Primera Ponencia **Moderador: M. Hinojosa**

EL "REDESCUBRIMIENTO" DE LA ETIOLOGIA DEL ASMA

Introducción

M. Hinojosa

Servicio de Alergia. Hospital Ramón y Cajal. Madrid

Con independencia de la dificultad para conseguir una definición consensuada del asma bronquial que persiste aún en la actualidad, hasta hace aproximadamente 15 años se aceptaba una división conceptual del asma en dos grupos bien diferenciados según que su etiología fuese o no conocida. Así se hablaba de asma extrínseco cuando la causa de la enfermedad eran alergenos que en la mayoría de los casos actuaban por mecanismo patogénico inmunológico, de hipersensibilidad, mediado por inmunoglobulina E. La mayor parte del asma infantil y juvenil así como una amplia proporción del asma del adulto, y por definición todo el asma ocupacional, podía ser incluido dentro del asma extrínseco, con una etiología demostrada y reconocida. En contrapartida se hablaba de asma intrínseco cuando la causa de la enfermedad no podía ser demostrada pese a realizarse todo el esfuerzo posible en buscar y establecer un diagnóstico etiológico. Una parte importante del asma bronquial que se inicia durante y después de la cuarta década de la vida, aunque puede aparecer en cualquier edad, era posible clasificarlo dentro de este grupo, que a su vez admite unas subdivisiones en función de factores evolutivos, intolerancia a drogas, respuesta a corticoides, asociación con poliposis nasal, etc.

Se aceptaba así una etiología bien conocida en una gran parte de la población asmática y se adoptaba el término «intrínseco», idiopático y criptogenético cuando la causa de la enfermedad tras ser investigada, no era posible encontrarla. El diagnóstico de asma intrínseco se realizaba por exclusión y siempre estaba sujeto a revisión, sin perder la esperanza de encontrar la causa de la enfermedad y proceder a un tratamiento etiológico (Fig. 1).

A finales de los años 70[1] empiezan a aparecer estudios en los que se concluye que la característica principal de las vías aéreas del asmático es su capacidad para responder fácilmente o de forma exagerada a la estimulación con agonistas farmacológicos o a agentes físicos o químicos. A esta capacidad exagerada de respuesta de las vías aéreas a dichos agentes se la denominó hiperreactividad bronquial y pasó a considerarse como la característica fundamental del asma.

Se elaboró por lo tanto un modelo patogénico del asma bronquial en el cual el condicionante necesario y fundamental del proceso sería la existencia de hiperreactividad bronquial de origen desconocido y quizás genético. Sobre estas vías aéreas hiperreactivas actuarían estímulos de naturaleza muy variada (infecciones víricas, alergenos, polución ambiental, frío, ejercicio, humo de tabaco, factores emocionales, etc.) que desencadenarían los episodios obstructivos característicos de asma (Fig. 2).

En este esquema patogénico, los alergenos no serían más que un factor inductor más en una enfermedad o mejor en un síndrome de etiología desconocida con múltiples factores desencadenantes. Aparecía así la teoría del origen multifactorial del asma, que todavía hoy sirve de esquema patogénico con el que se manejan muchos médicos que atienden a pacientes asmáticos.

Poco tiempo más tarde los resultados de las biopsias de mucosa bronquial de sujetos asmáticos revelaron de forma sistemática la existencia de un infiltrado inflamatorio de linfocitos y eosinófilos, daño epitelial, mastocitos desgranulados y depósito de colágeno bajo la membrana basal. En otras palabras, los asmáticos presentan todos ellos una inflamación en la vía aérea y la hiperreactividad bronquial sería una consecuencia de dicho

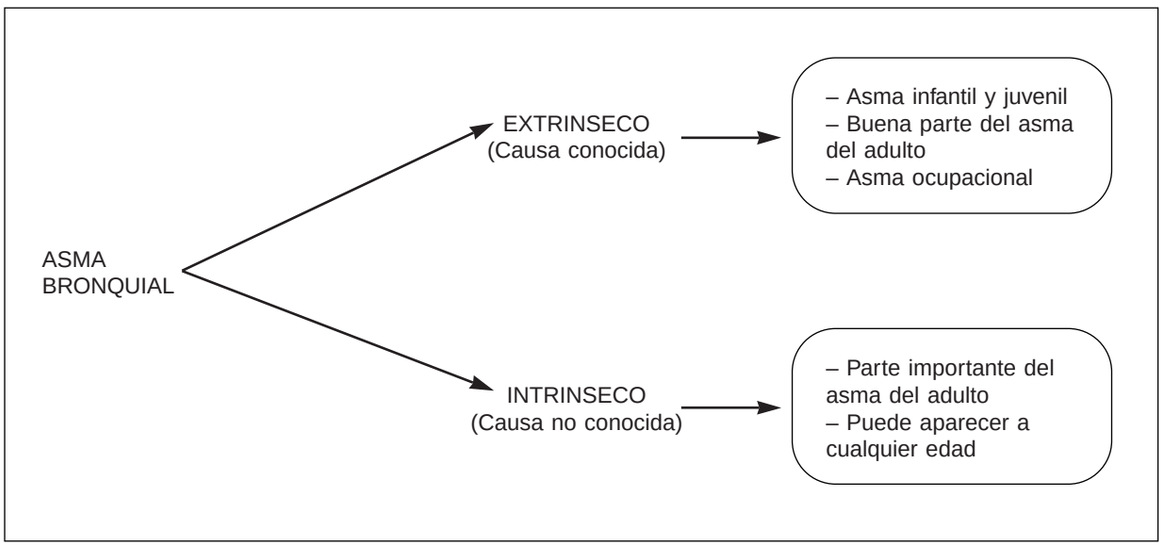

Fig. 1. Clasificación conceptual del asma bronquial en razón de que su causa sea o no conocida. El asma intrínseco sería un diagnóstico por exclusión.

proceso inflamatorio[2, 3] (Fig. 3). La otra consecuencia importante sería el ulterior proceso reparador, dando lugar a un remodelado (remodeling) de las vías aéreas que consiste fundamentalmente en una hipertrofia del músculo liso bronquial, hipertrofia de las glándulas mucosas, alteración de la matriz extracelular y depósito de colágeno bajo la membrana basal[4]. La consecuencia de este «remodeling» sería una mayor eficacia de la broncoconstricción, y por lo tanto mayor grado de hiperreactividad, mayor obstrucción bronquial, mayor rigidez de la vía aérea y por tanto una menor capacidad de reversibilidad de la misma.

La inflamación de la mucosa bronquial parece ser pues el acontecimiento princeps del asma bronquial y sus consecuencias serían la aparición de hiperreactividad bronquial y el remodelado de las vías aéreas que a su vez conllevaría a una mayor eficacia de la musculatura lisa bronquial (mayor hiperreactividad) y mayor obstrucción (Fig. 4).

Pero ¿qué es lo que inicia y mantiene el proceso inflamatorio característico del asma?

En la actualidad no existe duda alguna de que los alergenos son capaces de generar en los sujetos sensibilizados el tipo de inflamación de las vías aéreas que es característico del asma (no otro tipo de inflamación sino el genuino que se observa en las muestras de biopsia de asmáticos). Además, entre las muchas enseñanzas que proporciona el estudio del asma ocupacional, está el hecho de que la hiperreactividad de la vía aérea se adquiere tras la exposición a los agentes ocupacionales, coincidiendo con la aparición de los síntomas y de inflamación en la vía aérea. Tras cesar la exposición, revierte la inflamación de la mucosa bronquial después de un tiempo más o menos prolongado según la naturaleza del alergeno y el grado previo de afectación[5, 6].

Los alergenos son pues algo más que meros desencadenantes de los episodios de asma. Son los agentes etiológicos del asma extrínseco y son los que inician y mantienen el proceso inflamatorio bronquial.

De forma esquemática, cuando determinados individuos, muchos de ellos genéticamente susceptibles (atópicos), se exponen a alergenos, resultan sensibilizados a los mismos. En unos casos la sensibilización es de mecanismo inmunológico mediada por IgE (neumoalergenos comunes, agentes ocupacionales de alto peso molecular). En cualquier caso, la sensibilización se ve facilitada por ciertos factores favorecedores: infecciones víricas, polución ambiental, tabaco, ozono.

Una vez sensibilizado el paciente, la exposición repetida al alergeno condiciona una inflamación persistente en sus vías aéreas y, como consecuencia, hiperreactividad bronquial y remodelado de

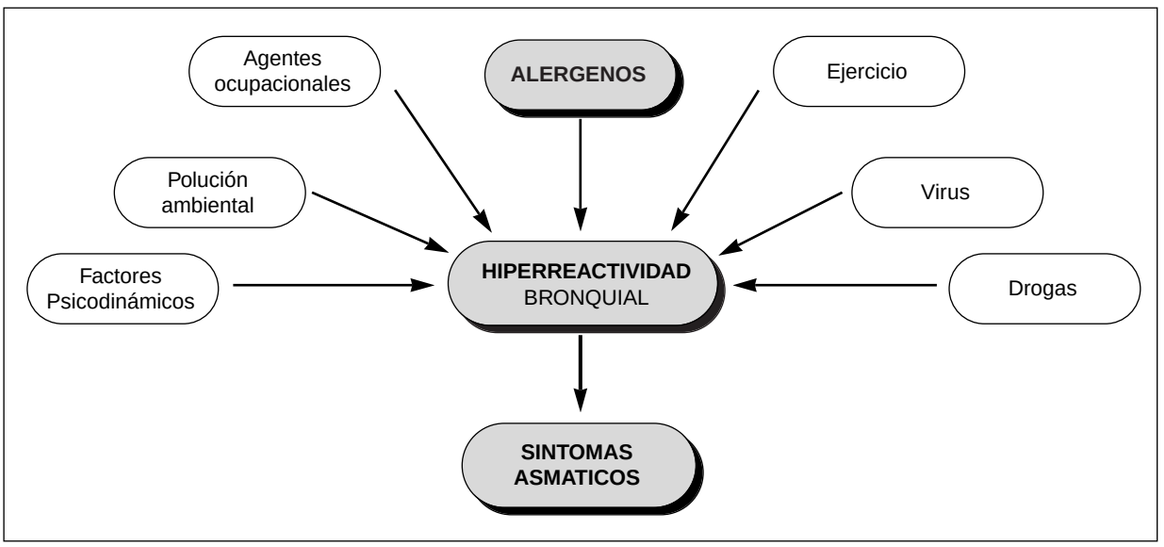

Fig. 2. En los años 70 surge la teoría multifactorial del asma basada en el principio de la «hiperreactividad bronquial idiopática y quizás genética». El alergeno sólo sería un desencadenante más.

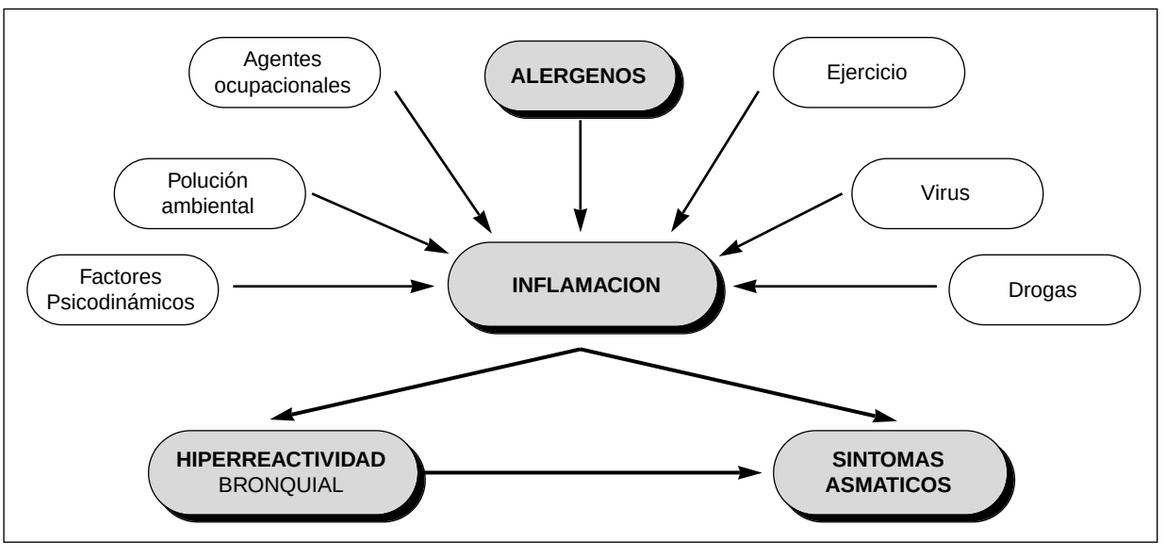

Fig. 3. En los años 80 la inflamación de la vía aérea es considerada el acontecimiento esencial del asma. Este proceso inflamatorio sería de «tipo idiopático o genético». Este esquema patogénico, simplista y de fácil asimilación, se ha introducido ampliamente en buena parte de la clase médica, y persiste en la actualidad.

las vías aéreas. En estas circunstancias la acción de determinados agentes como infecciones virales, ejercicio, aire frío, y los propios alergenos, actuarán sobre unas vías aéreas hiperreactivas ocasionando los episodios de asma[7].

