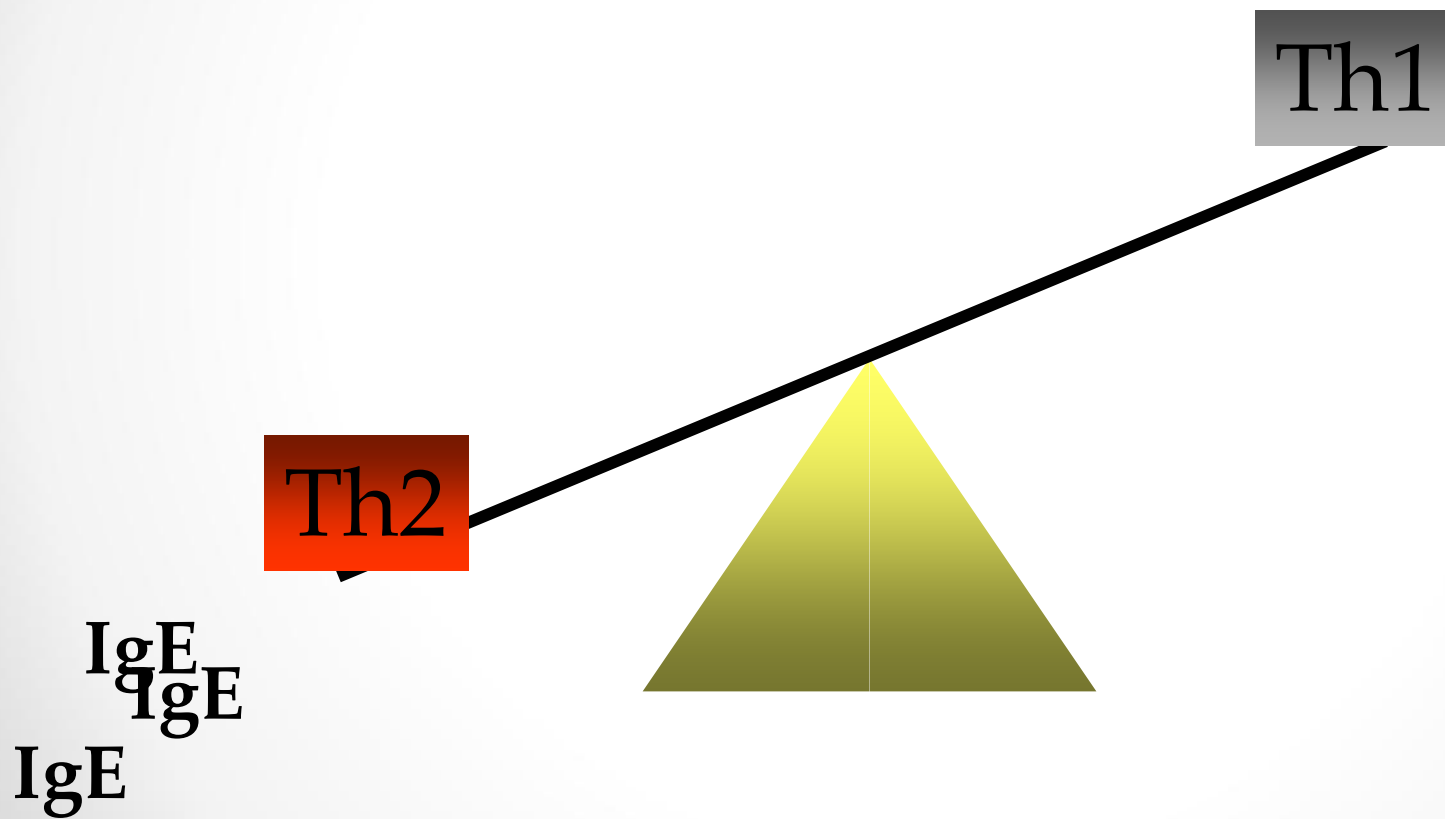
Hijo único:  
Pocas  
infecciones

Exposición  
alergenos

Aún Th2  
Alergias



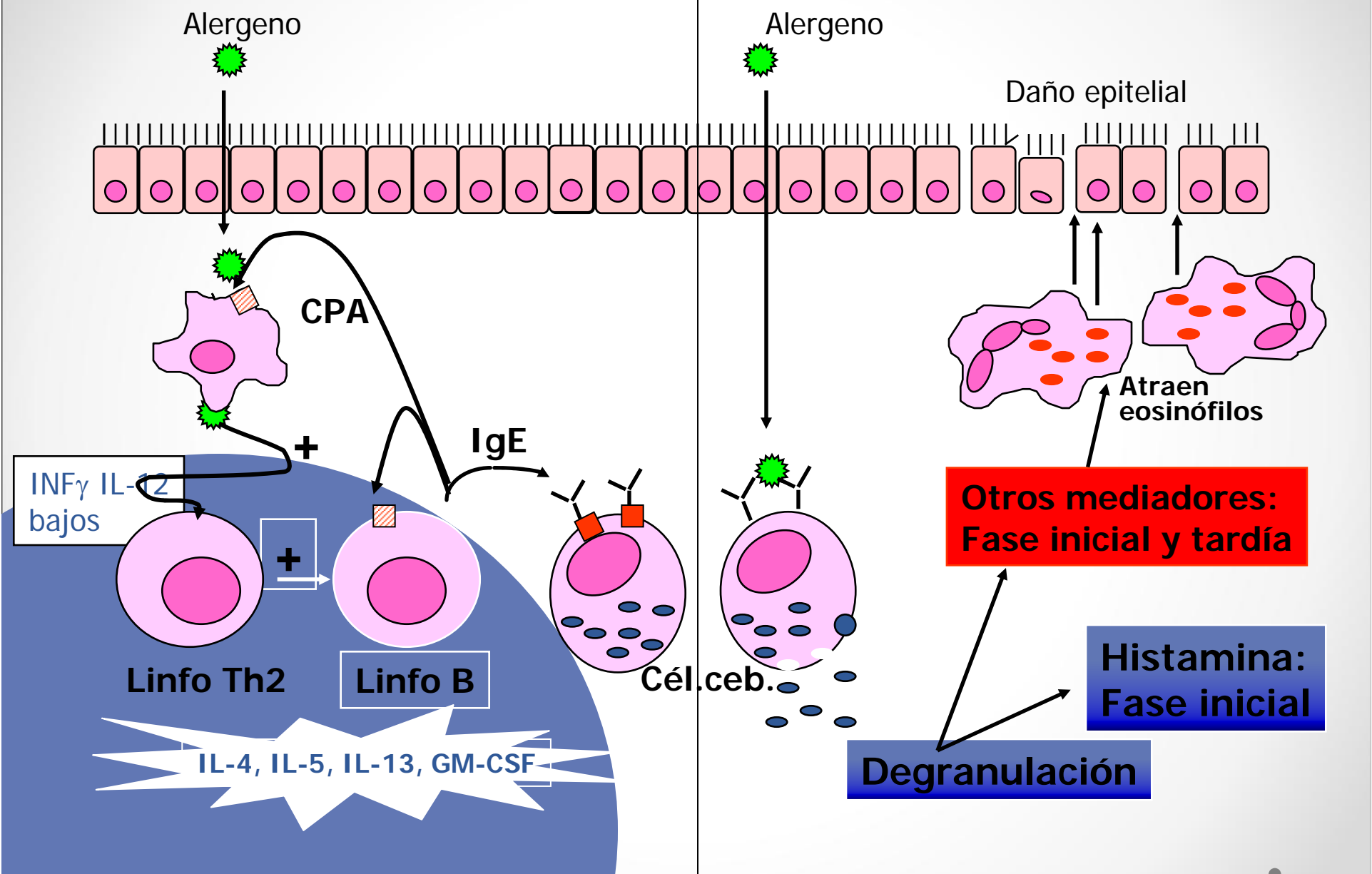
# Cooperación de linfos T





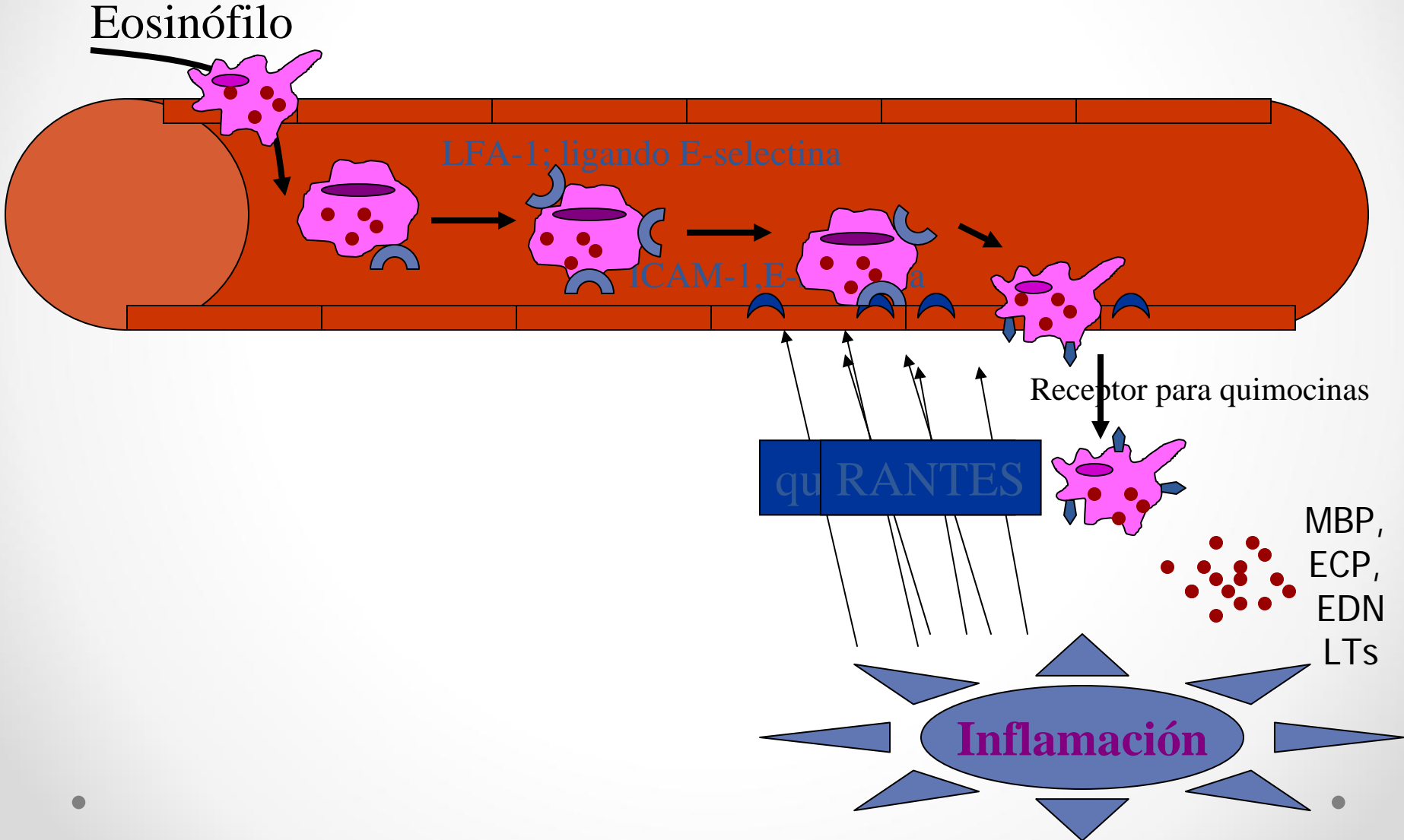
# SENSIBILIZACIÓN

# REACCIÓN ALÉRGICA

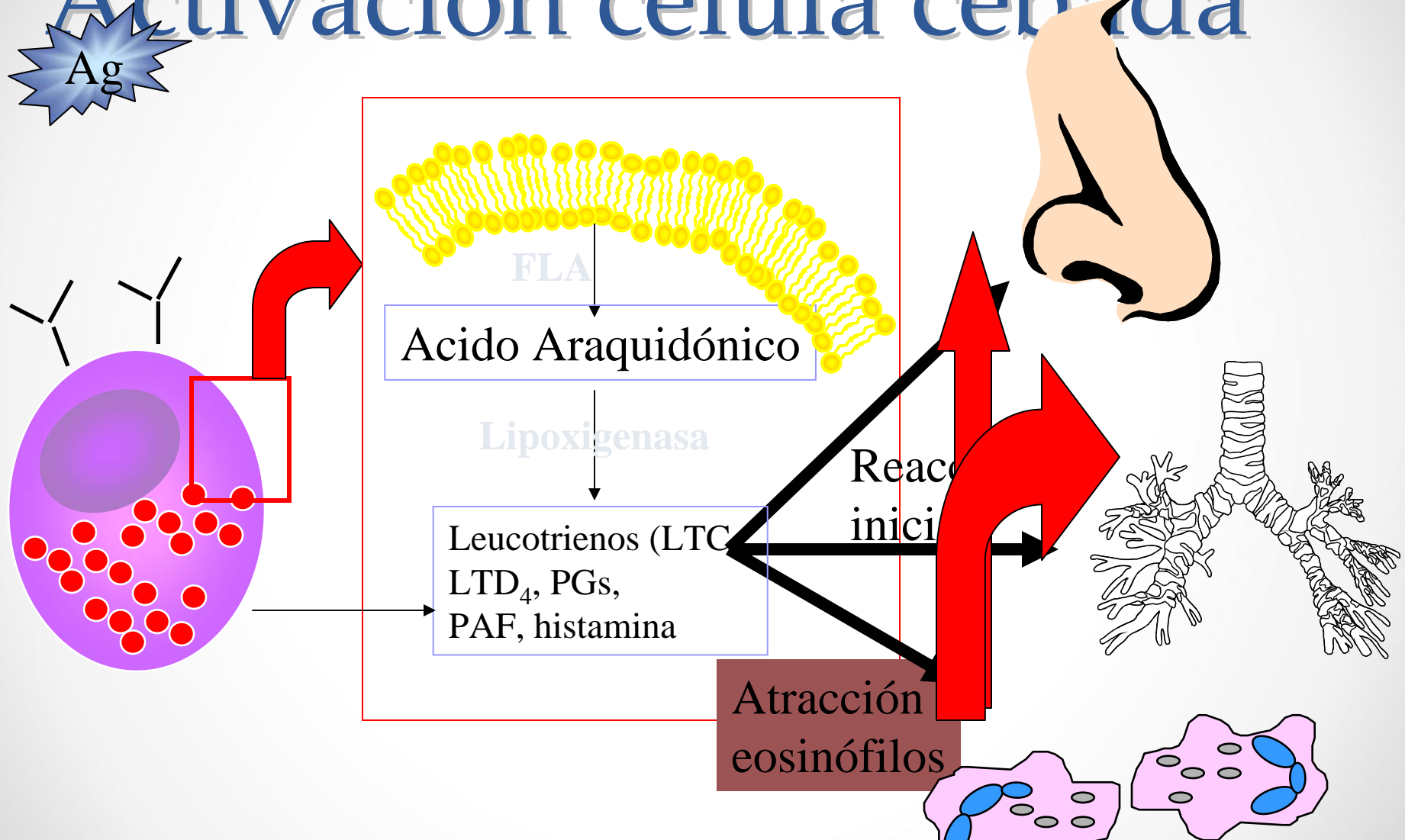


CPA = Célula presentadora de antígeno, Cel.Ceb = Célula Cebada

# Moléculas de adhesión

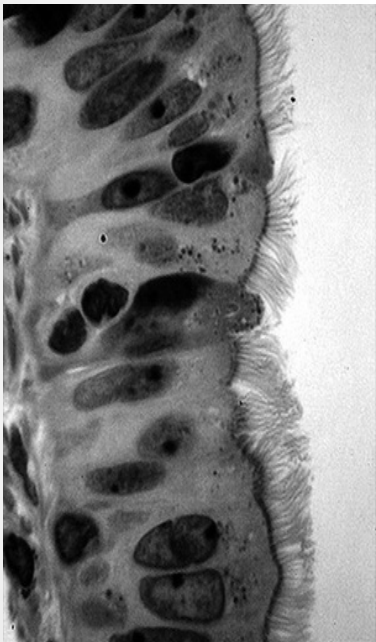


# Activación célula cebada



Reacción alérgica tardía: Síntomas duraderos

# Mediadores que participan en la Inflamación



Epitelio normal

Reacción inicial:

Histamina, Leucotrienos,  
Prostaglandinas, quimocinas,  
RANTES, Eotaxina

>> ++ Moléculas de Adhesión

>> Llegada eosinófilos

Reacción tardía:

degranulan >> MBP, EDN, EPO, ECP

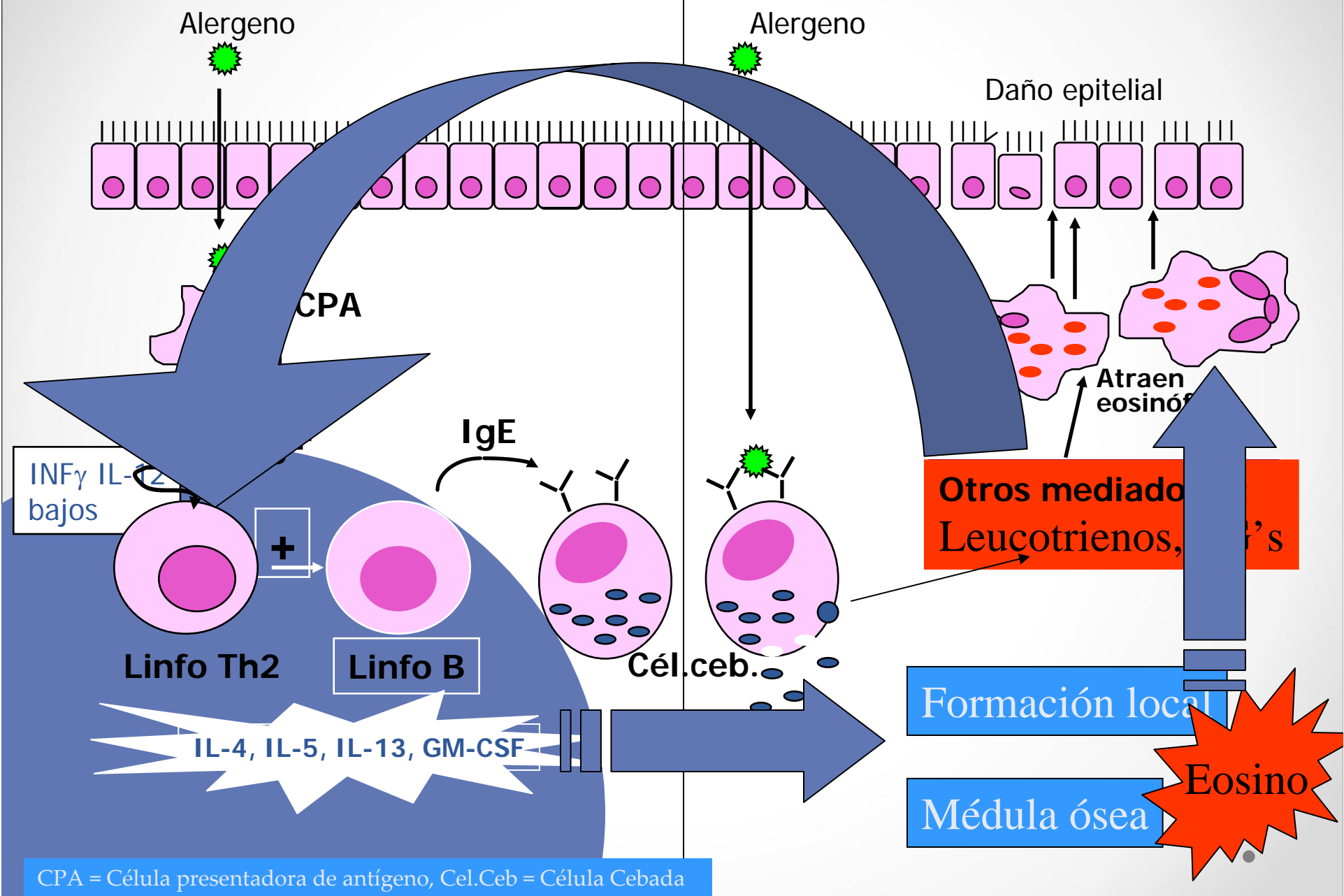
Mediadores



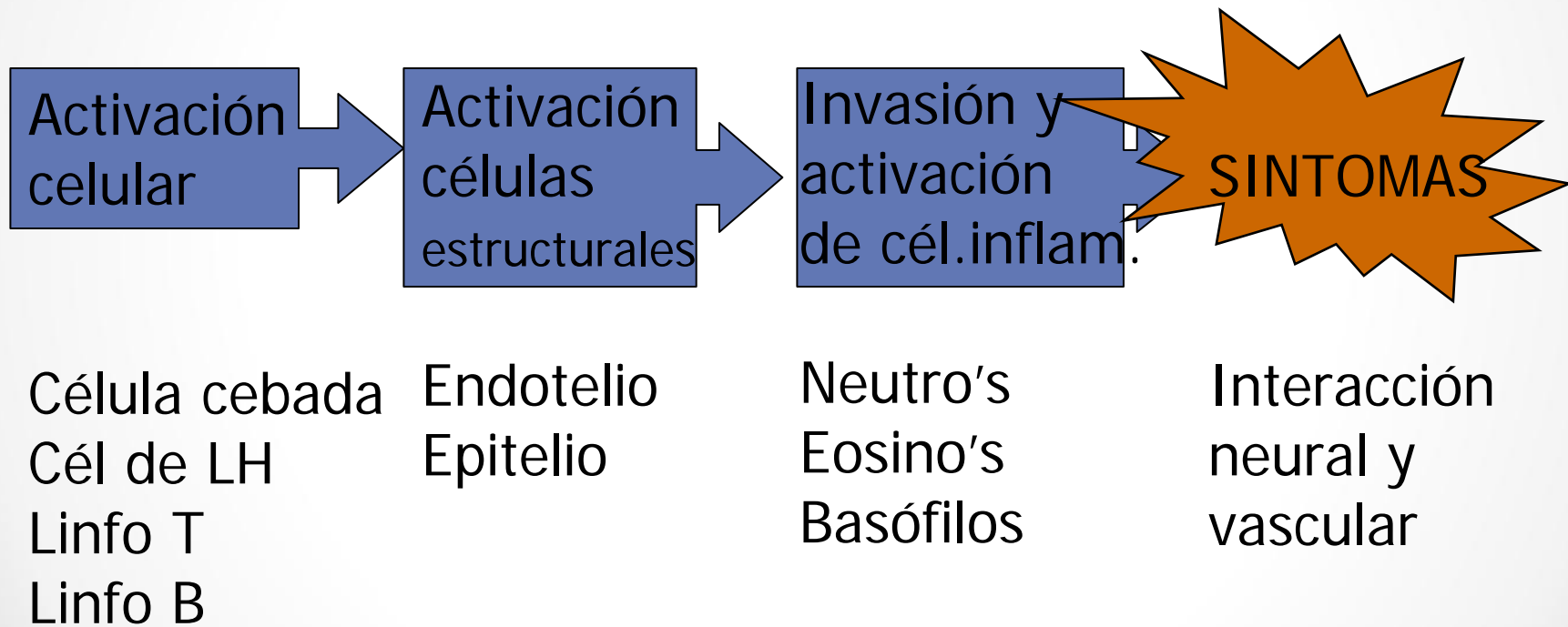
Inflamación

# SENSIBILIZACIÓN

# REACCIÓN ALÉRGICA



# Desarrollo de enfermedad alérgica

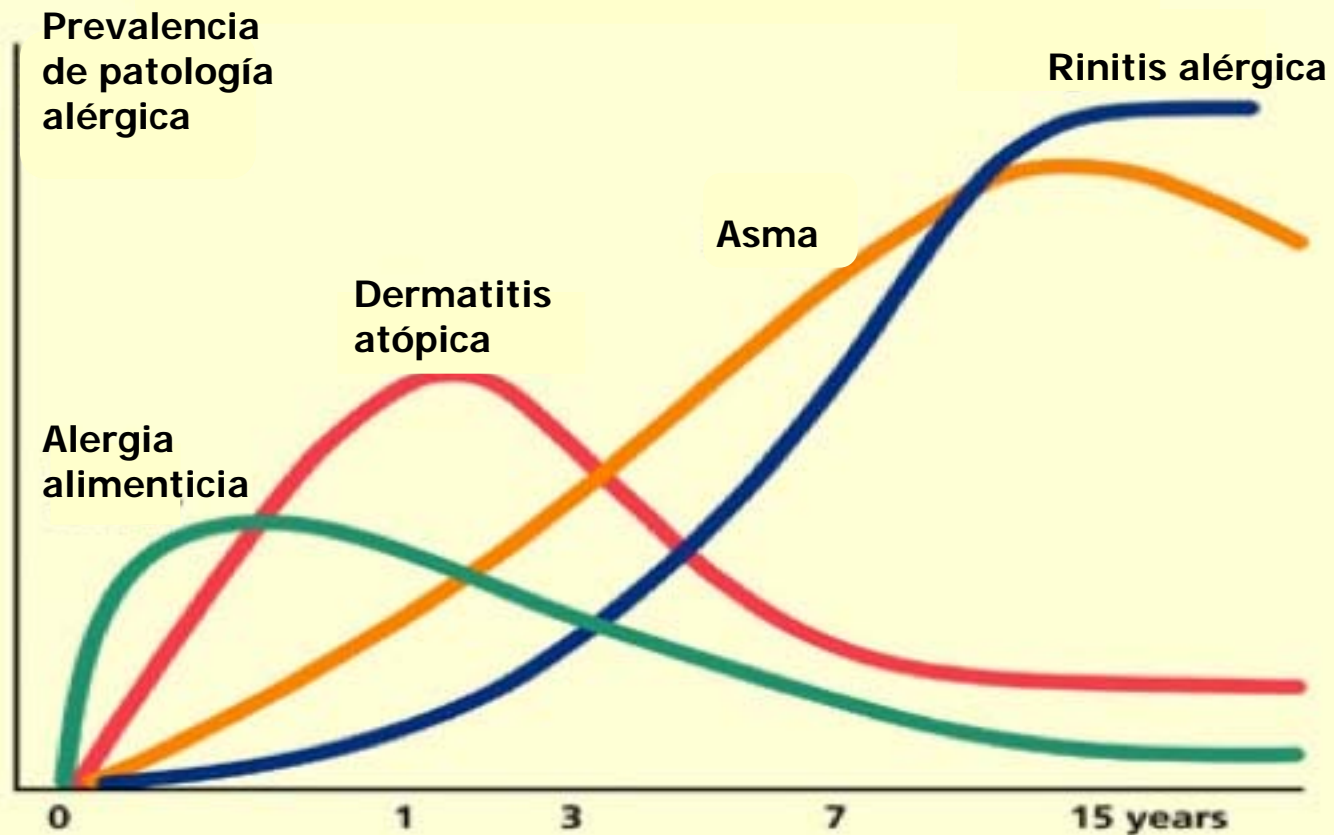


# Alergia: Enfermedad Sistémica, Manifestaciones Clínicas Locales



# La marcha alérgica

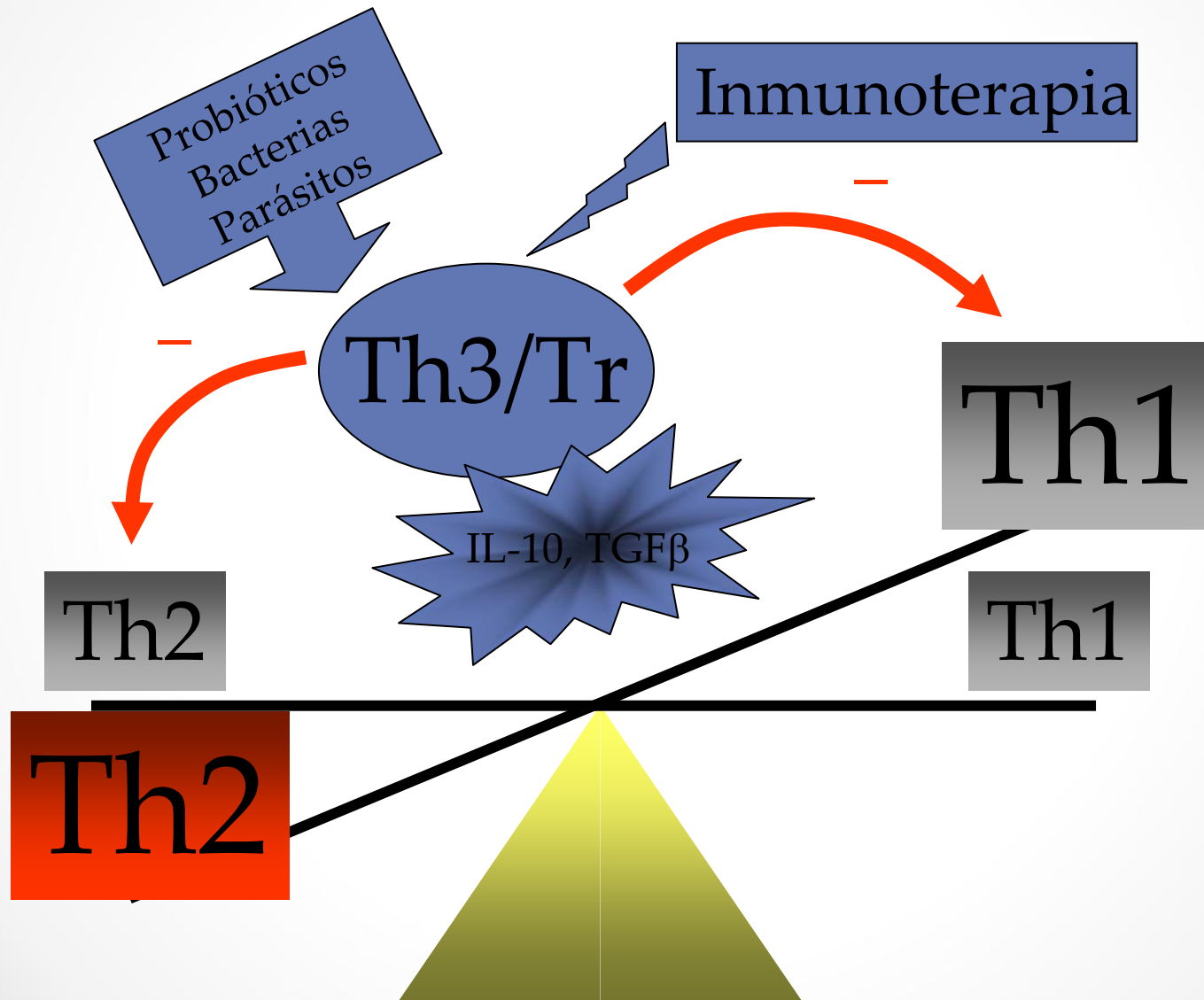
## Evolución típica de patologías alérgicas



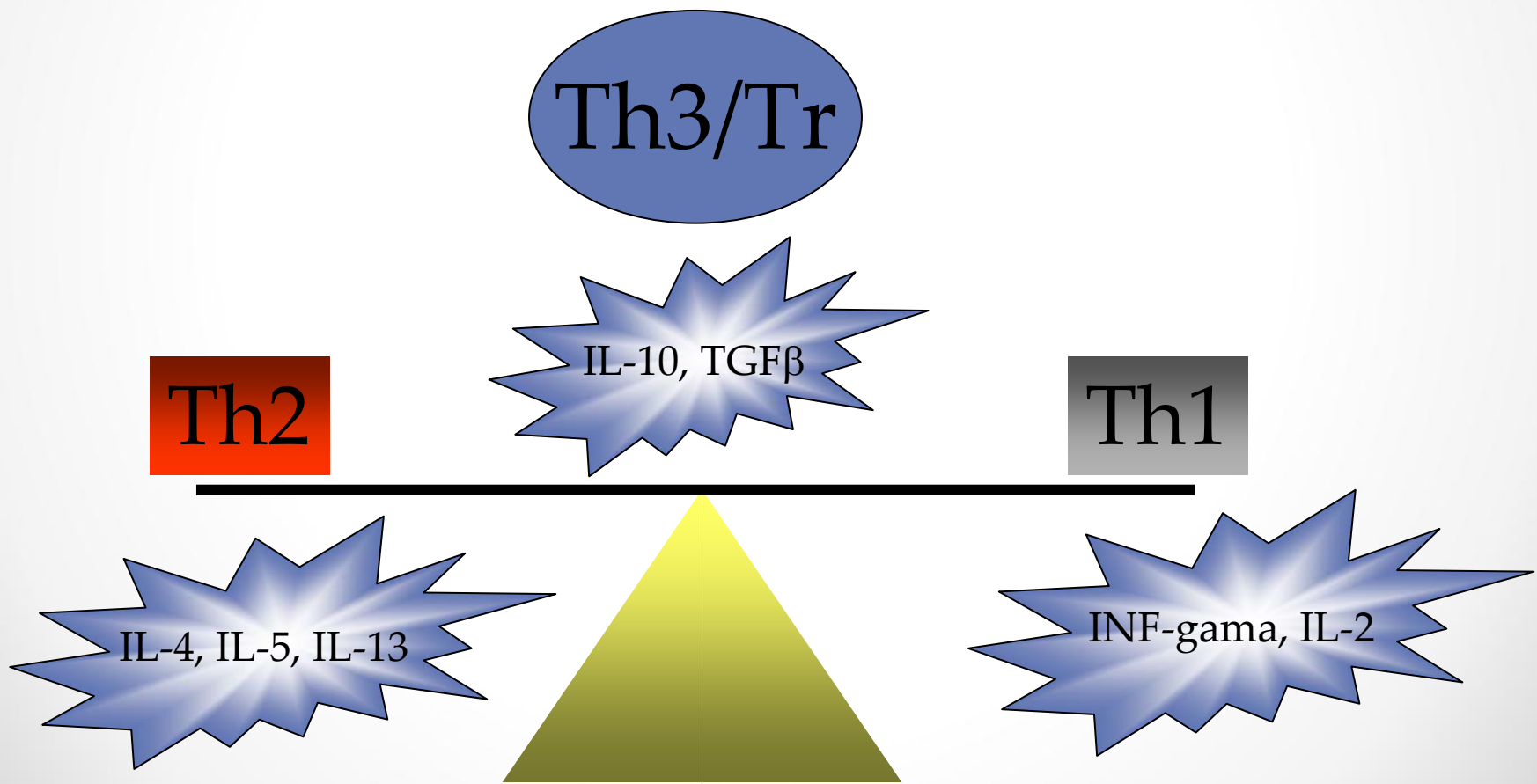