Sin embargo, en muchos asmáticos no es posible demostrar sensibilización a alergenos conocidos. Son los que seguimos diciendo que padecen asma «intrínseco».

Es muy probable que buena parte de estos individuos estén sensibilizados a alergenos desconocidos y/o a agentes que no actúan por un mecanis-

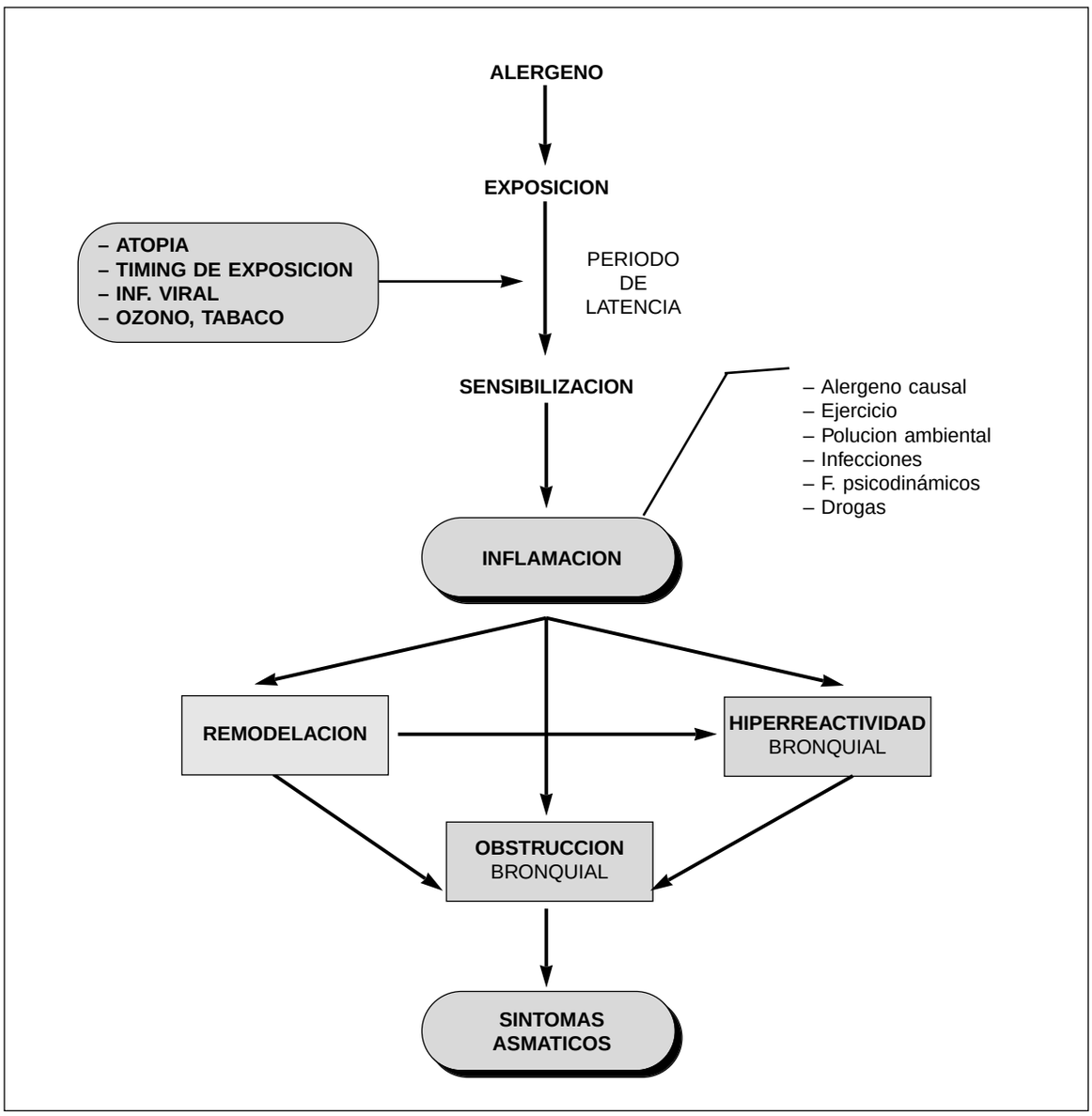

Fig. 4. Patogénesis del asma bronquial según los conocimientos más actuales. El proceso inflamatorio de las vías aéreas es *iniciado y mantenido* por la acción de alergenos específicos. Los agentes desencadenantes sólo actúan si existe inflamación previa y no son causa de la enfermedad.
La inflamación de la vía aérea implica la aparición de hiperreactividad bronquial (HRB) y de un proceso reparador (remodelación) que a su vez supone que se produzca una mayor HRB y una menor reversibilidad de las vías aéreas. Estas tres circunstancias: *inflamación, HRB y remodelación* son las responsables de la obstrucción bronquial y de los síntomas asmáticos.

mo patogénico clásico de hipersensibilidad mediado por IgE, similar a lo que ocurre en ciertos tipos de asma ocupacional producido por sustancias de bajo peso molecular como los isocianatos, cedro rojo o incluso el asma producido por agentes irritantes.

Después de lo anteriormente expuesto, resulta evidente que todo paciente diagnosticado de asma bronquial debe ser estudiado cuidadosamente en orden a identificar la causa de su enfermedad, y este estudio debe realizarse lo antes posible para iniciar precozmente el oportuno tratamiento etiológico: evitar, si es posible, el alergeno responsable y si no lo es, iniciar inmunoterapia específica bien controlada.

Un tratamiento etiológico precoz evitará la aparición de daños estructurales de las vías aéreas (remodeling) difícilmente reversibles.

Resulta controvertido (por no decir inaudito) que la necesidad de un diagnóstico etiológico no lo cuestione nadie en el asma ocupacional y, sin embargo, muchos autores no acepten su utilidad en el asma bronquial común, y centren el manejo del asma en tratar la inflamación y no en identificar y eliminar su causa.

Intentar esta vuelta al sentido común y a la realidad que supone «redescubrir» la etiología del asma es lo que ha justificado la presentación de esta Ponencia y quedaríamos muy satisfechos si ésta sirviera para contribuir a que la profesión médica manejase, de forma básica, este esquema patogénico con sus pacientes asmáticos: «El asma bronquial es una enfermedad caracterizada por inflamación de las vías aéreas que en una mayoría de casos está inducida y mantenida por la exposición a alergenos específicos. Además de iniciar un tratamiento sintomático para aliviar al paciente, es necesario realizar cuanto antes un estudio etiológico para identificar la causa de la enfermedad y poder ofrecer un tratamiento definitivo al enfermo».

BIBLIOGRAFIA

1. Cockcroft, D. W.; Killiam, D. N.; Mellon, J. J. A.; Hargreave, F. E.: Bronchial reactivity to inhaled histamine: a method and clinical survey. *Clin Allergy* 1977; 7: 235-243.
2. Jeffery, P. K.; Wardiaw, A. J.; Nelson, F. C.; Collius, J. V.; Kay, A. B.: Bronchial biopsies in asthma. An ultrastructural, quantitative study and correlation with hiperreactivity. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 1745-1753.
3. Braudley, B.; Azzawi, M.; Jacobson, M.; et al: Eosinophils, T-lynphocytes, mast cells, neutrophils and macrophages in bronchial biopsy specimens from atopic subjects without asthma and normal control subjects and relationship to bronchial hiperresponsiveness. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 88: 661-674.
4. Pesci, A.; Foresi, A.; Bertorelli, G.; Chetta, A.; Oliveri, D.: Histochemical characteristics and degranulation of mast cells in epithelium and lamina propria of bronchial biopsies from asthmatics and normal subjects. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 684-689.
5. Hinojosa Macías, M.: Diagnóstico del asma ocupacional. En: Losada, E., Hinojosa, M. Jr. Prous S.A. Editores. Barcelona. Asma ocupacional. 1994: 45-58.
6. Hinojosa Macías, M.: Asma ocupacional por maderas. En: Losada, E., Hinojosa, M. Jr. Prous S.A. Editores. Barcelona. Asma ocupacional. 1994: 221-237.
7. Prieto, J. L.: Alergenos y asma. Algunos conceptos han cambiado. *Med Clin* 1994.

Animal allergens as etiological agents for sensitization and asthma in children

A. K. M. Munir, M. D. Ph. D

Department of Pediatrics, University Hospital, Linköping, Sweden

INTRODUCTION

Exposure to environmental allergens is one of the most common causes of asthma[1-3]. In industrialized countries people spend more than 90% of their time indoors[4]. Thus, allergens especially of indoor sources are probably more important than other allergen sources. Indoor animals are found in approximately one out of four households in the general population[5-7]. Common animal allergens are cats and dogs which have been isolated and quantified in house dust[8, 9]. Data regarding other animal allergens are limited.

Sensitivity to animal allergens are common

Table I. Common indoor animal allergens

Cat
Felis domesticus, Fel d 1
Dog
Canis familiaris, Can f 1
Guinea-pig
Cavia porcellus, Cav p 1, *Cav p* 2
Mouse
Mus musculus, Mus m 1, *Mus m* 2
Rabbit
Oryctolagus cuniculus, Ory c 1
Rat
Rattus norvegicus, Rat n 1 A, *Rat n* 1 B

among allergics as well as in the general population[10, 11-22]. Several studies have reported the relationship between animal allergen exposure as risk for sensitization and asthma[11, 18, 23-27]. The development of sensitization and allergic disease is the interaction between allergens, environmental adjuvants or triggering factors in a genetically predisposed individual[10, 26, 28]. Once sensitization is developed, re-exposure to allergens induce symptoms of asthma[22, 29].

Various environmental risk factors, *e.g.* modern well-insulated tight buildings, increased indoor humidity and poor ventilation, could enhance the sensitization process by influencing the levels of indoor allergens[28, 30] or by affecting the respiratory system[31].

Animal allergens are present everywhere in the environment. Thus, exposure to animal allergens may occur at any place and at any time during the life. Several studies have shown that early exposure to allergens is an important risk factor for later development of allergy. The dose of some allergens that causes sensitization and asthma has been suggested[1]. These risk levels may vary depending on climatic conditions and various adjuvant factors. However, this has not been confirmed so far.

Accumulation of animal allergen levels indoors is influenced by various in –and out– door environmental factors[28]. These are especially the type of environments, climate, season, various home characteristics and living habits.

In this review, common indoor animal allergens, especially cat and dog allergens and factors which may influence their levels will be discussed. Furthermore, levels of these animal allergens that cause sensitization and asthma will also be discussed.

ANIMAL ALLERGENS

Animal allergens are extremely common causes of allergic disease. Among animals, cats and dogs are common. Other indoor animal allergen sources are rabbits, guinea pigs, birds, rats, mice and hamsters (Table I). The epithelium, saliva and urine are the common sources of allergens from the animals[32-40].

Immunochemical methods using monoclonal antibodies have been developed to measure environmental allergen exposure[8, 9]. Several studies have been performed to determine exposure levels of major allergens from cats, *Fel d* 1, and dogs, *Can f* 1, in various environments[5, 24, 28, 41]. Data about exposure levels of other animal allergens are very limited.

Cross-reactivity between cat and dog allergens was reported by demonstrating the presence of serum proteins in cat and dog extracts capable of cross-reacting in the minority of cat –and dog– allergic patients[42]. This was confirmed by describing the presence of another protein from dog dander that was capable of inhibiting the cat RAST[43]. These findings suggest that there are cross-reacting components between cat and dog allergen and subjects with multiple sensitivities may react to several allergens present in the environment.

EPIDEMIOLOGY OF ANIMAL ALLERGEN SENSITIVITY

The prevalence of sensitization to cats and dogs from various parts of the world have been reported during the past years. Sensitivity to animal dander is common among allergic patients, as well as among individuals without symptoms of allergy (Table II). Animal allergen sensitivity is more prevalent among asthmatic children in temperate climate than among children in other climates[11, 19] (Table II), and in some studies it was as high as 80%[11]. However, a number of factors may influence the prevalence of sensitivity in different studies, e.g. type of test used, type of skin test technique, potency of

Table II. Prevalence of sensitization to cats and dogs in various studies, as measures by SPT or serum IgE

Country	n=	Cats	Dogs	Study group	(Ref.)
Austria	169	15%	13%	College students	(12)
Canada	200	68%	80%	Asthmatic patients	(22)
England	77	74%	†	Asthmatic children	(3)
	232	21%	†	Patients in allergy clinics	(13)
Finland	137	30%	15%	School children	(14)
	203	†	69%	Asthmatic children	(15)
Germany	302	38%	†	School children	(10)
	509	26%	5%	Military personnel with suspected allergy	(16)
Netherlands	44496	15%	9%	Patients with suspected allergy	(17)
New Zealand	714	13%	6%	School children	(18)
Sweden	84	63%	60%	Asthmatic children	(19)
	59	53%	49%	Asthmatic children	(20)
U.S.A.	100	31%	37%	Asthmatic patients	(21)

† not available

extracts and the study population selected[44, 45]. Cats and dogs at home posses a potential risk for sensitization in children at high risk for atopy[46-48]. In pet allergic children often no direct contact with the animal is confined. In a study, it has been reported that 40% of children with asthma had a positive skin test with dog dander extracts, even though they had no direct contact with dogs[47], suggesting that indirect contact with pets may be important.

RELATIONSHIP BETWEEN EXPOSURE, SENSITIZATION AND ASTHMA

An individual must come in contact with a particular allergen to be sensitized against it, called sensitization. Once and individual is sensitized to a particular allergen, he or she is predisposed to develop allergic inflammation and symptoms of allergic disease upon re-exposure to the same allergen. The relationship between exposure to animal allergens, sensitization and asthma has been reported by several investigators[11, 18, 23-27]. Desjardins et al., reported that domestic animal exposure was significantly associated with sensitization to animal allergens in subject with asthma[11]. Similarly, Sears et al.[18, 23] reported that risk of asthma was significantly associated with sensitization to indoor allergens including cats. Recently Ingram et al. in their study in Los Alamos, also reported that sensitization to cats and dogs were strongly related to asthma in children[24]. Arshad et al. in England reported that sensitization to cat dander was more prevalent in infants who were exposed to the animal. However, exposure to animals at home did not influence the development of allergy up to 2 years of life[25, 26]. Furthermore, in the Stockholm area, Wickman et al.[27] demonstrated a direct relationship between exposure to dogs during the first two years of life and sensitization to dogs, but this was not true for cats.

Despite the clinical and epidemiological evidence which supports the importance of exposure to animal allergens in the causation or aggravation of respiratory allergies or asthma, some investigators have found no such association, or even a negative association in their studies[49-51]. This can be explained by the fact that exposure to animal allergens may occur in public places[52-54]. In some public places the levels of cat allergen may be as high as 25 µg/g[52], which level is usually found in homes with a cat[24, 55]. Thus, it seems that low pet

Table III. Factors influencing pet allergen levels

Exposure in various environments
Homes
Day-care centers†
Schools†
public places†
Indoor reservoirs
Mattresses
Carpets
other upholstered surfaces, e.g. curtains, sofas
Climate
No influence on allergen levels
Prolongued indoor exposure in cold climate
Seasonal influence (in temperate regions)
Higher during autumn/winter
Lower during summer
Home characteristics
Damp/humid homes
Poor ventilation
Living habits
Pet at home
Carpets
Indirect contacts with pets

† may contain significantly higher pet allergen levels than in homes (28, 41, 52, 54)

allergen level in individual homes does not exclude high allergen exposure of the individual, e.g., for children high allergen exposure may occur in day-care centers in schools[53, 54, 56]. Furthermore, absence of dose response relationship between allergen exposure and asthma is probably due also to that many factors can simultaneously influence the severity of asthma. Therefore, it is important to control such factors to study the relationship between allergen exposure and severity of the disease.

RISK LEVEL FOR SENSITIZATION AND ASTHMA

The risk level for sensitization, *i.e.* the amount of allergen needs to induce IgE antibody formation, due to some major allergens have been suggested. The risk level for cat and dog sensitization is suggested to be 8 µg and 10 µg of major cat (*Fel d* 1) and dog (*Can f* 1) allergen per g of dust, respectively[57, 58]. The assessment of risk levels could be achieved by stydying both current and early exposure to allergens. During the past years several prospective studies from various parts of Europe have been considered to investigate the relationship between early exposure to allergens and the development of sensitization and asthma in children[59-61]. These studies are not yet completed. Reports from their first few years of follow-up show that low levels (levels <1 µg/g dust) of pet allergen exposure may induce sensitization in children.

The dose of allergen that induces sensitization is influenced by variation in individual susceptibility to react with the particular allergen[62-64]. Furthermore, there is at least ten thousand-fold difference in sensitivity, i.e. the dose inducing symptoms, among sensitized patients[63, 65].

The risk level for asthma due to cat or dog allergen has not been suggested so far. The relationship between re-exposure and symptoms of asthma among sensitized individuals is very complex and similar to the process of sensitization and is probably influenced by various adjuvant factors, *e.g.* infection, air pollution[66, 67].

Thus, it seems that the dose of allergen that induces sensitization and symptoms of asthma varies, depending on the susceptibility of the individuals and the climatic conditions. Therefore, a common threshold value may not be appropriate for all climatic regions.

FACTORS INFLUENCING PET ALLERGEN LEVELS

Various environmental factors play a major role for accumulation of pet allergen indoor. These are especially the type of environments, reservoirs, climate, season, various home characteristics, and living habits (Table III). Control of these factors in order to monitor or reduce indoor allergen exposure is important.

During the past years the majority of the investigators focus on determination of pet allergens in house dust, i.e. in home environment. Pet allergen levels, especially cats and dogs have been found to be very high even in places where these animals had never been, e.g. in schools and

in day-care centers[53, 54, 56]. Various public buildings may also contain significant levels of cat allergen in the dust[52]. Since, children spend a lot of time in schools and day-cares and often visit public places, these environments are equally important for sensitization of children as their environment.

All possible sites where allergens are collected are known as reservoirs of allergens. Cat and dog allergens have been analysed in dust from many sites with in indoors[1-3, 5, 22, 24, 28, 30, 41, 52, 55, 56]. In more than fifteen locations cat and dog allergen levels have been analysed by us and it has been found that carpets and upholstery surfaces were found to be the most common reservoirs of cat/dog allergens[28]. Similarly other authors have also found mattresses and carpets are to be the major reservoirs of cat allergen in homes[56, 68-70]. Other reservoirs have also been found to contain cat allergen, including bedroom and living room floors[68, 71], kitchen cabinets[71], wall surfaces[72], clothes[41], curtains[54] and surfaces in various public places[41, 52]. All reservoirs taken together, it can be stated that upholsteries are common reservoirs of indoor allergens.

Both in –and out– door climate may influence allergen level indoors[28]. To study the influence of climate on pet allergen levels, we considered three climatic zones in Sweden. The northern region (600 km north of Stockholm has a subarctic climate), the central part (200 km south of Stockholm) and the southern region (400 km further to the south, has a maritime climate). Both cat (*Fel d* 1) and dog (*Can f* 1) allergen levels were equally distributed (median allergen concentration, cat 790 ng, 680 ng and 500 ng/g; dog 1,000 ng, 700 ng and 600 ng/g dust; n=41, 39, 45 in northern, central and southern part, respectively) among the three climatic zones, where the rate of sensitization among asthmatic children varied[28]. The highest prevalence of both cat and dog sensitization was recorded in the northern part (76%) and the lowest in the south (33%), with intermediate rates in the central part (56%). This is probably due to the fact that in the northern part, the climate is more cold and people spend more time indoors than people living in the south.

As climate, season is also influencing allergen level indoors. We have investigated the levels of mite and cat allergens four times a year in homes of newborn babies in Linköping[73]. Cat allergen levels were higher during autumn and winter than during the summer months. This is probably due to the fact that, during the winter season, windows and doors are kept closed and many houses are poorly ventilated[74], which help to accumulate pet allergens indoors. Thus, it seems that the second half of the year is more important than the first half of the year when pet allergen exposure is concerned. Whether similar seasonal trend in warmer climates persists remains to be investigated.

Dampness problems in homes or increased indoor humidity is considered to be a most important factor for high mite allergen levels[28, 30, 74]. It has been observed that higher levels of cat allergens were also found in humid homes than in homes with dry or no dampness problems[73, 75]. This is probably due to the fact that signs of dampness or increased humidity problems were more commonly found in homes with poor ventilation[74]. Thus, poor ventilation and increased humidity indoors not only increase the levels of mite allergens but also facilitate the accumulation of cat allergen indoors[73, 75].

Living habits, e.g. pets at home, carpets and cleaning habits could influence pet allergen levels in homes[69, 70, 73, 75]. It is obvious that homes with a pet contain higher levels of cat or dog allergens than in homes without such animals[73, 76, 77]. However, in many homes without a cat or dog the concentration of these allergens could be very high. In a study, it has been reported that the homes with no such animals the levels could be as high as 1 mg/g dust[24]. It was assumed that pet allergens remain in house dust for more than 5 years[77]. Recent studies indicate that these allergens are probably transported to homes without these animals by the pet owners[75, 78]. Since clothes may contain a significant level of cat allergen which can be easily dispersed in various places[28, 41, 52]. Thus, it seems that in addition to the presence of a pet at home, indirect contacts with pets, may increase pet allergen exposure.

Carpet is another risk factor for increase pet allergen exposure. Homes with carpets contained higher cat allergen levels than in homes with no carpets[73]. This finding was also true for schools in Norway[56], where carpeted classrooms

contained significantly more cat allergens than non-carpeted smooth floors. Thus, carpets should be considered a risk for increased pet allergen exposure.

Removal of patients from high mite allergen exposure at home to an environment with significantly lower levels of allergens significantly reduced symptoms of asthma and bronchial hyperreactivity[79]. Similarly, a large reduction in house dust mite allergen concentration in the bed reduced symptoms of asthma in dust mite allergic subjects[80]. To reduce indoor pet allergen exposure, different approaches have been tried. These are removal of cats[77, 81], removal of furniture and upholstery[81], washing of cats[70], use of chemical substances or combined use of chemical substances and HEPA (High efficiency particulate air) filters[75, 82]. However, indirect contact with pets can confound the effect of cleaning procedures for reduction of animal allergen levels in house dust[75], since pet allergens are probably carried by humans in their clothes[41, 78]. Thus, it seems that to reduce pet allergen exposure along with cleaning measures, direct and indirect contacts with pets should be avoided.

CONCLUDING REMARKS

The relationship between exposure to environmental allergens, including animals and the development of sensitization and asthma has been widely documented. In predisposed individuals, sensitization occurs to allergens present in the environment. Sensitivity to cats and dogs are common all over the world. Cat and dog allergens are ubiquitous allergens in the environment. Thus, exposure to these allergens may occur at any place and any time during the life. Majority of the studies on the relationship between exposure to indoor allergens and sensitization or disease activity have considered allergen exposure in homes. However, in addition to home environment, especially for children, day-cares and schools should also be considered.

Pet sensitization is more common in temperate climates than in warmer regions. High allergen exposure increses the risk for early sensitization. Various environmental factors, e.g. infection, pollution could enhance the sensitization process. The individual variation to react with a particular allergen vary. The development of sensitization may occur at low levels of exposure probably influenced by environmental adjuvant factors. Thus, the risk levels for sensitization and disease activity may also vary depending on climatic conditions, individual variation in susceptibility and influence of environmental triggers.

Accumulation of animal allergen levels indoors is influenced by various in –and out– door environmental factors. These are especially the type of environments, *e.g.* homes, day-cares, schools and public places, climate, season, various home characteristics, *e.g.* increased indoor humidity and poor ventilation, and living habits, *e.g.* keeping animals at home.

Control of indoor allergens and factors influencing their levels are important in order to prevent or reduce symptoms of allergic asthma. Several methods are available to reduce pet allergen content in house dust. However, it seems that a multi-disciplinery approach is needed to reduce indoor pet allergen exposure, *i.e.* allergen elimination procedure must be combined with reduction in contacts with pets and pet owners.

BIBLIOGRAFIA

1. Platts-Mills, T. A. E.; Thomas, W. R.; Aalberse, R. C.; Vervloet, D.; Chapman, M. D.: Dust mite allergens and asthma: Report of a second international workshop. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 89: 1046-60.
2. Platts-Mills, T. A. E.; Ward, G. W. Jr.; Sporik, R.; Gelber, L. E.; Chapman, M. D.; Heyman, P. W.: Epidemiology of the relationship between exposure to indoor allergens and asthma. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1991; 94: 339-45.
3. Sporik, R.; Holgate, S. T.; Platts-Mills, T. A. E.; Cogswell, J. J.: Exposure to house dust mite allergen (Der p 1) and the development of asthma in childhood. *N Engl J Med* 1990; 323: 502-507.
4. Moschandreas, D. J.: Exposure to pollutants and daily time budgets of people. *Bull NY Acad Med* 1981; 57: 845-59.
5. Wood, R. A.; Eggleston, P. A.; Lind, P.; et al: Antigenic analysis of house dust samples. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137: 358-63.