Adapted from Holgate S, Church MK, eds. Allergy. London: Gower Medical Publishing, 1993



# Cooperación de linfos T

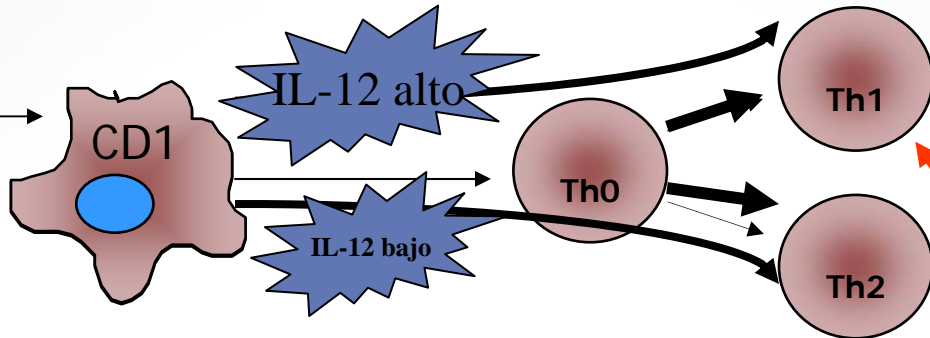


# Citocinas que diferencian subgrupos de linfos T



LPS  
TBC  
CpG  
HAV

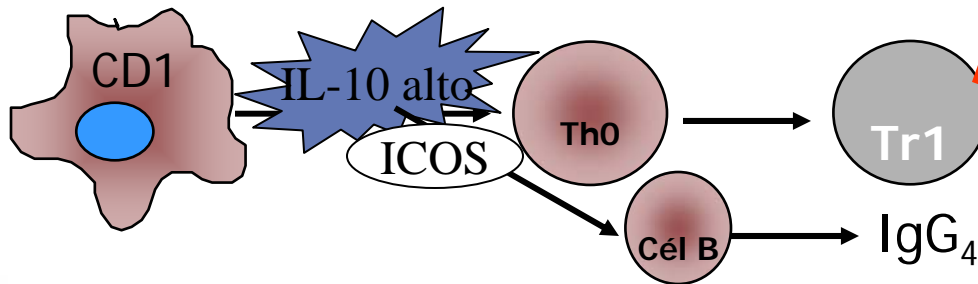
acer:



Los contactos con lipopolisacáridos, TBC, DNA de bacterias o Hepatitis A, resultan en formación de IL-12 que estimula el desarrollo de Th0 a Th1, equilibrando Th1 - Th2.