6. Kjellman, B.; Petterson, R.: The problem of furred pets in childhood atopic disease. *Allergy* 1983; 38: 65-73.
7. Popp, W.; Rauscher, H.; Sertl, K.; Wanke, T.; Zwich, H.: Risk factor for sensitization to furred pets. *Allergy* 1990; 45: 75-9.
8. Schou, C.; Svendsen, U. G.; Løwenstein, H.: Purification and characterization of the major dog allergen, *Can f* I. *Clin Exp Allergy* 1991; 21: 321-28.
9. Chapman, M. D.; Aalberse, R. C.; Brown, M. J.; Platts-Mills, T. A. E.: Monoclonal antibodies to the major feline allergen *Fel d* I. II. Single step affinity purification of *Fel d* I, N-terminal sequence analysis, and development of a sensitive two-site immunoassay to assess *Fel d* I exposure. *J Immunol* 1988; 140: 812-18.
10. Kuehr, J.; Karmaus, W.; Forster, J.; et al: Sensitization to four common inhalant allergens within 302 nuclear families. *Clin Exp Allergy* 1993; 23: 600-605.
11. Desjardins, A.; Chantale Benoit, Ghezzo, H.; et al: Exposure to domestic animals and risk of immunologic sensitization in subjects with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 91: 979-86.
12. Popp, W.; Rauscher, H.; Sertl, K.; Wanke, T.; Zwich, H.: Risk factor for sensitization to furred pets. *Allergy* 1990; 45: 75-9.
13. Kemeny, D. M.; Lambourn, E. M. L.; Patel, S.; Lessof, M. H.: Comparison of a new type of skin test (Phazet) with existing skin test methods and the radioallergosorbent test (RAST). *Clin Exp Allergy* 1989; 19: 613.
14. Haahtela, T.; Jaakonmaki, I.: Relationship of allergen-specific IgE antibodies, skin prick tests and allergic disorders in unselected adolescent. *Allergy* 1981; 36: 251-56.
15. Vanto, T.; Koivikko, A.: Dog hypersensitivity in asthmatic children. *Acta Paediatr Scand* 1983; 72: 571-75.
16. Drosner, M.; Schreiber, M. A.; Vocks, E.: Increasing sensitization to animal dander. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 91: 327.
17. de Groot, H.; Stapel, S. O.; Aalberse, R. C.: Statistical analysis of IgE antibodies to the common inhalant allergens in 44 496 sera. *Ann Allergy* 1990; 65: 97-104.
18. Sears, M. R.; Herbison, G. P.; Holdaway, M. D.; Hewitt, C. J.; Flannary, E. M.; Silva, P. A.: The relative risk of sensitivity to grass pollen, house-dust mite and cat dander in the development of childhood asthma. *Clin Exp Allergy* 1989; 19: 419-24.
19. Gustafsson, P. M.; Kjellman, N. I. M.: Oesophageal symptoms and asthma. Trigger factors in asthmatic children and adolescents. In: Gustafsson, P. M.: Oesophageal function, acid reflux and bronchopulmonary disease. A study on children and adolescents with asthma and cystic fibrosis, Linköping University Medical dissertation 1991; 238: 71-83.
20. Croner, S.; Kjellman, N. I. M.: Natural history of bronchial asthma in childhood –a prospective study from birth to 14 years of age. *Allergy* 1992; 47: 150-57.
21. Kang, B.; Jones, J.; Johnson, J.; Kang, I. J.: Analysis of indoor environment and atopic allergy in urban populations with bronchial asthma. *Ann Allergy* 1989; 62: 30-34.
22. Sporik, R.; Platts-Mills, T. A. E.; Cogswell, J. J.: Exposure to house dust mite allergen of children admitted to hospital with asthma. *Clin Exp Allergy* 1993; 23: 740-46.
23. Sears, M. R.; Burrows, B.; Flannary, E. M.; Herbison, G. P.; Holdaway, M. D.: Atopy in childhood. I. Gender and allergen related risks for development of hay fever and asthma. *Clin Exp Allergy* 1993; 23: 941-48.
24. Ingram, J. M.; Sporik, R.; Rose, G.; Honsinger, R.; Chapman, M.; Platts-Mills, T. A. E.: Quantitative assessment of exposure to dog (Can f 1) and cat (Fel d 1) allergens: Relation to sensitization and asthma among children in Los Alamos, New Mexico. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 96: 449-56.
25. Arshad, S. H.; Hide, D. W.: Effect of environmental factors on the development of allergic disorders in infancy. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90: 235-41.
26. Arshad, S. H.; Stevens, M.; Hide, D. W.: The effect of genetic and environmental factors on the prevalence of allergic disorders at the age of two years. *Clin Exp Allergy* 1993; 23: 504-11.
27. Wickman, M.; Nordvall, S. L.; Pershagen, G.: Risk factors in early childhood for sensitization to airborne allergens. *Pediatr Allergy Immunol* 1992; 3: 128-33.
28. Munir, A. K. M.: Exposure to indoor allergens and relation to sensitization and asthma in children. Linköping University Medical Dissertation, N.º 412, Department of Pediatrics, Faculty of Health Sciences, University of Linköping. Linköping, 1994: 1-89.
29. Ihre, E.; Zetterström, O.: Increase in non-specific bronchial responiveness after repeated inhalation of low doses of allergen. *Clin Exp Allergy* 1993; 23: 298-305.
30. Wickman, M.: Residential characteristics and allergic sensitization in children, especially to mites.

Medical Dissertations, Karolinska Institute, Stockholm, Sweden, 1993: 1-62.
31. Waegemaekers, M.; van Wageningen, N.; Brunekreef, B.; Boleij, J. S. M.: Respiratory symptoms in damp homes. *Allergy* 1989; 44: 192-98.
32. Anderson, M. C.; Bear, H.; Ohman, J. L.: A comparative study of the allergens of cat urine, serum, saliva and pelt. *J Allergy Clin Immunol* 1985; 76: 563.
33. Bartholome, K.; Kissler, W.; Bear, H.; Kopiez-Schulte, E.; Wahn, U.: Where does cat allergen 1 come from? *J Allergy Clin Immunol* 1985; 76: 503-6.
34. Brown, P. R.; Leitermann, K. M.; Ohman, J. L.: Distribution of cat allergen 1 in cat tissues and fluids. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1984; 74: 67-70.
35. Dabrowski, A. J.; Van der Brempt, X.; Soler, M.; et al: Cat skin as an important source of *Fel d* I allergen. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 86: 462-5.
36. Duffort, O. A.; Carreira, J.; Nitti, G.; Polo, F.; Lombardero, M.: Studies on the biochemical structure of the major cat allergen *Felis domesticus* I. *Mol Immunol* 1991; 28: 301-9.
37. Leitermann, K. M.; Ohman, J. L.: Cat allergen 1: biochemical, antigenic and allergenic properties. *J Allergy Clin Immunol* 1984; 74: 147-53.
38. van Milligen, F. J.; Vroom, T. H.; Aalberse, R. C.: Presence of *Fel d* I in the cat's salivary and lacrimal glands. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1990; 92: 375-8.
39. Viander, M.; Valovirta, E.; Vanto, T.; Koivikko, A.: Crossreactivity of cat and dog allergen extracts. RAST inhibition studies with special reference to the allergenic activity in saliva and urine. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1983; 71: 252.
40. Wallenbeck, I.; Einarsson, R.: Identification of dander specific and serum-specific allergens in cat-dandruff extracts. *Ann Allergy* 1987; 59: 131-34.
41. Enberg, R. N.; Shamie, S. M.; McCullough, J.; Ownby, D. R.; Ubiquitous presence of cat allergen in cat-free buildings: probable dispersal from human clothing. *Ann Allergy* 1993; 70: 471-74.
42. Ohman, J. L.; Boch, K. J.; Kendall, S.; Lowell, F. C.: Allergens of mammalian origin. IV. Evidence for common allergens in cat and dog serum. *J Allergy Clin Immunol* 1975; 57: 560.
43. Brandt, R.; Yman, L.: Dog-dander allergens. Specificity studies based on the radioallergo-sorbent technique. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1980; 61: 361-70.
44. Dreborg, S.: Skin tests used in type I allergy testing. In Dreborg, S.: (ed.). Skin tests used in type I allergy testing. Position paper. European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy* 1989; 44 (Suppl 10): 1-59.
45. Dreborg, S.: The batch-to-batch variation of the potency of dog –and cat– allergen coated lancets. Evaluation by skin prick testing. *Allergy* 1993; 48: 373-76.
46. Rugtveit, J.: Environmental factors in the first months of life and the possible relationship to later development of hypersensitivity. *Allergy* 1990; 45: 154-56.
47. Vanto, T.; Koivikko, A.: Dog hypersensitivity in asthmatic children. Acta Paediatr Scand 1983; 72: 571-75.
48. Warner, J. A.; Little, S. A.; Pollock, I.; Longbottom, J. L.; Warner, J. O.: The influence of exposure to house dust mite, cat, pollen and fungal allergens in the home on primary sensitization in asthma. *Pediatr Allergy Immunol* 1990; 1: 79-86.
49. Brunekreef, B.; Groot, B.; Hoeck, A. G.: Pets, allergy and respiratory symptoms in children. *Int J Epidemiol* 1992; 21: 338-42.
50. Clifford, R. D.; Radford, M.; Howell, J. B.; Holgate, S. T.: Prevalence of respiratory symptoms among 7 and 11 year-old school children and association with asthma. *Arch Dis Childhood* 1989; 64: 1118-25.
51. Hosein, H. R.; Corley, P.; Robertson, J. McD.: The effect of domestic factors on respiratory symptoms and FEV_1. *Int J Epidemiol* 1989; 18: 390-96.
52. Custovic, A.; Taggart, S. C. O.; Woodcock, A.: House dust mite and cat allergen in different indoor environments. *Clin Exp Allergy* 1994; 24: 1164-68.
53. Munir, A. K. M.; Einarsson, R.; Schou, C.; Dreborg, S. K. G.: Allergens in school dust. I. The amount of major cat (*Fel d* 1) and dog (*Can f* I) allergen in dust from Swedish school is high enough to probably cause perennial symptoms in most asthmatic children sensitized to cat and dog. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 91: 1067-74.
54. Munir, A. K. M.; Einarsson, Dreborg, S. K. G.: Mite (*Der p* I, *Der f* I), cat (*Fel d* I) and dog (*Can f* I) allergens in dust from Swedish Day-care centers. *Clin Exp Allergy* 1995; 25: 119-26.
55. Sakaguchi, M.; Inouye, S.; Irie, T.; et al: Airborne cat (*Fel d* I), dog (*Can f* I), and mite (Der I and Der II) allergen levels in the homes of Japan. *J Allergy Clin Immunology* 1993; 92: 797-802.
56. Dybendal, T.; Elsayed, S.: Dust from carpeted and smooth floors. V. Cat (*Fel d* I) and mite (*Der p* I and *Der f* I) allergen levels in school dust. Demonstration of the basophil histamine release induced by dust from classrooms. *Clin Exp Allergy* 1993; 22: 1100-06.
57. Platts-Mills, T. A. E.; Woodfolk, J. A.; Sporik, R. B.; Chapman, M. D.; Heymann, P. W.: Relevance of indoor allergen measurement and the use of avoidance measures in the treatment of allergic disease. Postgraduate course, AAAI Annual meeting 1995: 111-25.

58. Woodfolk, J. A.; Luczynska, C. M.; de Blay, F.; Chapman, M. D.; Platts-Mills, T. A. E.: Cat allergy (editorial). *Ann Allergy* 1992; 69: 273-75.
59. Munir, A. K. M.; Kjellman, N. I. M.;Björskstén, B.: Exposure to indoor allergens in early infancy and sensitization up to 5 years of age (submited).
60. Wahn, U.; Forster, J.; Bauer, C. P.; Kulig, M.; Bergmann, K.; Guggenmoss-Holzmann, I.: Indoor allergen exposure is a risk for sensitization during the first three years of life. *Paediatr Allergy Immunol* 1995; 6 (Suppl 8): 67.
61. Miles, E. A.; Jones, A. C.; Warner, J. A.; Warner, J. O.: Lymphocyte proliferative responses to allergens and mitogens during the first year in babies born, to atopic parents. *Paediatr Allergy Immunol* 1995; 6 (Suppl 8): 60.
62. Dreborg, S.: The skin prick test. Methodological studies and clinical applications. Linköping Universtiy, *Medical Dissertations* 1987; N.º 239: 1-148.
63. Dreborg, S.: Bronchial provocation tests with biologically standardized allergenic preparations. In: Mellilo, G.; Marone, A.; Norman, P. S., eds. *Respiratory Allergy, Clinical Immunology*, Vol. 2, Chapter 9, Decker, C. W., Philadelphia, Montreal 1990: 185-191.
64. Dreborg, S.; Basomba, A.; Belin, L.; et al: Biological equilibration of allergenic preparations. Methodological aspects and reproducibility. *Clin Allergy* 1987; 17: 537-50.
65. Dreborg, S.: Very low allergen levels cause chronic bronchial hyperreactivity A hypothesis. *Allergy Clin Immunol News* 1993; 5: 59-60.
66. Sigurs, N.; Bjarnason, R.; Sigurbergsson, F.; Kjellman, B.; Björkstén, B.: Asthma and IgE antibodies after respiratory syncytial virus bronchiolitis: a prospective cohort study with matched controls. Paediatrics (in press).
67. Bråbäck, L.; Breborowicz, A.; Dreborg, S.; Knutsson, A.; Pieklik, H.; Björkstén, B.: Atopic sensitization and respiratory symptoms among Polish and Swedish school children. *Clin Exp Allergy* 1994; 24: 826-35.
68. Warner, J. A.; Little, S. A.; Pollock, I.; Longbottom, J. L.; Warner, J. O.: The influence of exposure to house dust mite, cat, pollen and fungal allergens in the home on primary sensitization in asthma. *Pediatr Allergy Immunol* 1990; 1: 79-86.
69. Swanson, M. C.; Campbell, A. R.; Klauck, M. J.; Reed, C. E.: Correlations between levels of mite and cat allergens in settled and airborne dust. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 83: 776-83.
70. De Blay, F.; Chapman, M. D.; Platts-Mills, T. A. E.: Airborne cat allergen (*Fel d* I): environmental control with the cat in situ. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 1334-9.
71. Pollart, S. M.; Smith, T. F.; Morris, E. C.; Gelber, L. E.; Platts-Mills, T. A. E.; Chapman, M. D.: Environmental exposure to cockroach allergens: Analysis with monoclonal antibody-based enzyme immunoassay. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 87: 505-10.
72. Wood, R. A.; Mudd, K. E.; Eggleston, P. A.: The distribution of cat and dust mite allergens on wall surfaces. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 89: 126-30.
73. Munir, A. K. M.; Einarsson, R.; Kjellman, N. I. M.; Björkstén, B.: Mite (*Der p* I, *Der f* I) and cat (*Fel d* I) allergens in homes of babies with a family history of allergy. *Allergy* 1993; 48: 158-63.
74. Munir, A. K. M.; Björkstén, B.; Einarsson, R.; Tobin, A. E.; Warner, A.; Kjellman, N. I. M.: Mite allergens in relation to home conditions and sensitization of asthmatic children from three climatic regions. *Allergy* 1995; 50: 55-64.
75. Munir, A. K. M.; Einarsson, R.; Dreborg, S. K. G.: Indirect contact with pets can confound the effect of cleaning procedures for reduction of animal allergen levels in house dust. *Pediatr Allergy Immunol* 1994; 15: 32-39.
76. Munir, A. K. M.; Björkstén, B.; Einarsson, R.; Schou, C.; Tobin, A. E.; Warner, A.; Kjellman, N. I. M.: Cat (*Fel d* I), dog (*Can f* I) and cockroach allergens in homes of asthmatic children from three climatic zones in Sweden. *Allergy* 1994; 49: 508-16.
77. van der Brempt, X.; Charpin, D.; Haddi, E.; de Mata, P.; Verloet, D.: Cat removal and *Fel d* I levels in mattresses. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 87: 595-96.
78. Munir, A. K. M.; Einarsson, R.; Dreborg, S. K. G.: Allergen avoidance in a day-care center. *Allergy* 1996 (in press).
79. Platts-Mills, T. A. E.; Tovey, E. R.; Mitchel, E. B.; Moszoro, H.; Nock, P.; Wilkins, S. R.: Reduction of bronchial hyperreactivity during prolongued allergen avoidance. *Lancet* 1982; 2: 675-8.
80. Mark, G. B.; Tovey, E. R.; Green, W.; Shearer, M.; Salome, C. M.; Woolcock, A. J.: The effect of changes in house dust mite allergen exposure on the severity of asthma. *Clin Exp Allergy* 1995; 25: 114-18.
81. Wood, R. A.; Chapman, M. D.; Adkinson, N. F.; Eggleston, P. A.: The effect of cat removal on allergen content in household-dust samples. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 83: 730-34.
82. Miller, J. D.; Miller, A.; Kaminski, K.; Gelber, L.; Chapman, M.; Platts-Mills, T. A. E.: Effect of tannic acid spray on cat allergen levels in carpets. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 85: 226.

El asma ocupacional como modelo etiopatogénico para el asma inducido por alergenos comunes

M. Hinojosa

Servicio de Alergia. Hospital Ramón y Cajal. Madrid

El asma ocupacional (AO) puede definirse como obstrucción variable al flujo aéreo y/o hiperreactividad bronquial inducida por un agente específico que se encuentra en el lugar de trabajo. Se distin-

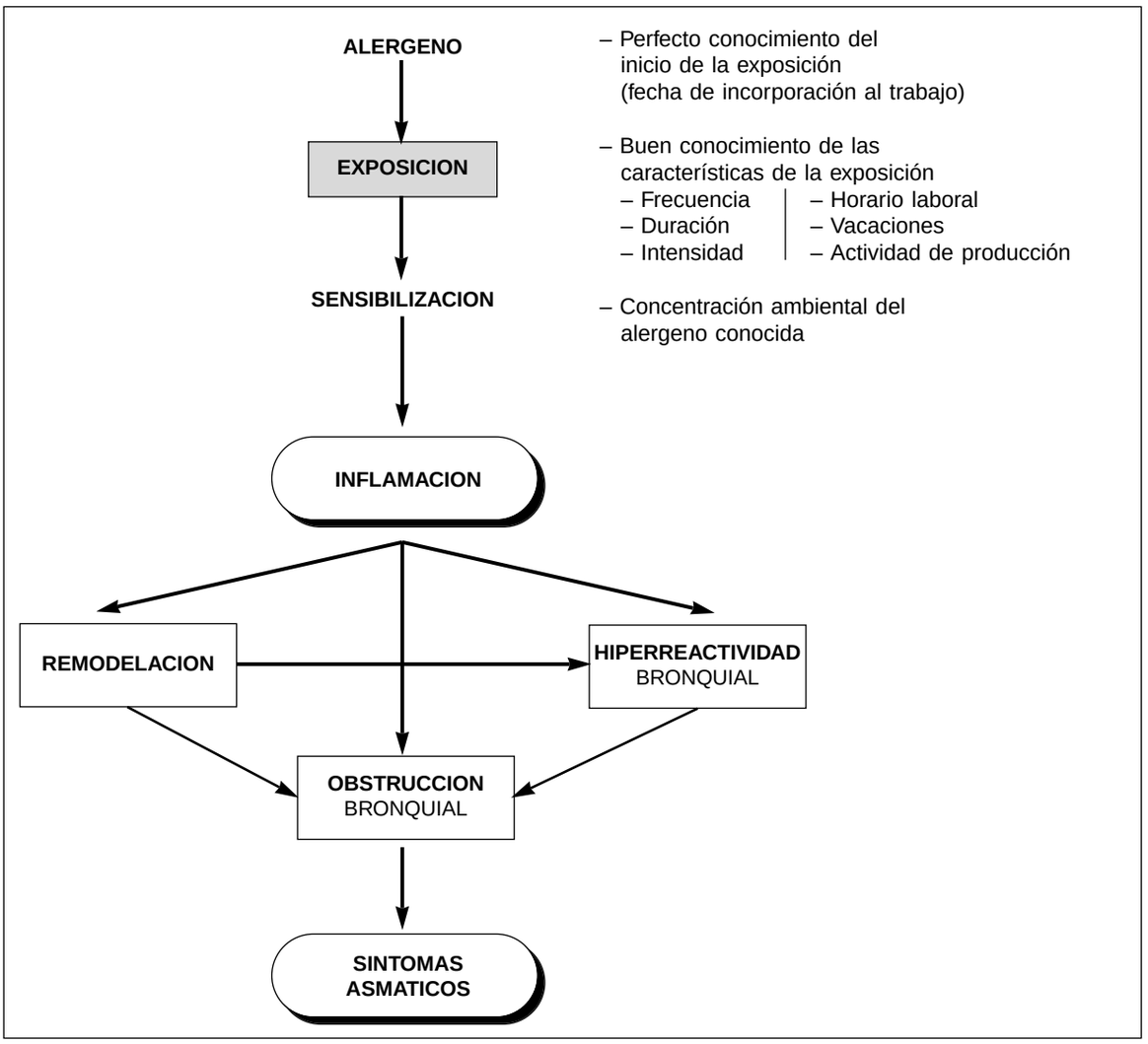

Fig. 1. Asma ocupacional como modelo patogénico. El asma ocupacional constituye el mejor modelo disponible para estudiar la historia natural del asma extrínseco. El agente causal (alergeno) está perfectamente localizado y conocemos su estructura química y concentración ambiental. También es conocido el inicio de la exposición y las características de la misma.

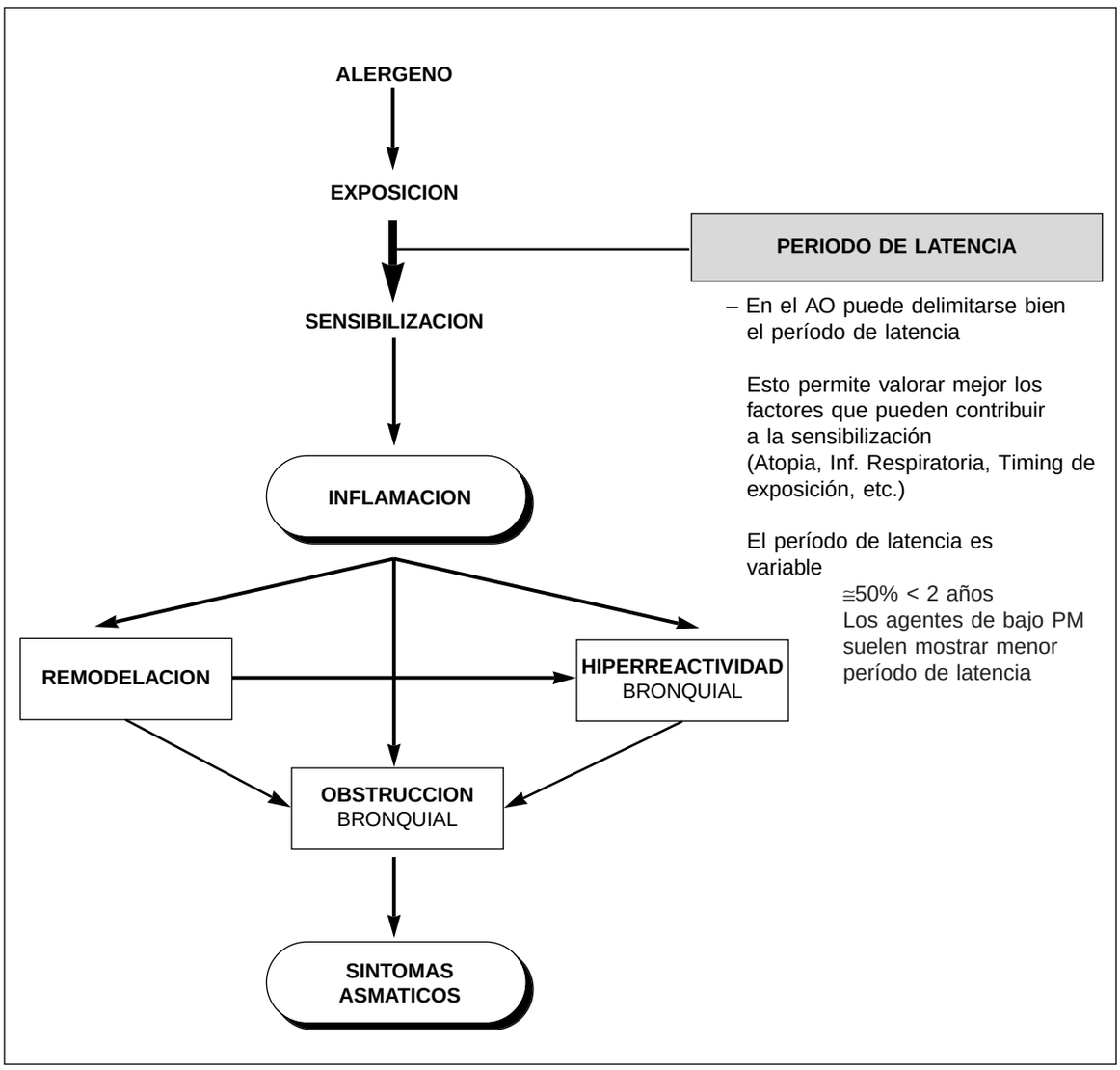

Fig. 2. Asma ocupacional como modelo patogénico. Un período trascendental, el de latencia, donde ocurre todo lo necesario para que se produzca la sensibilización, puede ser determinado y estudiado claramente en el AO.

guen dos grupos de AO, según exista o no período de latencia entre la exposición al agente causal y la aparición de síntomas. El AO sin período de latencia corresponde al asma inducido por agentes irritantes conocido también por el acrónimo RADS (Reactive Airways Distress Syndrome)[1, 2].

El AO es un genuino representante del asma bronquial extrínseco, porque en todo caso es necesario demostrar que un agente inductor específico es directamente responsable de la enfermedad asmática como condición necesaria para poder hacer el diagnóstico[3].