Equilibrio Th1-Th2  
Inmunoregulación

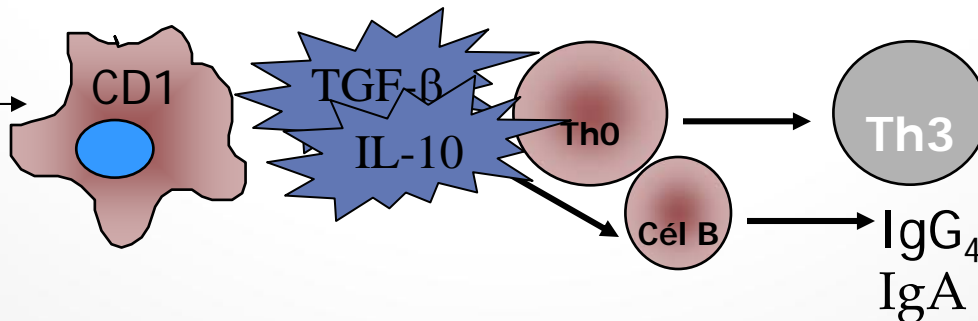
Vías respiratorias:



IL-10 -junto con ICOS- también generan Tr1. Tr1 **frena** la actividad de Th1 y Th2. Además IL-10 en altas concentraciones cambia célB de IgE a IgG<sub>4</sub>

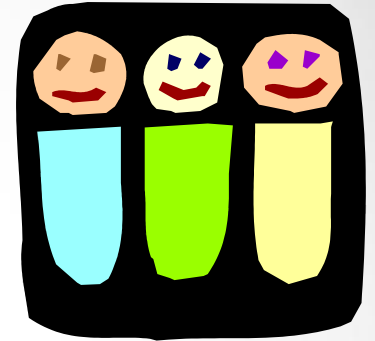
Tracto digestivo:

Probióticos  
parásitos



Probióticos provocan formación de TGFβ y parásitos aumentan IL-10. Esto genera Th3, que nuevamente frena la actividad de Th1 y Th2.

# Exposición muy elevada a alérgenos: respuesta Th2 'sana'



## Nacimiento: Th2

Hijo único:  
Pocas  
infecciones

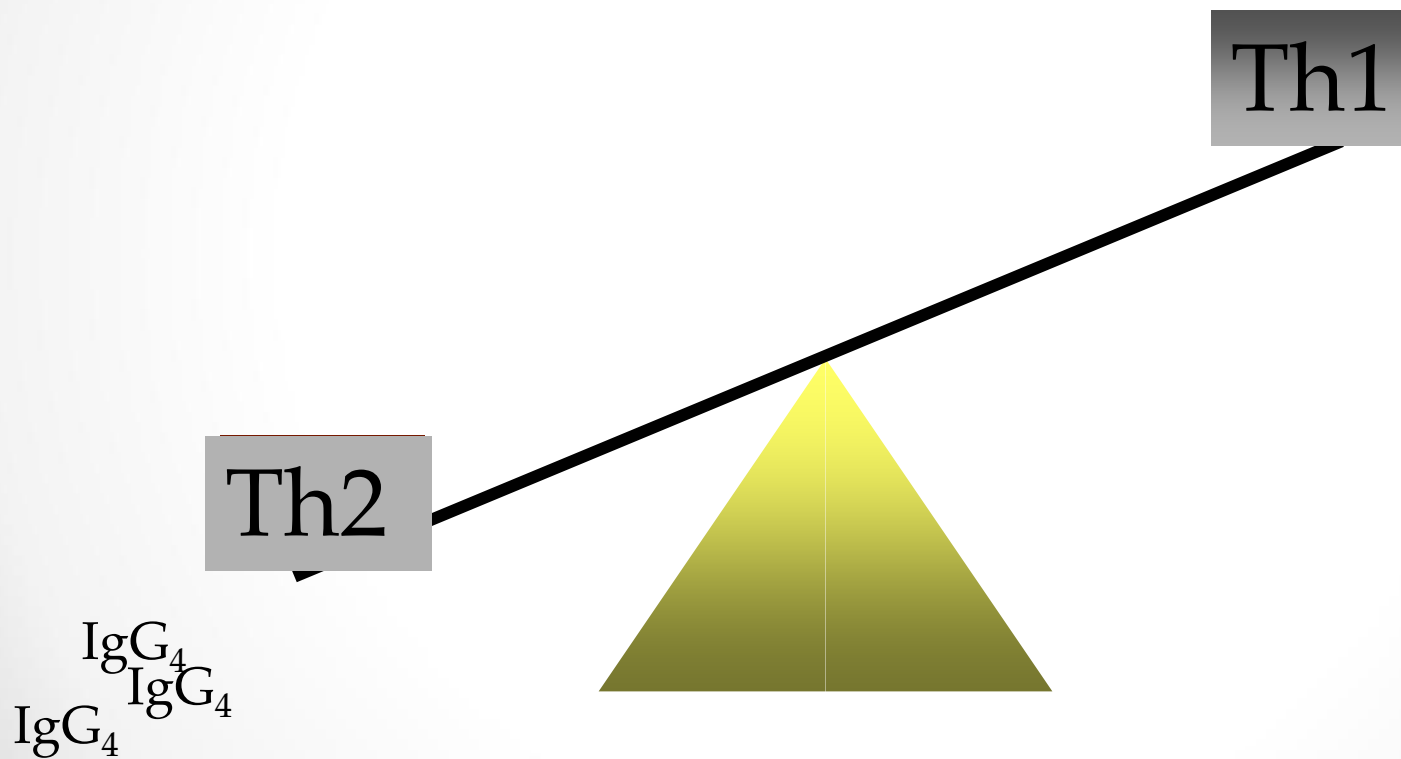
**Exposición  
alérgenos**

Aún Th2  
Alergias

Th2 sano  
>> IgG<sub>4</sub>

Adaptado: Busse WW, Lemanske RF. N Engl J Med 2001.

# Cooperación de linfos T



# Historia natural de las alergias en el niño

...

Sensibilización alérgica

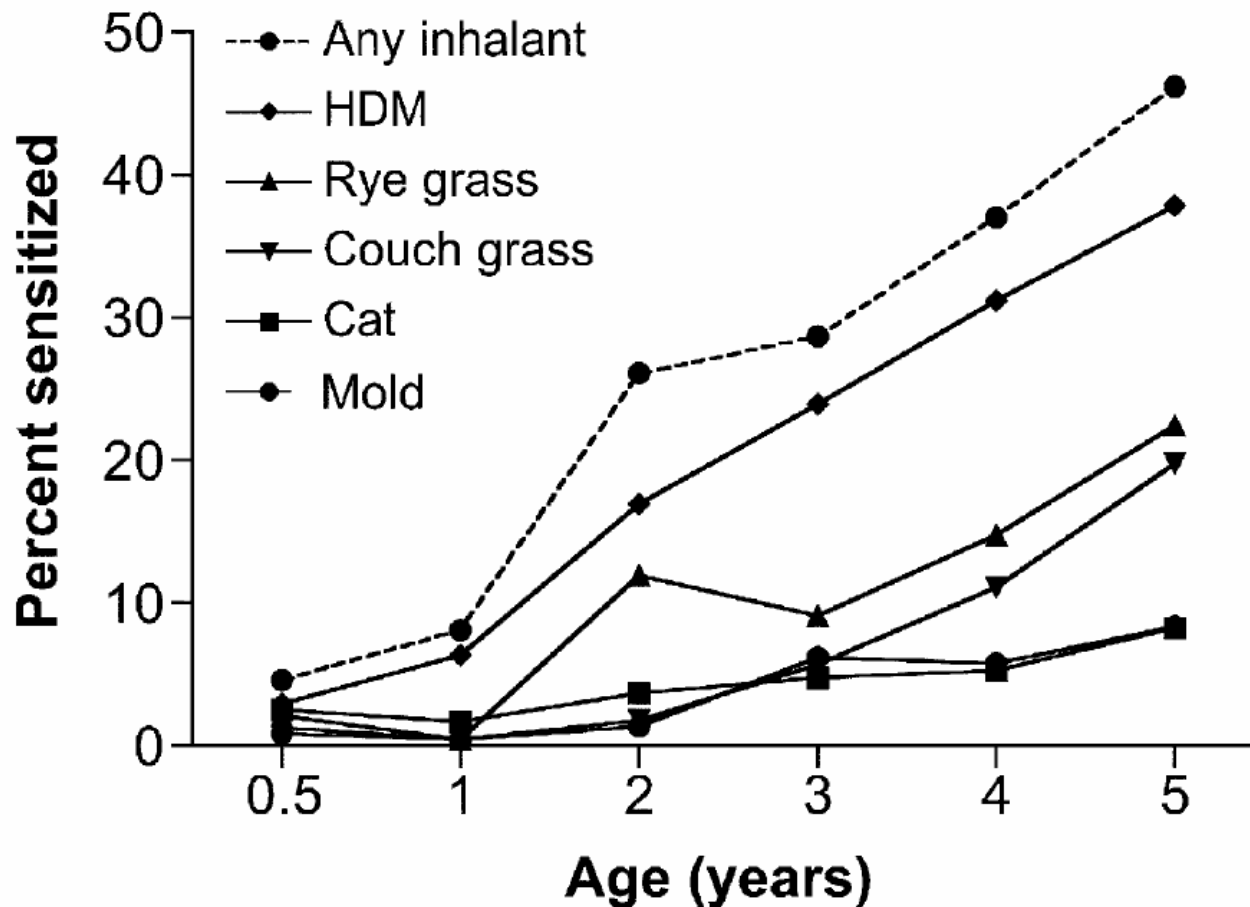
# Diseño del estudio

- Cohorte prospectivo con seguimiento desde nacimiento
- 198 niños, reclutados desde su nacimiento

Criterio de inclusión:

- 1. Historia de asma, rinitis alérgica o dermatitis atópica en mínimo uno de los padres

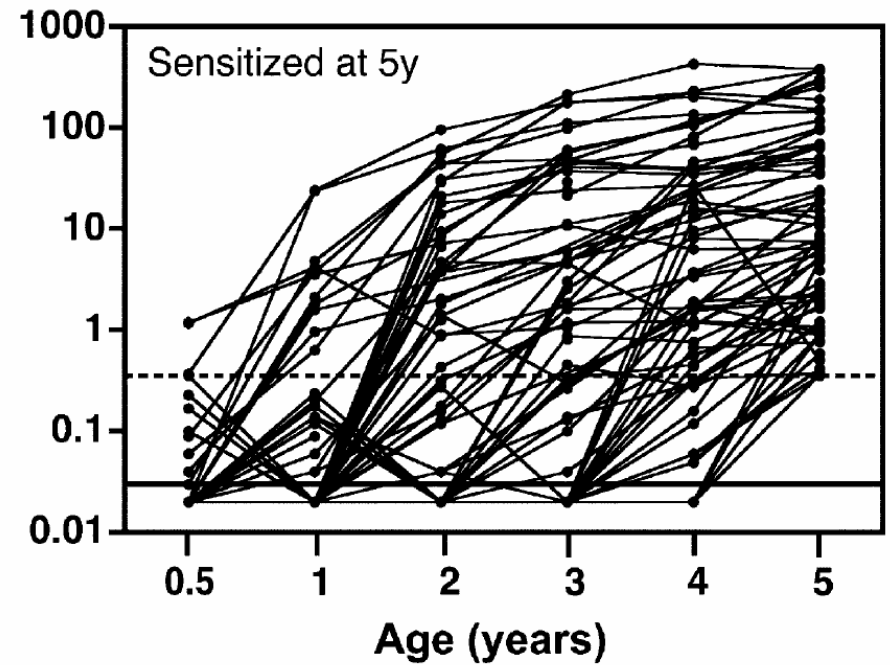
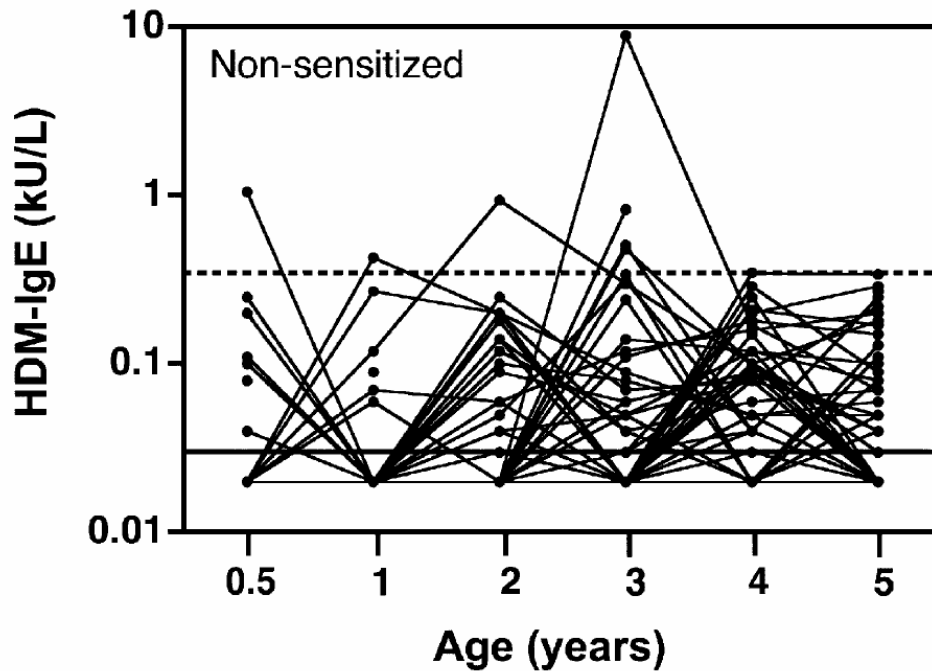
# Sensibilización en niños atópicos



**FIG 1.** Rates of sensitization to inhalant allergens. Data shown are percentage of the cohort at each age who were sensitized, as defined by relevant allergen-specific IgE titers of 0.35 kU/L or greater.