El AO constituye el mejor modelo disponible para estudiar la historia natural del asma inducido por alergenos comunes. Disponemos de un agente causal perfectamente localizado del que conocemos su naturaleza química y su concentración ambiental. Por otro lado, conocemos el comienzo de la exposición (fecha de incorporación al traba-

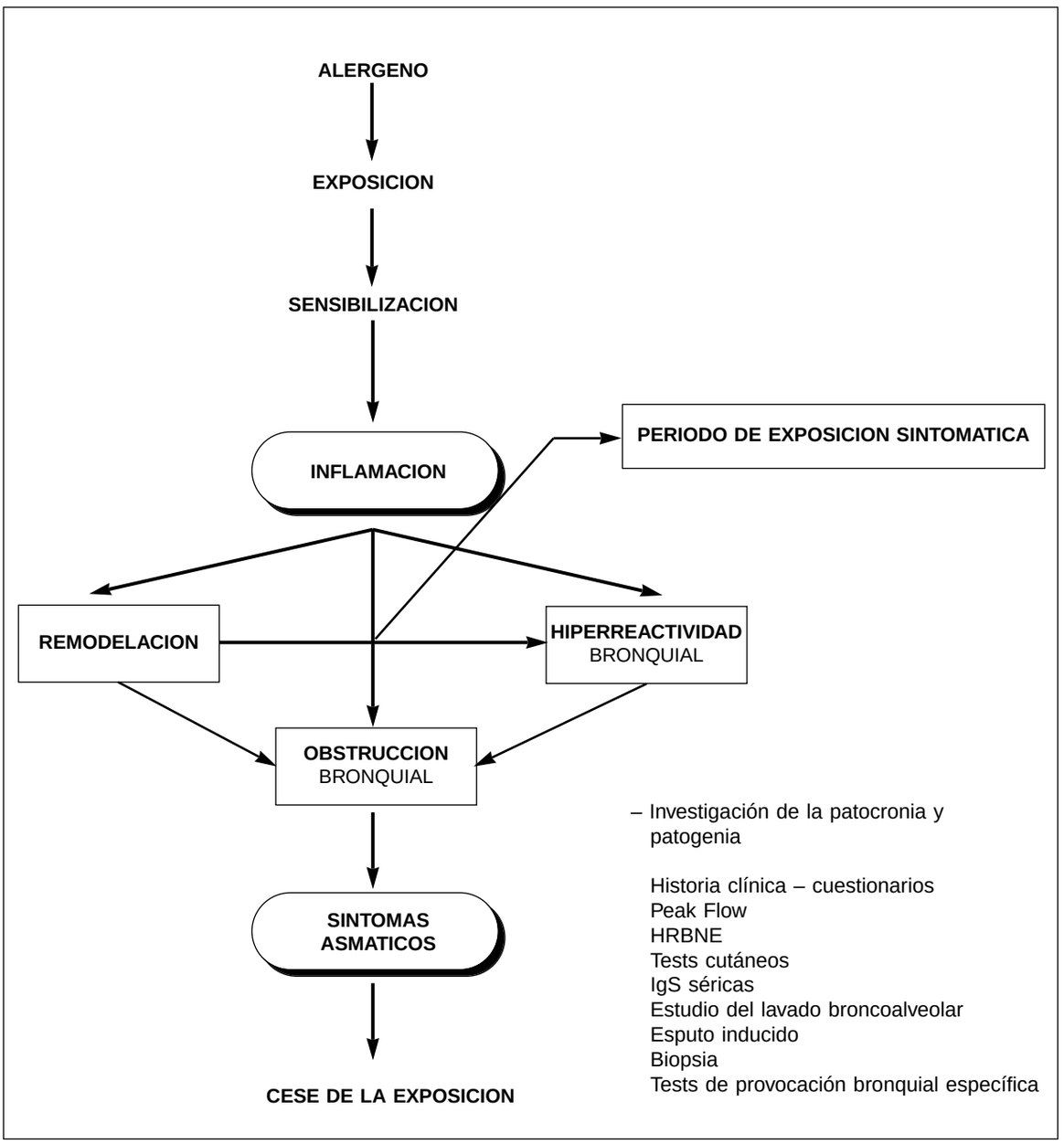

Fig. 3. Asma ocupacional como modelo patogénico. El A.O. es un buen modelo para estudiar la patogenia del asma. El «timing» de la exposición es conocido por lo que los distintos parámetros clínicos o biológicos recogidos pueden considerarse en relación con el tiempo, la intensidad y le tipo de exposición.

jo), y, si lo hay, el período de latencia (fecha del comienzo de los síntomas) y por tanto el tiempo en que se produce la sensibilización. También conocemos el horario laboral que junto con la concentración ambiental del alergeno nos permite saber la duración e intensidad de la exposición (Fig. 1).

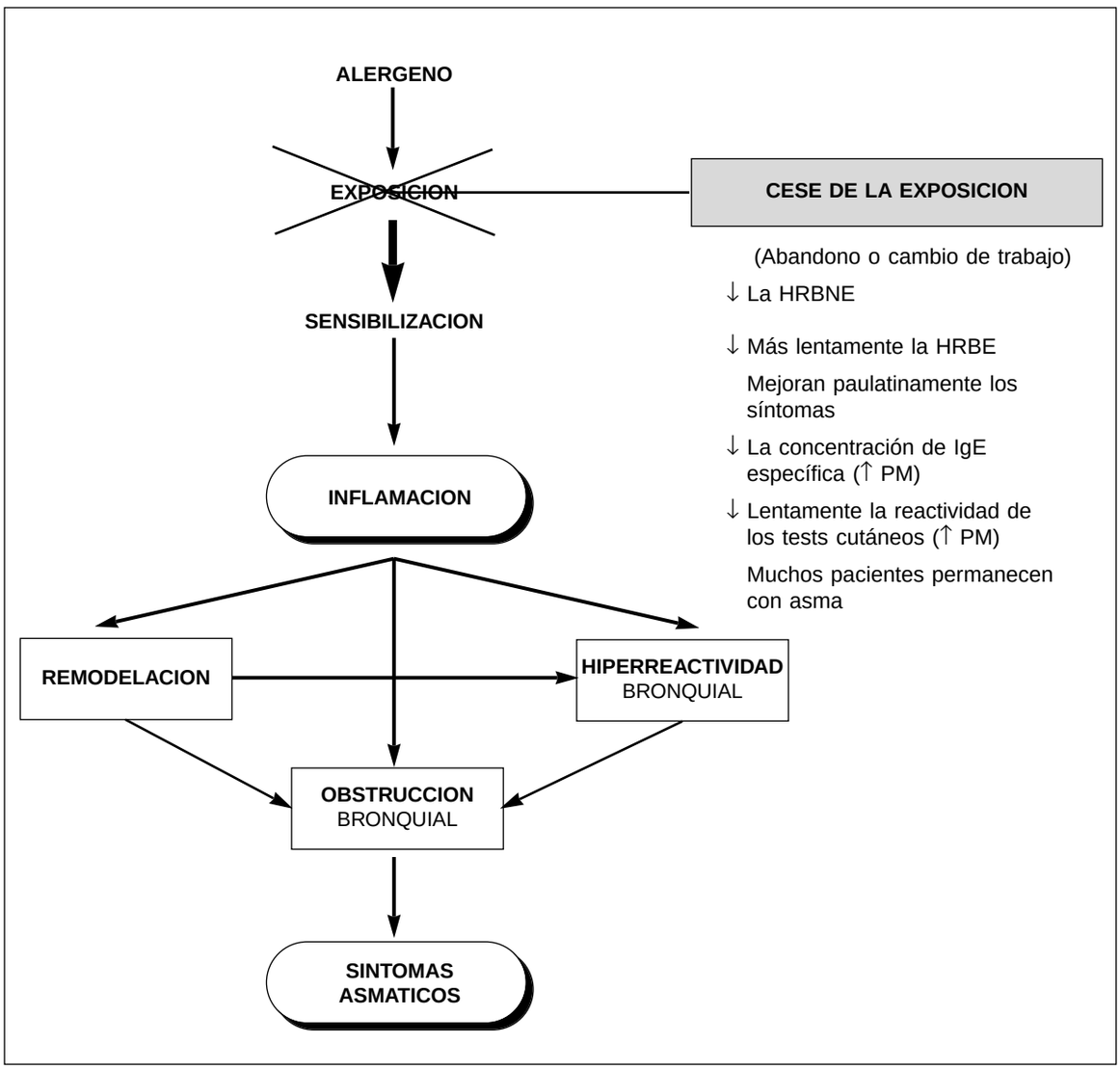

Fig. 4. Asma ocupacional como modelo patogénico. En el AO puede conocerse con exactitud el cese total y seguro de la exposición. Esto permite estudiar el comportamiento evolutivo de la enfermedad desde una amplia variedad de puntos de vista.

Al tener bien delimitado el período de latencia podremos valorar los distintos factores que hayan podido incidir en el sujeto durante dicho período y que pudieran haber contribuido a la sensibilización (naturaleza del agente causal, exposición continuada o intermitente, infecciones víricas, tabaco, atopia, etc.) (Fig. 2).

Una vez que ha ocurrido la sensibilización y la aparición de los síntomas, como conocemos el «timing» de la exposición (horario laboral, períodos de vacaciones, actividad de producción) podremos estudiar de una forma segura la patocronia de la enfermedad mediante la recogida de una serie de parámetros como evaluación clínica, peak flow, hiperreactividad bronquial no específica, estudio del esputo inducido, o del lavado bron-

Prevalencia de atopia en el A.O. por algunos alergenos ocupacionales de alto PM

		AO	ATOP	PREV. ATOP.	
Maderas	Samba	47	31	66%	p<0,01
	Ramin	7	5	71%	p<0,01
Harinas	Trigo	45	28	62%	p<0,01
	Centeno	38	29	76%	p<0,01
Enzimas	Papaina	26	15	57%	p<0,001
	Alfa-amilasa	26	13	50%	p<0,001
	celulasa	4	3	75%	p<0,1
Látex	Enfermeras	9	5	56%	p<0,01
Semillas	Plantago ovata	6	5	83%	p<0,1

H. Ramón y Cajal. S. Alergia. Madrid

Fig. 5. Asma ocupacional como modelo patogénico. La atopia es el factor de riesgo mejor estudiado y conocido. Su importancia es grande en el AO por sustancias de alto PM. AO: Asma ocupacional. ATOP: Atopia. PREV. ATP.: Prevalencia de atopia.

coalveolar, pruebas cutáneas, determinación de inmunoglobulinas específicas, etc. (Fig. 3).

También podemos valorar los factores desencadenantes que pueden provocar la aparición de episodios asmáticos pero que no son causa del asma, y aquí lo podemos afirmar con rotundidad, como el ejercicio, tabaco, infecciones virales, etc.

El AO permite conocer con exactitud el cese total de la exposición (abandono o cambio de trabajo). Por lo tanto podemos saber el comportamiento que experimenta el paciente tras la no exposición desde distintos puntos de vista: clínico, inmunológico, como resultado de la estimulación con agonistas farmacológicos y con el mismo agente causal, etc. En el caso de vuelta al puesto de trabajo, reexposición, se podrá valorar del mismo modo al paciente (Fig. 4).

El AO nos ha enseñado muchos datos sobre la patogenia y pronóstico de la enfermedad que son totalmente extrapolables al asma extrínseco común, sobre todo el AO inducido por sustancias de alto P.M., donde existe una identidad total con el asma producido por alergenos comunes[3].

El período de latencia es muy variable, aunque

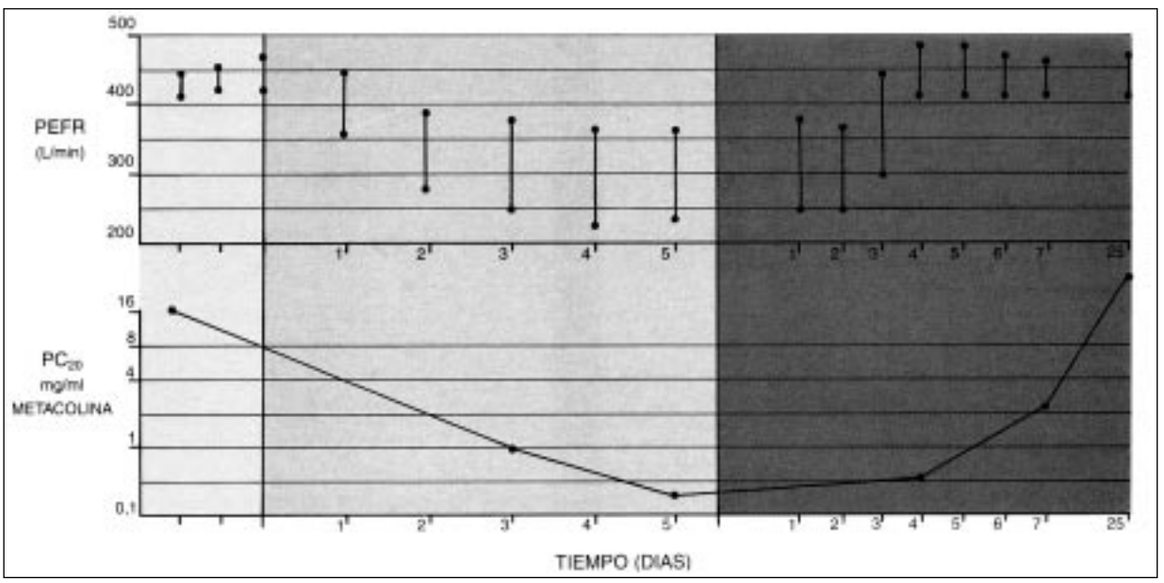

Fig. 6. Asma ocupacional como modelo patogénico. Comportamiento del PEFR y de PC_{20} metacolina en relación con la exposición al alergeno causal. A la izquierda, antes de la exposición, en el centro el paciente está expuesto en su lugar de trabajo, a la derecha, después de dejar de trabajar. La HRB es un fenómeno adquirido tras la sensibilización. AO por semilla de Ispaghula, observación personal.

Persistencia de síntomas asmáticos y de H.R.B.N.E. tras cesar la exposición al agente causal					
Agente	**N.º de pacientes**	**Años de seguimiento**	**Persistencia de síntomas %**	**Persistencia de H.R.B.N.E. %**	**Autor**
Cedro rojo	75	1 – 9	49	76	Chang-Yeung M.
Cedro rojo	**38**	**1 – 4**	**29**	**100**	**Chang-Yeung M.**
Isocianatos	50	> 4	82	63	Rosemberg N.
Isocianatos	**20**	**1 – 4**	**50**	**75**	**Losewitcz S.**
Isocianatos	22	1	77	77	Mapp C.
Madera de Samba	**18**	**> 5**	**16**	**16**	**Hinojosa M.**
Plantago ovata	9	> 4	22	32	Hinojosa M.
Harina de trigo	**45**	**1 – 5**	**15**	**18**	**Hinojosa M.**

Fig. 7. Asma ocupacional como modelo patogénico. Un número variable de pacientes persisten con asma y/o con HRB a pesar de que haya terminado la exposición al alergeno causante. Aunque ocurre con *todo tipo* de agentes ocupacionales, es más frecuente en el AO por sustancias de bajo PM. Se atribuye al *remodelado* resultante en las vías aéreas tras el proceso inflamatorio. *El diagnóstico precoz* es pues esencial en el asma.

la mayoría (>50%) de los sujetos desarrollan asma dentro de los dos primeros años de iniciada la exposición. Los agentes de bajo PM requieren, en general, un menor intervalo de tiempo que los de alto PM para sensibilizar al sujeto y que aparezcan los síntomas.

El factor de riesgo mejor conocido y estudiado es la atopia. No existen dudas de que este factor tiene gran importancia en el desarrollo del AO con sustancias de alto PM, aunque su valor predictivo es bajo. Por el contrario no tiene influencia en el desarrollo de AO por sustancias de bajo PM. El grado de exposición y de intensidad de la misma influyen en el desarrollo o no de sensibilización (Fig. 5).

Ha existido una controversia considerable sobre si la hiperreactividad bronquial no específica (HRBNE) es un factor predisponente del asma o es el resultado de la enfermedad. Los estudios con diversos tipos de AO, de alto y bajo PM, demuestran que la HRBNE disminuye progresivamente, hasta desaparecer, al cesar la exposición, y vuelve a incrementar tras reanudarse la exposición, lo que indica claramente que la HRBNE es un fenómeno adquirido como consecuencia de la exposición al alergeno del sujeto sensibilizado (Fig. 6). Dicho alergeno específico es el inductor responsable de la enfermedad asmática (inducer) a diferencia de otros agentes desencadenantes (inciters) como el ejercicio, frío, infecciones virales, etc., capaces de originar episodios de asma en sujetos previamente sensibilizados por el alergeno inductor.

Tras cesar la exposición al agente causal los pacientes persisten con síntomas asmáticos, susceptibilidad a los agentes desencadenantes y con HRBNE durante un período muy variable que depende de la edad del paciente, tiempo de exposición y naturaleza del agente causal (Fig. 7).

Esta persistencia de síntomas a pesar de terminar la exposición podría ser debido al «remodeling» de las vías aéreas ocasionado por la reparación del proceso inflamatorio y pone de relieve la gran importancia que tiene realizar un diagnóstico precoz y un tratamiento específico.

El AO inducido por sustancias de bajo PM que inducen asma con período de latencia pero sin mecanismo inmunológico conocido y también el asma por agentes irritantes proporcionan dos formas de AO que podrían servir de modelo para el mejor conocimiento del llamado asma intrínseco.

BIBLIOGRAFIA

1. Losada Cosmes, E. y Perelló Aragonés, S.: Asma ocupacional: Concepto, mecanismos patogénicos y métodos diagnósticos. En Losada, E., Hinojosa, M., J. R. Prous S.A. Editores. Asma Ocupacional. Barcelona 1994: 1-22.
2. Bernstein, L.; Chang Yeung, M.; Malo, J. L.: Definition and classification of asthma. En Bernstein, Chang Yeung, Malo editors. Marcel Dekker, Inc. Asthma in the workplace. New York 1993: 1-4.
3. Hinojosa Macías, M.: Diagnóstico del asma ocupacional. En: Losada, E. e Hinojosa, M., J. R. Prous editores. Asma ocupacional. Barcelona 1994; 45-57.

Rendimiento de las pruebas de exposición (bronquial, nasal y conjuntival) en el diagnóstico etiológico del asma

J. L. Eseverri, J. Botey, A. M.ª Marín

Servicio de Alergología e Inmunlogía Clínica Pediátrica. Hospital Universitario Materno Infantil Vall d'Hebrón. Barcelona

Las pruebas de provocación o de exposición bronquial tienen por objeto la reproducción a nivel de laboratorio de la clínica que ocurre tras el contacto con la sustancia capaz de desencadenar una respuesta broncoconstrictora. Ello supondría un método diagnóstico excelente ya que aportaría una información objetiva sobre el agente etiológico. Sin embargo, en la práctica, esta ventaja sólo debería ser aplicable a un número limitado de casos como puede ser el asma profesional o en determinados casos de neumonitis por hipersensibilidad, casos estos en los que otros parámetros diagnósticos no están bien definidos; es por ello que para obtener los resultados deseados debemos diseñar un protocolo de exposición con el fin de reproducir lo más fielmente lo que sería la exposición natural.

Cuando ponemos en duda la práctica generalizada del *Test de Provocación Bronquial* con neumoalergenos habituales, es porque creemos que poca información adicional nos va a aportar ya que la elaboración de una buena historia clínica y unos tests cutáneos, así como la determinación de IgE específica, serán suficientes para elaborar un juicio clínico concluyente. Sin embargo, hay autores que recomiendan las pruebas de provocación de manera sistemática, basándose en el hecho de que puede coexistir una alergia manifiesta a nivel de aparato respiratorio a pesar de que los test cutáneos sean negativos; ello sería consecuencia de la existencia de una IgE local órgano-específica. Paradójicamente el caso inverso también es factible (tests cutáneos positivos y respuesta bronquial negativa) el por qué, estaría supeditado al grado de reactividad cutánea y a la dificultad de establecer la dosis umbral de respuesta, sin olvidar las variables inherentes a los métodos de aerosolización[1-4]. Podría ser que la concentración de alergeno precisa para provocar una reacción a nivel bronquial sea hasta 1.000 veces superior que la que necesitaríamos para conseguir una respuesta cutánea positiva.

Si nos atenemos a pacientes con sensibilidad cutánea a pólenes, bien presenten un cuadro de rinitis estacional y asma o solo rinitis, responderán de una manera similar cuando los sometemos a la inhalación del extracto de pólenes; sin embargo, la respuesta será distinta si la provocación la realizásemos con metacolina; mientras el asmático tendría una respuesta a la metacolina en función de su grado de hiperreactividad, los riníticos puros tendrían una respuesta normal al fármaco. Por ello creemos que la prueba de provocación bronquial alergeno-específica no sería concluyente para discernir entre individuos con asma o individuos con rinitis pura.

Interpretar un test de provocación como positivo, implica valorar detalladamente una serie de variables, como por ejemplo determinar el umbral de reactividad antigénica individual, si bien la mayoría aceptamos como positivo una caída igual o superior al 20% del FEV1, no parece que ello pueda tener mayor relevancia clínica que si esta positividad la estableciésemos tan sólo

con un 10% de disminución. El hecho de valorar las alteraciones funcionales que acaecen inmediatamente tras la exposición antigénica no presupone una valoración del modelo clásico de asma; son los fenómenos que tienen lugar en la respuesta tadía (liberación subclínica de mediadores) los que verdaderamente expresarían la clínica real del proceso[5-7].

Una correcta valoración del Test de Provocación Bronquial debería abarcar no sólo la caída del FEV_1 en su fase inmediata, dato éste por sí solo controvertido, sino el estudio de la fase tardía, en relación con la cuantificación de los mediadores celulares de la inflamación, complementado con el estudio de la hiperreactividad inespecífica secundaria a la provocación específica[8, 9].

El asma bronquial se caracteriza por la existencia de una hiperreactividad de tipo inespecífico de las vías aéreas; esta hiperreactividad se pone de manifiesto cuando el individuo contacta con agentes irritantes ambientales, también con el ejercicio e incluso ante una espiración forzada[11, 12].

El estudio farmacológico encaminado a determinar el dintel de respuesta, puede realizarse con diversos fármacos, metacolina, histamina, carbacolina... administrados a dosis crecientes hasta conseguir la alteración de la función pulmonar preestablecida. Desde el punto de vista de sistematización de la prueba, no hay diferencias con los criterios definidos para la realización de un test de provocación antígeno-específica[10]. En condiciones idóneas la reproductibilidad de estos tests de exposición farmacológica es similar a la obtenida con los de exposición antigénica y los valores de PC_{20} varían dentro de unos márgenes de concentración de factor 2 en la mayoría de los individuos.

Los estudios de provocación tanto con metacolina como con histamina se consideran como extraordinariamente sensibles con un alto valor predictivo negativo, por lo que respecta a la especificidad, estudios en poblaciones no atópicas lo situan alrededor del 95% cuando se establece una PC_{20} de 8 mgr/ml de metacolina[13-15].

El estudio de hiperreactividad bronquial inespecífica mediante la inhalación de agonistas farmacológicos, nuestro grupo lo realiza mediante la inhalación de histamina mediante dosímetro, Dosimeter MB3 (Mefa Electromedical), con una secuencia de 0,03, 0,06, 0,12, 0,24, 0,48, 0,96... 7,68 mgr/ml. El grado de sensibilidad según esta metodología lo situamos en el 98%, con un índice de predicción negativa del 80%. En un grupo control de niños sin historia familiar ni personal de atopia y estudio inmunoalergológico frente a enumoalergenos negativos establecimos la PC_{20} en 10,2 mg/ml de histamina[16, 17].

Cuando valoramos una respuesta anómala frente a metacolina o histamina[18], ésta se halla íntimamente relacionada con el grado de gravedad de su asma (alteración de sus parámetros ventilatorios) así como con las fluctuaciones diurnas del PEF y con la respuesta positiva frente a los fármacos broncodilatadores.

El test de exposición frente a histamina efectuado en 41 niños afectos de asma bronquial extrínseco de etiología acarina presentó una caída media de su FEV_1 superior al 20% tras la inhalación de 1,14 mg/ml de fosfato de histamina. Cuando analizamos el grado de severidad de su asma, nos encontramos 16 niños que según los parámetros clínicos fueron catalogados como asma leve, la PC_{20} la situamos en 1,76 mg/ml; los otros 25 niños y ateniéndonos a los mismos parámetros clínicos se definieron como asma moderado y la PC_{20} fue de 0,78 mg/ml de histamina.

El test de esfuerzo podemos realizarlo, y de hecho es la maniobra más utilizada, mediante Carrera Libre. Es esta técnica la que se halla supeditada a un mayor número de variables, por cuanto las condiciones del circuito, temperatura y humedad, así como las características del esfuerzo no siempre van a ser superponibles. El test del ejercicio se realizará con una cantidad de esfuerzo constante y regular durante 6-8 minutos debiendo llegar a un mínimo del 75-85% del esfuerzo máximo predicho para la edad a los 1-2 minutos del comienzo. La intensidad del stress por el ejercicio debe ser determinada por la respuesta del sujeto y objetivable por algún parámetro, ya sea la frecuencia cardíaca o el consumo de oxígeno. Dado que la ventilación y la frecuencia cardíaca aumentan sincrónicamente de modo lineal con el incremento del trabajo, es posible asegurar un esfuerzo del sujeto en términos de frecuencia cardíaca[19-21]. Esta respuesta dependería de factores tales como edad, talla, peso, grado de entrenamiento... pero el fin sería incrementar la frecuencia cardíaca al 90% de los máximos valores predichos. (FC máxima = 209-0,74 (edad en años)) o aumentar el consumo de oxígeno al menos 30-35 ml/min/kg.

Con el Tapiz Rodante (Treadmill) el trabajo se relaciona de un modo más complejo pero los ajustes apropiados deben hacerse dependiendo de la talla y edad del sujeto. Cierto grado de entrenamiento puede ser preciso para utilizar la cinta de manera adecuada. La broncoconstricción post-ejercicio suele ser máxima entre los 6 y 8 minutos y cuando la pendiente es de 10-15%.

El esfuerzo inductor de broncoespasmo debe ser mayor cuando se realiza sobre cinta rodante que cuando se realiza sobre bicicleta ergométrica.

El esfuerzo realizado mediante un cicloergómetro nos permite establecer programas con el fin de producir una resistencia precisa y en consecuencia una carga cuantificable de trabajo. Una cuantificación válida para conseguir niveles diana de stress podría ser de 2 watt/kg. Mediante el cicloergómetro tipo Ergo-Metrics 900 podemos planificar la prueba tanto en pacientes en los que desconocemos absolutamente la reacción de su sistema circulatorio como la posibilidad de elaborar programas con distintos incrementos de carga y secuencia de tiempos. La limitación de su uso se halla determinada por la talla (mínima 120 cm). Como programa base utilizamos aquel que se inicia con una carga de 5 watios, siempre previo pedaleo durante 2 minutos que sirve como entrenamiento, con incrementos de carga cada minuto de 10-25 watios (carga máxima 2,2-1,5 watts/kg). Existen situaciones límites que obligan a detener la prueba como podría ser caída de los parámetros ventilatorios, sobrepasar la frecuencia cardíaca máxima, alteraciones electrocardiográficas, variaciones de la tensión arterial sistólica-diastólica 24-10 mmHg o que en el curso del esfuerzo aparezca agotamiento de los miembros inferiores.