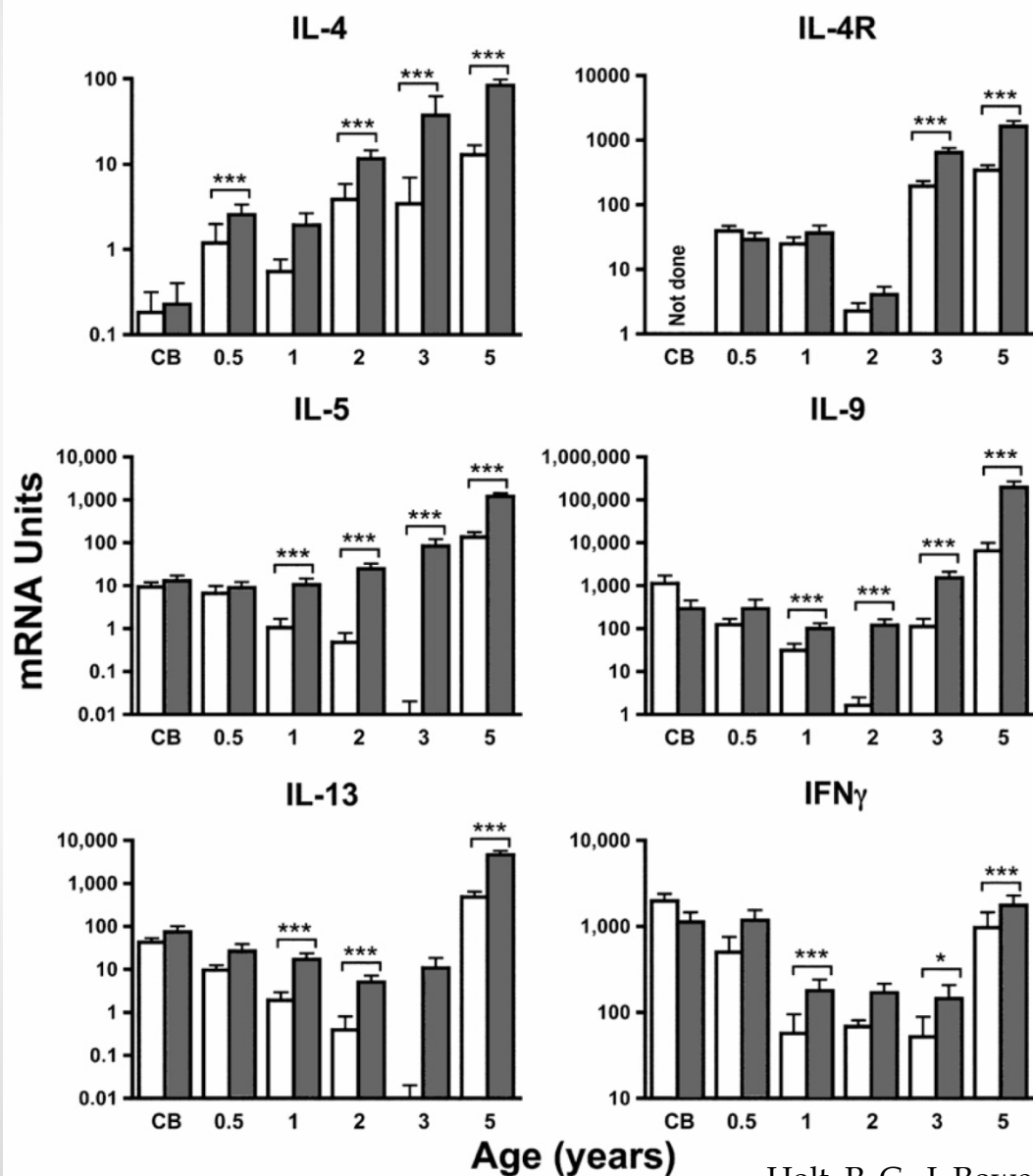


# Perfil de títulos de IgE contra ácaros



- Niños no atópicos a los 5 años:
  - Fluctuación de cantidad de IgE específica anti-ácaro
- Niños atópicos a los 5 años:
  - Fluctuación, pero finalmente aumento progresivo de IgE-anti-ácaro

# Desarrollo de nivel de citocinas



- Barra cerrada: niños con sensibilización a ácaros a los 5 años
- Barra abierta: niños no sensibilizados
- Ya desde los 6 meses existe diferencia

# Predicción de sibilancias a los 5 años en niños de 2 años

TABLE III. Predicted probabilities of wheeze at 5 years

Log 2-y HDM-IgE	Number of SLRIs up to 2 y										
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
-1.8	.113	.158	.216	.288	.373	.467	.562	.654	.735	.803	.857
-1.6	.127	.176	.238	.315	.403	.499	.594	.682	.759	.823	.872
-1.4	.141	.195	.263	.343	.435	.530	.624	.709	.782	.841	.886
-1.2	.158	.216	.288	.373	.466	.562	.654	.735	.803	.857	.898
-1.0	.176	.238	.315	.403	.498	.593	.682	.759	.822	.872	.909
-0.8	.195	.262	.343	.434	.530	.624	.709	.782	.840	.886	.919
-0.699*	.205	.275	.358	.450	.546	.639	.722	.793	.849	.892	.924
-0.6	.216	.288	.373	.466	.562	.653	.735	.803	.857	.898	.928
-0.456*	.232	.307	.394	.489	.584	.674	.752	.817	.868	.906	.934
-0.4	.238	.315	.403	.498	.593	.682	.759	.822	.872	.909	.936
-0.2	.262	.343	.434	.530	.624	.709	.782	.840	.885	.919	.943
0.0	.288	.372	.466	.562	.653	.735	.803	.857	.898	.928	.950
0.2								.872	.909	.936	.956
0.4								.885	.919	.943	.961
0.6								.898	.928	.950	.965
0.8	.403	.498	.593	.681	.759	.822	.872	.909	.936	.956	.969
1.0	.434	.529	.623	.708	.781	.840	.885	.919	.943	.961	.973
1.2	.465	.561	.653	.734	.802	.856	.898	.928	.950	.965	.976
1.4	.497	.592								.969	.979
1.6	.529	.623								.973	.981
1.8	.561	.652								.976	.984
2.0	.592	.681								.979	.986

IgE anti-ácaro (0.35 UI/mL)

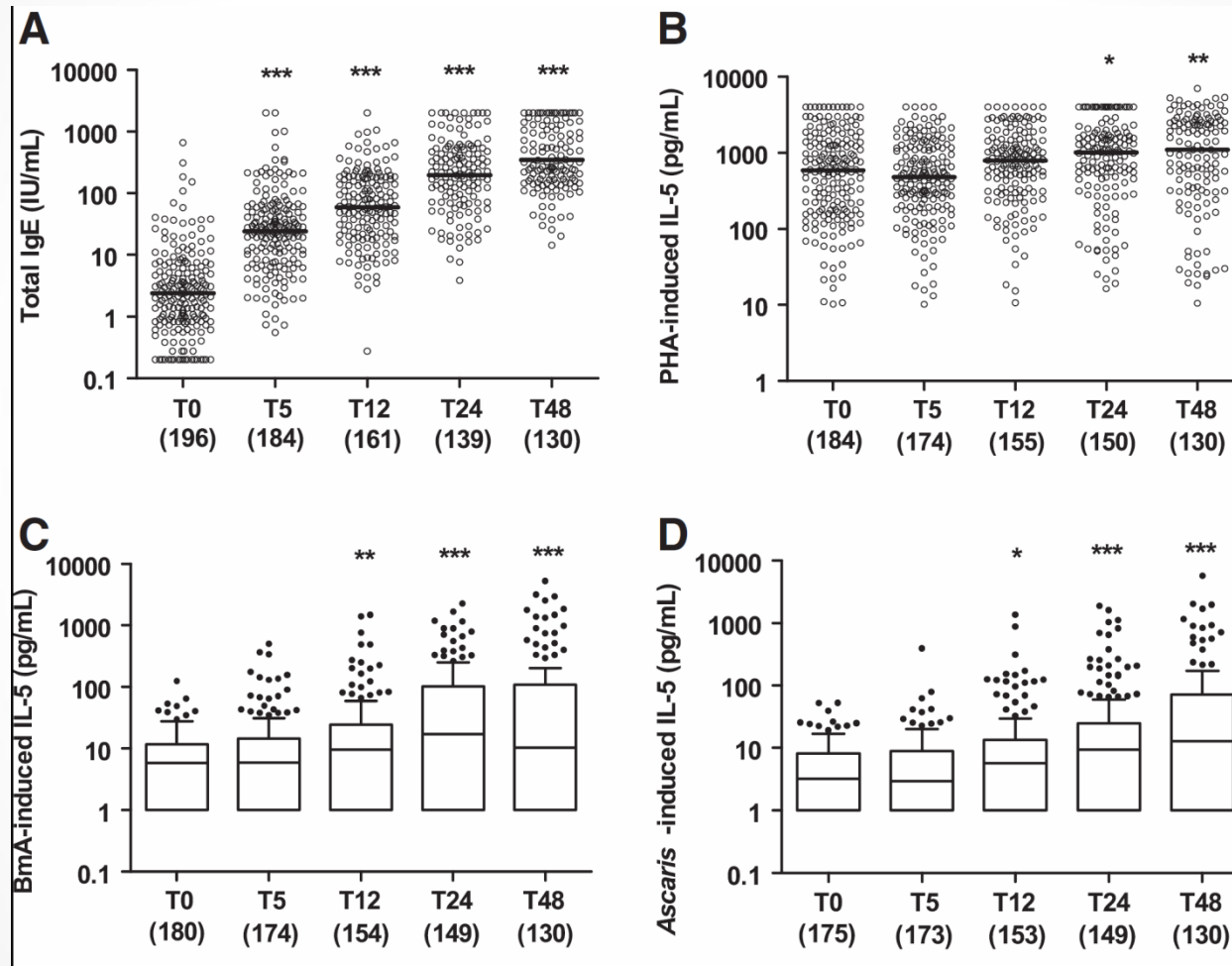
Número de infecciones serias de vías respiratorias bajas

SLRIs were defined as episodes of lower respiratory tract infection.

\*-0.699 = log-transformed 0.20 kU/L; -0.456 = log-transformed 0.35 kU/L.

# Niños en zonas endémicas de helmintos

## Fuerte respuesta Th2, pero no sensibilización



Djuardi, Y., T. Supali, et al. (2013). "The development of TH2 responses from infancy to 4 years of age and atopic sensitization in areas endemic for helminth infections. Allergy Asthma Clin Immunol 9(1): 13

# Historia natural de las alergias en el niño

...

Alergia alimenticia

# Historia natural de alergia alimenticia

## • Lactante:

- Las primeras alergias alimenticias son a leche y huevo
- 35% de los niños alérgicos a huevo – leche (prueba de reto positivo) presentaron tolerancia 2 años después. <sup>1)</sup>
- Tolerancia a leche en niños comprobados alérgicos:
  - 19% a los 4 años
  - 42% a los 8 años
  - 64% a los 12 años
  - 79% a los 16 años.<sup>2)</sup>



## • Escolar-adulto:

- Alergias más frecuentes son a cacahuete/nueces y mariscos
- Tolerancia se desarrolla en 20% de alérgicos al cacahuete, 10% de alérgicos a nueces.

1. Berin, M. C. and L. Mayer (2013). "Can we produce true tolerance in patients with food allergy?" *J Allergy Clin Immunol* 131(1): 14-22
2. Skripak, J. M., E. C. Matsui, et al. (2007). "The natural history of IgE-mediated cow's milk allergy." *J Allergy Clin Immunol* 120(5): 1172-1177



# Valores de predicción positiva para alergia alimenticia (ImmunoCAP)

**TABLE 1**

## **Positive predictive value of food-allergen-specific IgE levels by ImmunoCAP**

ALLERGEN	SPECIFIC IgE (KU/L)	POSITIVE PREDICTIVE VALUE
Cow's milk (age > 2 years)	15	95%
(age ≤ 2 years)	5	95%
Egg (age > 2 years)	7	98%
(age ≤ 2 years)	2	95%
Fish	20	100%
Peanuts	14	100%
Soybean	30	73%
Tree nuts	15	95%
Wheat	26	74%

Limitations: majority of the data initially accrued in pediatric populations; food allergy not validated by double-blind, placebo-controlled oral food challenge in all cases; statistical tools used to calculate positive predictive values not identical in all studies

ADAPTED FROM SAMPSON HA. UPDATE ON FOOD ALLERGY. J ALLERGY CLIN IMMUNOL 2004; 113:805–819, WITH PERMISSION FROM ELSEVIER.

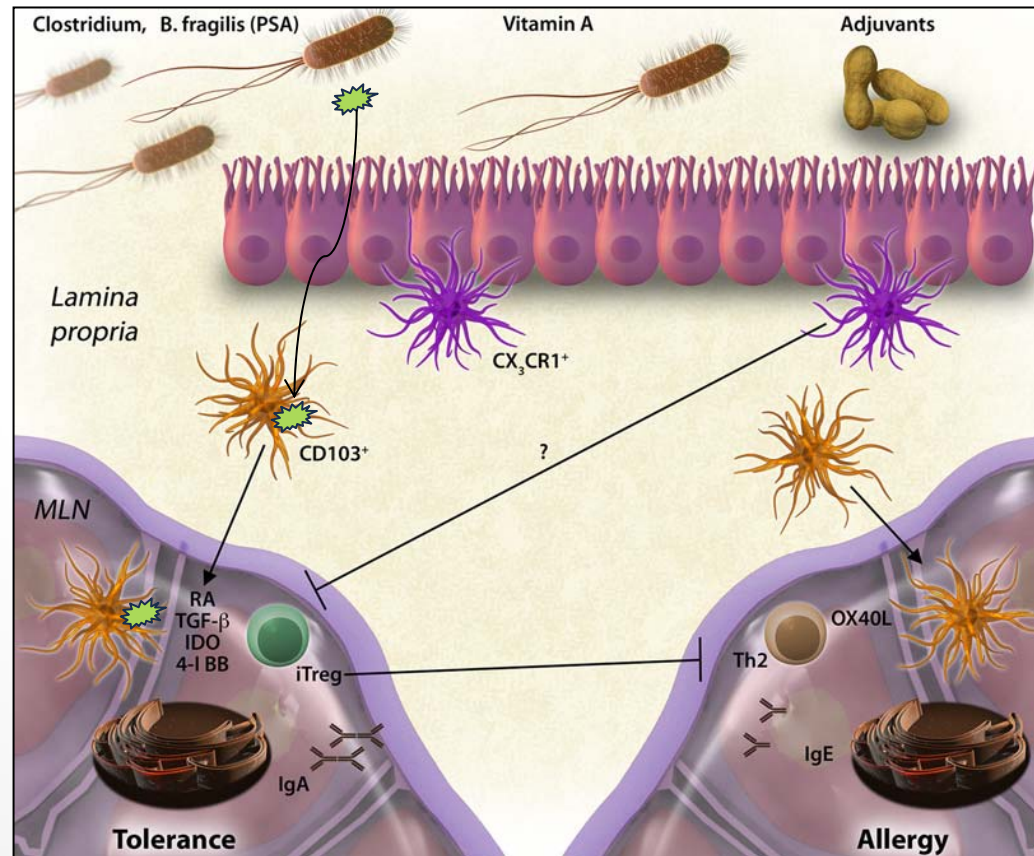
# Tolerancia y sensibilización: importancia de flora intestinal

Bajo condiciones homeostáticas antígenos que llegan a la lámina propia son presentados por células dendríticas CD103+.

En la presencia de:

1. Clostridium sp, Bacteroides fragilis
2. TGF-beta
3. Ácido retinoide, indoleamine, e.o.

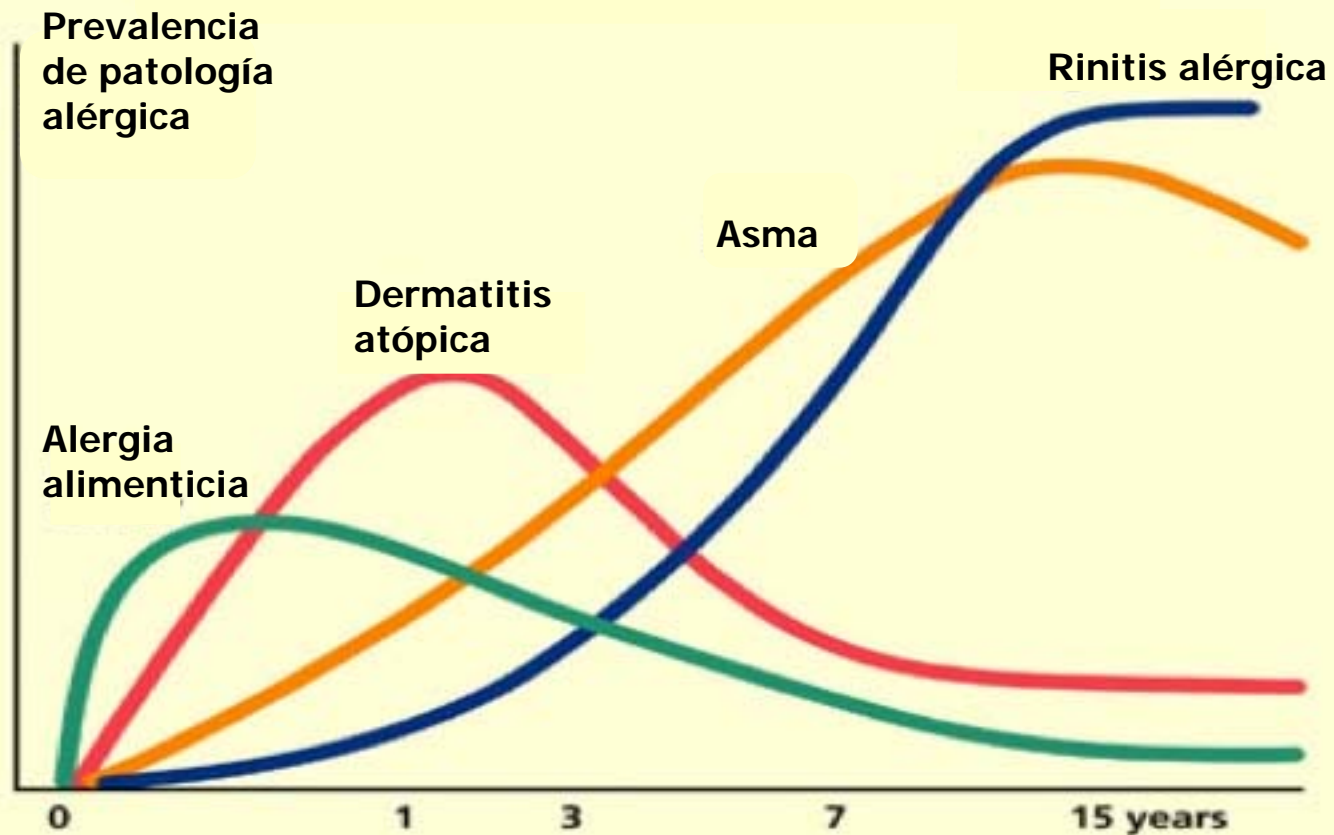
... se induce la producción de células iTreg e IgA.





# La marcha alérgica

## Evolución típica de patologías alérgicas



Adapted from Holgate S, Church MK, eds. Allergy. London: Gower Medical Publishing, 1993

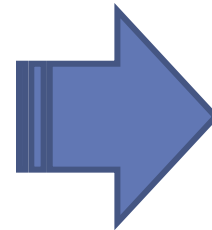
# Historia natural de las alergias en el niño

...

Sibilancias y asma

# Fenotipos de niños con sibilancias

- Tucson Children's Respiratory Study (años 90)  
Se basa en sibilancias a los 3 años y a los 6 años.
- 49% presentó sibilancias en algún momento
- Se clasificaron en tres grupos:
  1. TRANSIENT WHEEZERS (20%)
  2. PERSISTENT WHEEZERS (14%)
  3. LATE-ONSET WHEEZERS (15%)



**Asma**

- Martinez F, Wright A, Taussig L, Holberg C, Halonen M, Morgan W. Asthma and wheezing in the first six years of life. N Engl J Med 1995;332:133-8.

# ¿Cómo predecir desarrollo de asma en niños silbantes?

## Modified Asthma Predictive Index (mAPI)

1. Historia de  $\geq 4$  episodios de sibilancias con  $\geq 1$  diagnosticado por médico
2. Además, se tiene que cumplir  $\geq 1$  de los criterios mayores o  $\geq 2$  de los criterios menores:

### Criterios mayores

- Historia de asma en -uno de los- padres
- Dermatitis atópica diagnosticada por médico
- Sensibilización alérgica a  $\geq 1$  aeroalergeno

### Criterios menores

- Sensibilización alérgica a leche, huevo o cacahuete
- Sibilancias no relacionadas con gripas
- Eosinofilia  $\geq 4\%$

# Otros factores de riesgo para sibilancias persistentes (asma)

- Asma en padre(s)
- Sexo masculino
- Dermatitis atópica
- Eosinofilia en sangre periférica a los 9 meses de edad
- Sensibilización alérgica temprana a alimento o aeroalergenos.
- Función pulmonar reducida a edad escolar
- Hiperreactividad pulmonar
- Historia de sibilancias con infecciones de vías respiratorias bajas

•

•

# Predicción

**Reporte paterno de 1 episodio de sibilancias  
+ API positivo**

- 4-5 x más probabilidad de asma persistente a los 6-13a

**Reporte paterno de  $\geq 3$  episodios de sibilancias  
+ API positivo**

- 7-8 x más probabilidad de asma persistente a los 6-13a

**API negativo**

- Especificidad 85-97% de NO asma persistente

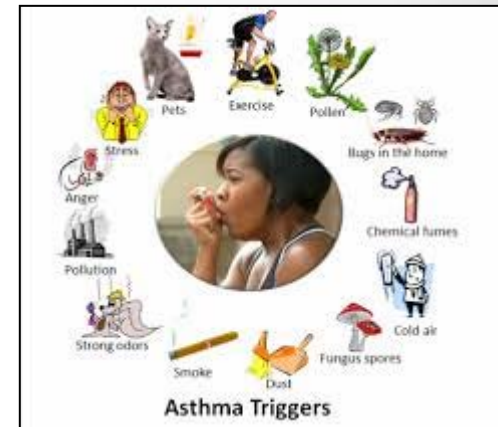
# Fenotipos de sibilancias: viral vs multifactorial

**Sibilancias graves intermitentes  
(sibilancias episódicas virales)**



**VS**

**Sibilancias multifactoriales  
(‘multiple trigger wheeze’)**



Bacharier LB, Phillips BR, Bloomberg GR, Zeiger RS, Paul IM, Krawiec M, et al. Severe intermittent wheezing in preschool children: a distinct phenotype. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:604-10.

Schultz A, Devadason SG, Savenije OE, Sly PD, Le Souef PN, Brand PL. The transient value of classifying preschool wheeze into episodic viral wheeze and multiple trigger wheeze. *Acta Paediatr* 2010;99:56-60.

# Estudio PEAK

Long - Term Inhaled Corticosteroids in  
Preschool Children at High Risk for Asthma

Theresa W. Guilbert, et al. N Engl J Med 2006; 354

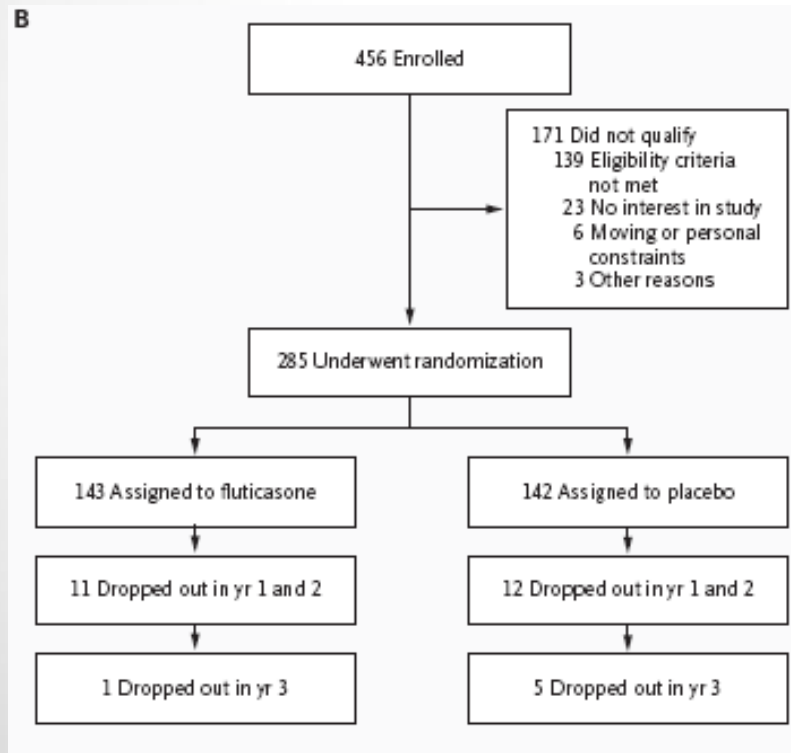


Figure 2. Bimonthly Proportion of Episode-free Days during the Two-Year Treatment Period and the Observation Period.



# Conclusión rol de los glucocorticoides a nivel pulmonar

- Reconocidos como los agentes anti-inflamatorios más efectivos para el tratamiento del asma
- Mejora la función pulmonar
- Disminuye la hiperrespuesta de la vía aérea
- Reduce los síntomas del asma
- Reduce la frecuencia y gravedad de las exacerbaciones
- Mejora la calidad de vida
- **NO previenen desarrollo de asma**

# Consecuencias para Tx sibilancias

## Sibilancias graves intermitentes (sibilancias episódicas virales)

- No tratamiento de mantenimiento
  - Efectos negativos sobre crecimiento (1.1cm al año)
- Al primer síntoma de infección:
  - Corticosteroides nebulizado en dosis muy elevadas: 1mg c/12h x 7-10 días
  - Montelukast 4-5mg *ante nocte* por 7-10 días



# Consecuencias para Tx sibilancias

## Sibilancias multifactoriales (‘multiple trigger wheeze’)

- Evaluar tratamiento de mantenimiento
  - De preferencia: Corticosteroides inhalados
  - 2ª opción: montelukast
  - Inmunoterapia  
(SUBLINGUAL, subcutánea)

Intermittent Asthma	Persistent Asthma: Daily Medication Consult with asthma specialist if step 3 care or higher is required. Consider consultation at step 2.					
Step 1 Preferred: SABA PRN	Step 2 Preferred: Low-dose ICS  Alternative: Cromolyn or Montelukast	Step 3 Preferred: Medium-dose ICS	Step 4 Preferred: Medium-dose ICS + LABA or Montelukast	Step 5 Preferred: High-dose ICS + LABA or Montelukast	Step 6 Preferred: High-dose ICS + LABA or Montelukast + Oral corticosteroids	Step up if needed (first, check adherence and environmental control)  Assess control  Step down if possible (and asthma is well controlled at least 3 months)
Each Step: Patient Education and Environmental Control						
Quick Relief Medications: •SABA as needed for symptoms. Intensity of treatment depends on severity of symptoms. •With viral respiratory symptoms: SABA q4-6 hours up to 24 hours (longer with physician consult). Consider short course of oral systemic corticosteroids if exacerbation is severe or patient has history of severe exacerbations. •Caution: Frequent use of SABA may indicate need to step up treatment.						

FIG 1. Stepwise approach for the long-term management of asthma in children 0 to 4 years of age. LABA, Long-acting  $\beta$ -agonist; PRN, as necessary; q, every. Modified from National Asthma Education and Prevention Program, Expert Panel Report III.<sup>23</sup>

# Sibilancias 'atípicas'

- Síntomas iniciaron primeras semanas de vida
- Sibilancias continuas
- Retención en peso-estatura
- Falla completa de respuesta al tratamiento
- No asociación con los factores agravantes conocidos (infección viral, exposición a alérgenos, irritantes)

## **ERGE**

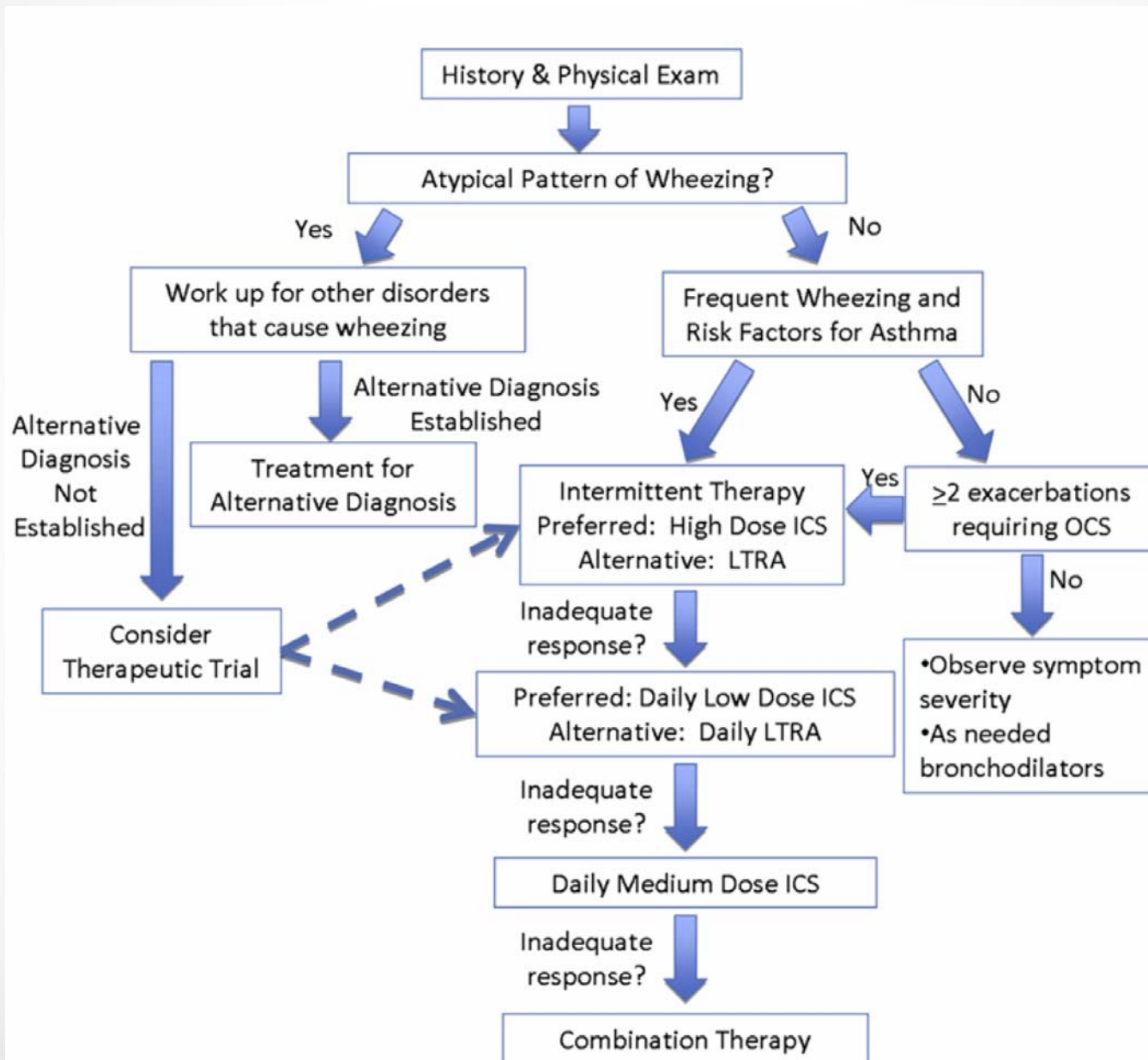
- 45-65% de niños asmáticos tienen reflujo
- Tx con inhibidores de la bomba de protones en niños con asma de pobre control:  
NO mejoró asma, sí aumentó frecuencia de infecciones



**TABLE II.** Age-related differential diagnosis for wheezing

Condition	Relative frequency of occurrence		
	Infancy	Childhood	Adolescence
Asthma	+	+++	+++
Airway malacia	++	+	-
Cystic fibrosis	+++	+	±
Foreign body	++	+++	±
Airway infection	+++	++	+
Bronchopulmonary dysplasia	+++	+	-
Primary ciliary dyskinesia	+	++	+
Bronchiectasis	+	+	+
Congenital anomalies (vascular ring)	+++	+	-
Vocal cord dysfunction	-	±	++
Tumors	±	±	±
Aspiration syndromes	+	±	±
Pulmonary edema	+	+	+

# Algoritmo tratamiento asma en infancia



# Early wheeze

- Célula principal: neutrófilo (NO eosinófilo)
- Pronóstico del niño con sibilancias tempranas depende de factores TEMPRANOS en la vida (0-3 años)
  - Estudios de sangre de cordón umbilical:  
La respuesta a infecciones virales se determina parcialmente ya en la etapa ante-natal.
  - Sensibilización a alérgenos antes de los 3 años factor importante.
- Biopsias endobronquiales en silbantes de 1-2 años:
  - Aumento en inflamación celular
  - Aún no hay cambios estructurales en la pared de vías respiratorias.

# Early wheeze: tratamiento

- Opciones de tratamiento en pre-escolar con sibilancias sólo en relación con virus:
  - Broncodilatador inhalado: beta-2 y/o anticolinérgico
  - Antileucotrieno
  - Corticoesteroide inhalado en dosis muy elevados en ciclo corto
  - Corticoesteroide oral: utilidad muy dudosa.
- Opciones de tratamiento preventivo en niños con leves síntomas aún entre crisis
  - Antileucotrieno
  - Corticoesteroide inhalado introducidos en protocolo de 3 etapas (evitar sobre-dosificación)
- Historia natural de mayoría de los niños: hacia la mejora
  - Reducir tratamiento después de episodio estable



# Asma: Diferencias entre pre-escolares y niños mayores

- Asma en el pre-escolar
  - Exacerbaciones recurrentes pero cortas
  - Síntomas: tos, sibilancias
  - Usualmente inducidas por infecciones virales del tracto respiratorio.
  - Relativamente poca afectación de estado general, poco invalidante 'happy wheezer'
- Asma en escolares y adolescentes
  - Exacerbaciones más invalidantes

# Early wheeze

- A edad escolar ya se desarrolló patrón completo del asma atópico

Intervención tiene que darse ANTES de esto:

- Corticoesteroides inhalados
  - Controlan los síntomas
  - NO cambian la evolución natural de la enfermedad
  - NO previenen el desarrollo de asma.
- Factores de riesgo:
  - Exposición -- Sensibilización a alergen
  - Exposición humo de cigarro
  - Infecciones virales
  - Obesidad

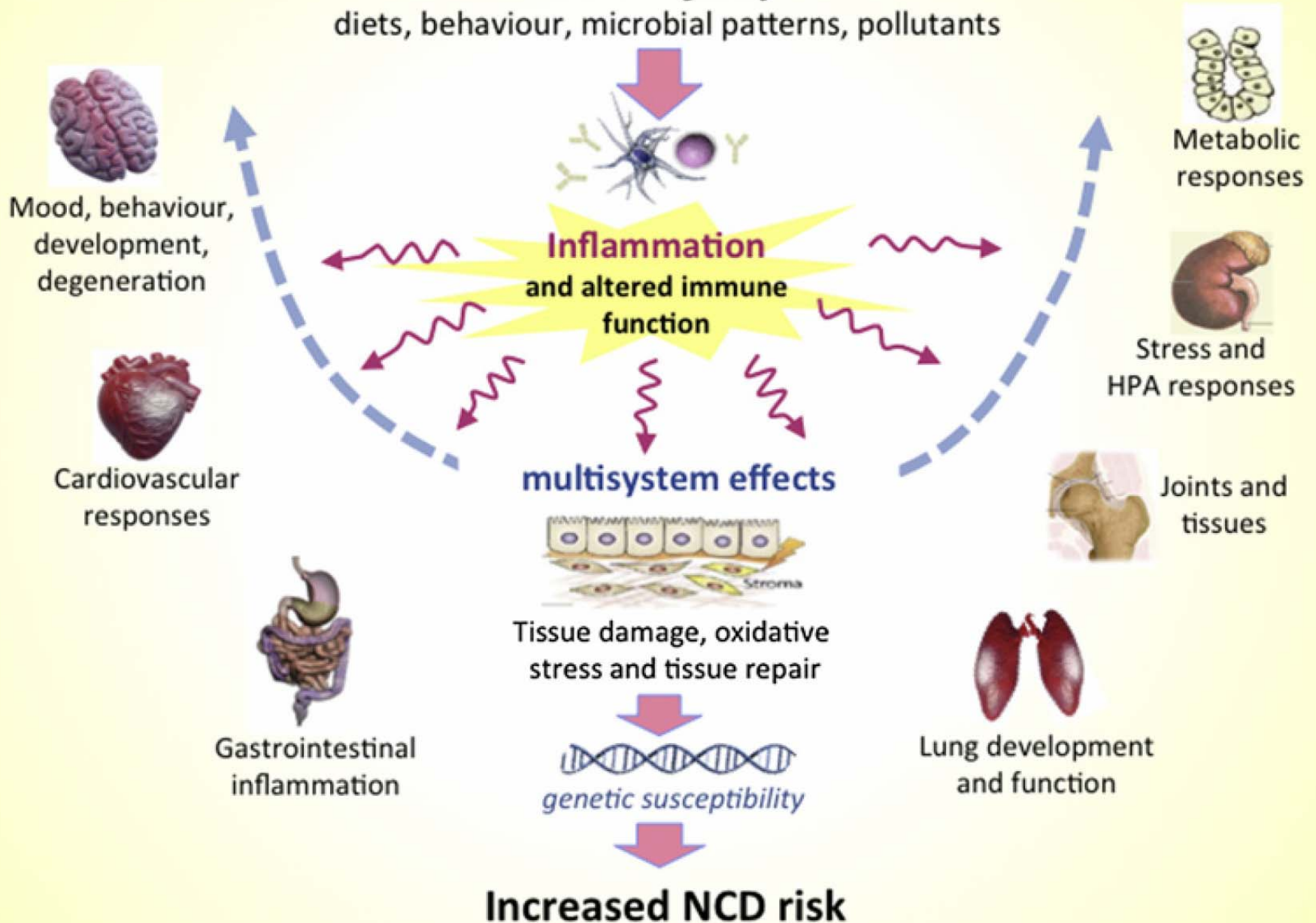
# Causas de enfermedades inflamatorias crónicas

...

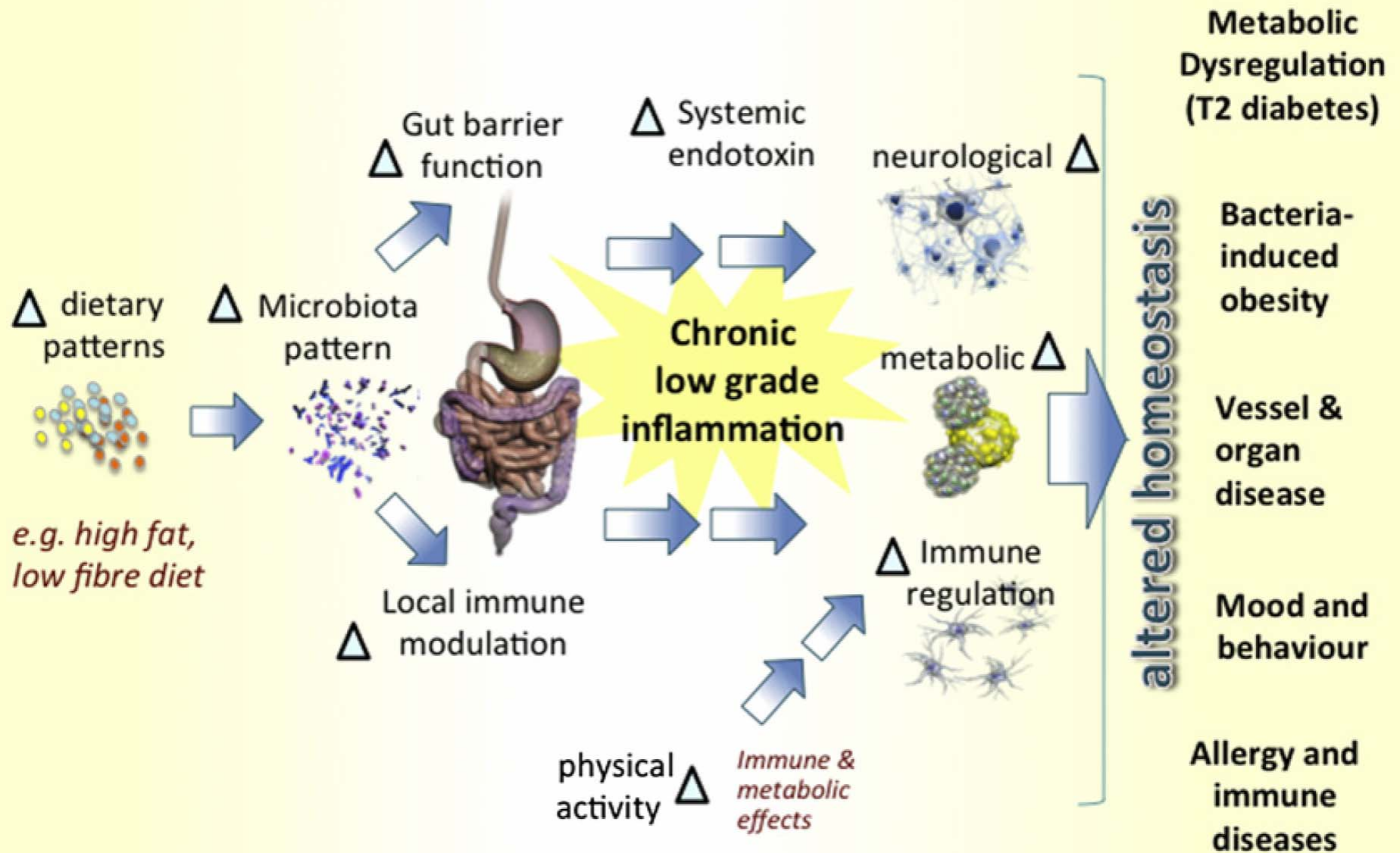
## Y su posible prevención

# Modern lifestyles

diets, behaviour, microbial patterns, pollutants



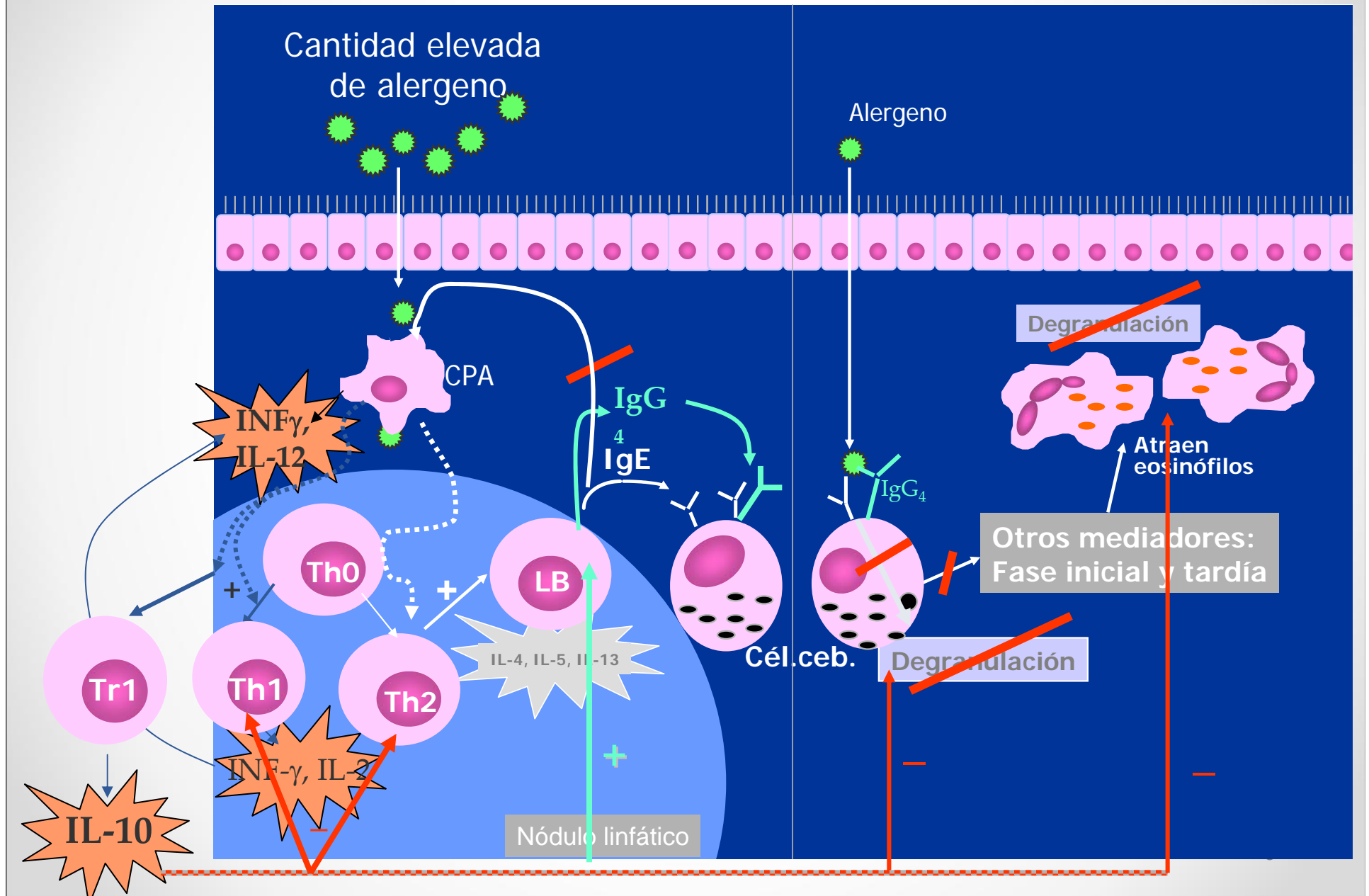
# Multisystem effects of diet, microbiota and physical activity



# Factores preventivos

- Omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation (fish oil)
  - En mujeres alérgicas embarazadas desde semana 20
  - 1. Reduce estrés oxidativo en neonato
  - 2. reduce patología inflamatoria en neonato-pre-escolar
  - 2. Beneficia neurodesarrollo
  - En periodo neonatal: menos efectivo
- Cambios en microbioma intestinal/probióticos y prebiótico
- Fibra en la dieta
- Luz solar y suplementos de Vitamina D
- Dieta 'mediterránea'
  - Rica en vegetales, leguminosos, fruta, granos
  - Pobre en Grasa saturada.
- Ejercicio
-

# Inmunoregulación por inmunoterapia



# Conclusiones

- Tendencia alérgica presente desde muy temprano en la vida
- En muchos niños patología alérgica: autolimitante
- Sibilancias en pre-escolares: sólo la mitad sigue hasta asma
- mAPI: modified asthma predictive index
- En sibilancias intermitentes (viral): tratamiento intermitente
- Prevención
- Inmunoterapia







. Gracias

[www.dralarenas.com](http://www.dralarenas.com)

.