A 20 niños con historia clínica de asma bronquial y manifestaciones de hiperreactividad bronquial frente al ejercicio, se les sometió a un test de esfuerzo mediante carrera libre; tras confirmar la positividad del test mediante esfuerzo se procedió a protegerlos mediante la inhalación en días diferentes con cromoglicato disódico y con nedocromil sódico. Ambos fármacos se comportaron de manera similar, en 15 niños se consiguió una protección frente al esfuerzo tras la inhalación de nedocromil y 14 tests de esfuerzo se protegieron cuando el fármaco inhibidor fue el cromoglicato disódico[22, 23].

La furosemida administrada por vía inhalatoria mediante nebulización puede inhibir los estímulos broncoconstrictores inducidos tanto por alergenos como por diversos factores inespecíficos. Dosis de 40, 35 y 28 miligramos son capaces de inhibir el test de esfuerzo[24].

En nuestra Unidad, a 10 niños de edades comprendidas entre 8 y 14 años con historia clínica de hiperreactividad frente al ejercicio, se les sometió a una inhalación de 28 mg de furosemida previo a practicar una carrera libre. La protección clínica se obtuvo en 5 niños (50%). Desde el punto de vista espirográfico la protección obtenida a nivel de los distintos parámetros fue de 66,5% para FVC, 51,4% a nivel de FEV_1 y para el PEF del 63,9%, valores todos ellos superponibles a los publicados en la literatura[25].

El estudio de la función pulmonar conjuntamente con los test broncodinámicos son básicos para comprender la fisiopatología del asma así como para valorar la respuesta frente a los distintos fármacos antiasmáticos. Enorme interés puede tener el test de provocación bronquial como parámetro objetivable de las variaciones de respuesta antígeno-específica en el curso de la administración de la inmunoterapia[26].

En limitadas ocasiones deberíamos recurrir a los tests de exposición para confirmar el diagnóstico de una rinitis; creemos que la clínica es lo suficientemente rica en semiología como para poder establecer dicho diagnóstico; exploraciones complementarias tales como tests cutáneos y determinaciones inmunológicas *in vitro* confirmarían la etiología de la misma. Sin embargo la fácil accesibilidad de la mucosa nasal ha sido desde hace mucho tiempo un reto para los investigadores a la hora de observar la respuesta de la misma a los distintos estímulos exógenos bien sean estos específicos o inespecíficos. La respuesta a estos estímulos permite estudiar la fisiopatología de la nariz y lo que en estos momentos podría ser el motivo fundamental de esta técnica exploratoria, la respuesta frente a diversos fármacos.

La provocación nasal encuentra en la práctica diaria diversos condicionantes, por una parte nos hallamos ante una dificultad a la hora de cuantificar la dosis de antígeno que debe depositarse sobre la mucosa nasal; si ello no es suficientemente importante nos hallamos ante un segundo problema añadido cual es el de interpretar la respuesta frente a la exposición. Todo ello llevó al

abandono de dicha prueba diagnóstica; no obstante la introducción de la técnica rinomanométrica con sus diversas modificaciones tecnológicas abrió nuevas espectativas. El hecho de que determinados estudios pudieran ser equiparables a lo que sucede a nivel de las vías aéreas inferiores (menos asequibles y técnicas más invasivas) hace renacer esta técnica. En la actualidad no sólo nos es válido el estudio de la respuesta dinámica frente a un antígeno mediante la medida de las resistencias de las vías aéreas nasales, también podemos realizar y de hecho es lo que en la actualidad más interés despierta, el estudio de los distintos mediadores[27] que se liberan tras la estimulación antigénica, la variación del flujo sanguíneo, el estudio de los infiltrados celulares... Mediante el estudio de los mediadores tras la provocación podemos estudiar no sólo la respuesta inmediata sino también la respuesta tardía ya que es bien sabido que el patrón de los mediadores difiere[28, 29].

Una serie de condiciones deben respetarse a la hora de efectuar un test de provocación nasal con alergenos; es necesario suspender previamente determinado tipo de fármacos que pueden inhibir o modificar la respuesta inmunológica. Es importante no realizarlo en períodos de máxima exposición y debería evitarse el contacto con el mismo horas antes de efectuar el test. Tampoco debería realizarse en casos de clínica manifiesta de rinitis en el momento de la provocación. Si de lo que se trata es de realizar un test de provocación nasal en un asmático como alternativa al test de provocación bronquial, no deberá efectuarse si el paciente se halla con semiología espástica. Dado que los datos rinomanométricos pueden modificarse por la existencia de alteraciones anatómicas, creemos debería evitarse la práctica en casos de desviaciones severas del tabique o en caso de que existiesen pólipos. La exposición repetida de dosis de antígeno puede aumentar la hiperreactividad de la mucosa nasal, es aconsejable pues que exista un período de tiempo libre entre una y otra provocación (aproximadamente 1 semana)[30, 31].

Los criterios de positividad del test de provocación nasal se fundamentan en tres criterios, clínico, rinomanométrico y citológico. Desde el punto de vista clínico los diversos scores recomendados inciden en la cronología e intensidad de los síntomas; los primeros en aparecer son los estornudos seguido de la rinorrea para que al cabo de pocos minutos se establezca la obstrucción. La rinomanometría valorará el incremento de las resistencias de las vías aéreas nasales; se considera un test como positivo cuando este incremento sea del 100% con respecto a los valores basales y tras la instilación de suero fisiológico. El tercer parámetro sería el reclutamiento de células tras la exposición así como la recogida de secreciones y análisis de los distintos mediadores. En ocasiones existen discordancias entre los distintos parámetros evaluados, por ello se considerará un test como positivo cuando se sumen al menos dos de los tres criterios diagnósticos[32, 33].

El hecho de que el test de provocación nasal precise poca colaboración por parte del paciente, permite realizarlo en una amplia banda etaria, incluso a nivel pediátrico en niños de tres años. Uno de los posibles inconvenientes sería la repercusión a nivel bronquial de la nebulización antigénica depositada en nariz; en algunas series hasta el 18% de niños asmáticos presentaban broncoconstricción tras el test de exposición nasal[34]. Parece ser que tras la provocación nasal específica se aprecia una acentuación de la reactividad broquial no específica frente a la metacolina sin que se observe una alteración de la función pulmonar; ello confirmaría los trabajos que sugieren la existencia de una hiperreactividad bronquial en los pacientes con rinitis polínica[35].

La concordancia del test de povocación nasal, tests cutáneos e IgE específica está bien establecida tanto en el niño como en el adulto[36].

En 165 niños (115 niños y 50 niñas) con un rango etario entre 4 y 14 años afectos de asma, rinitis o rinoconjuntivitis practicamos el test de exposición nasal; dada la sensibilización múltiple en alguno de ellos el total de provocaciones fue de 200. Partiendo de una historia clínica sugestiva valoramos la validez del test en relación a otros parámetros diagnósticos, tales como tests cutáneos e IgE específica. La eficacia resultó del 97% en relación con estos test diagnósticos. Siendo la provocación un método extremadamente sensible su especificidad la ciframos en el 50% en relación con los tests cutáneos frente al 66% con la IgE específica (Tabla I).

El test de provocación nasal podría reemplazar al test de provocación bronquial en aquellos niños que presentan asma y rinitis; la correlacción será

Tabla I.

	Tests cutáneos	IgE específica
Sensibilidad	100	98
Especificidad	50	66
V.P.P.	90	97
V.P.N.	100	80
Indice Youden	50	64

menor si este paciente presenta sólo asma. En ocasiones se presentan discordancias sobre todo en aquellos casos que el test nasal es positivo concordante con la clínica y resto de exploraciones complementarias (tests cutáneos, IgE específica, provocación bronquial) son negativas; ello podría ser debido a que la mucosa nasal es más reactiva que la bronquial por lo que se precisará menor cantidad de antígeno a nivel nasal para obtener una respuesta positiva.

El aparato mucociliar juega un papel importante en la fisiopatología nasal, su funcionalidad puede ser estudiada bien por técnicas isotópicas o más simplemente mediante el test de la sacarina. Siendo como es un mecanismo complejo influenciado por múltiples factores, su estudio en relación con la respuesta tras una provocación no es de fácil interpretación pues de su estado dependerá el depósito, distribución y aclaramiento del material depositado.

Los antihistamínicos son los fármacos más universalmente utilizados para controlar la sintomatología rinítica; la disminución de los scores clínicos llevan parejo una disminución o incluso la negativización de la respuesta a la exposición. Este paralelismo de respuesta lo podemos constatar tanto con fármacos administrados «per os» como a nivel tópico.

En 30 niños afectos de rinitis perenne por sensibilización a *D. pteronyssinus*, tras un tratamiento con ebastina durante 30 días se evaluó la respuesta clínica, el test expositivo específico así como la respuesta cutánea. En el 69% de los casos se pudo negativizar o disminuir el grado de respuesta por test de provocación (Fig. 1). Antihistamínicos de actuación local (azelastina) son capaces de reducir significativamente los síntomas y reducir la respuesta nasal (Fig. 2). Respuestas similares podemos constatarlas tras tratamientos con corticoides tópicos.

Una línea de investigación interesante es consi-

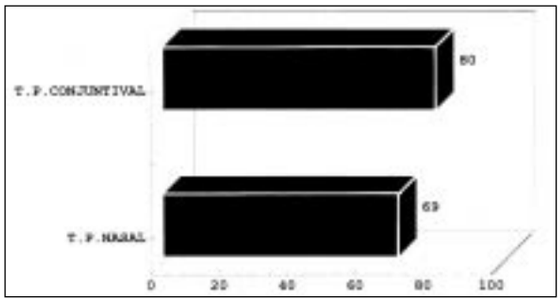

Fig. 1. Porcentaje de negativización de los tests de provocación nasal y conjuntival en 30 niños afectos de rinitis perenne y tratados con el antihistamínico ebastina.

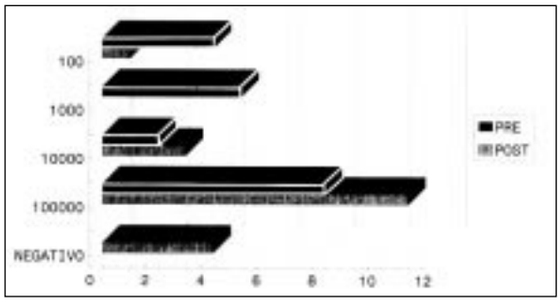

Fig. 2. Evolución del test de provocación nasal en 19 niños con rinitis alérgica perenne por *D. pteronyssinus* tras tratamiento con azelastina tópica nasal p<0,001.

derar el test de provocación nasal como indicador objetivo de la eficacia de la inmunoterapia. Existen trabajos contradictorios, mientras que en un grupo de niños asmáticos (ácaros) tras un año de inmunoterapia mejoran los scores clínicos y se reduce significativamente la medicación concomitante el test de provocación nasal se mantiene inalterable; en otro grupo similar, pero afectos de rinitis, se aprecia una modificación de la respuesta nasal tras la inmunoterapia. Otros autores constatan también esta evolución de la dinámica nasal en pacientes sensibilizados a pólenes y que ha recibido tratamiento inmunoterápico[37, 38].

Aportamos nuestra experiencia con 28 niños afectos de rinitis perenne por sensibilización a *D. pteronyssinus* y que fueron sometidos a tratamiento inmunoterápico tópico nasal abierto con extractos acuosos Leti. Tras un año de seguimiento no observamos ninguna modificación de los parámetros inmunológicos que pudiésemos

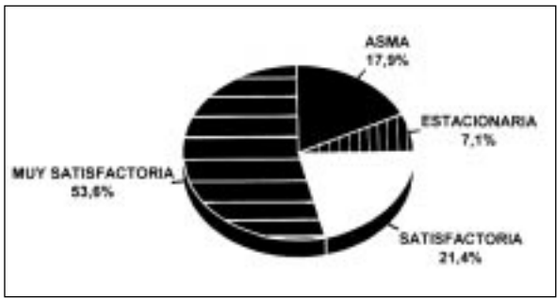

Fig. 3. Evolución clínica en 28 niños afectos de rinitis alérgica perenne (a *D. pteronyssinus*) tras 12 meses de inmunoterapia tópica nasal.

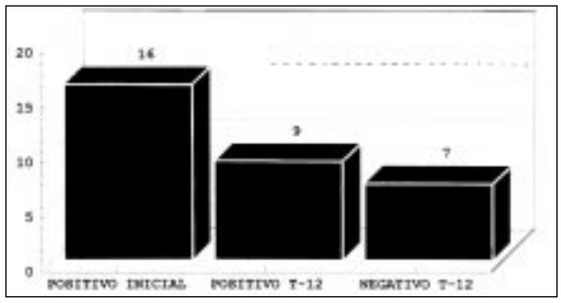

Fig. 4. Evolución del test de provocación nasal en 16 niños tras 12 meses de inmunoterapia tópica nasal a *D. pteronyssinus.*

correlacionar con la respuesta clínica. En 15 niños la evolución clínica fue satisfactoria con reducción de la medicación de rescate, en 6 niños la respuesta clínica se consideró como respuesta insuficiente, en 2 niños no hubo ninguna modificación ni en cuanto al score clínico ni a la necesidad de medicación para controlar su problemática y finalmente 5 niños tuvieron una mala evolución y acabaron desarrollando asma (Fig. 3). Desde el punto de vista de la respuesta órgano-específica (Rinomanometría Anterior Activa mediante Rhinotest MP500), pudimos hacer un seguimiento en 16 niños; en 7/16 niños la provocación frente al *D. pteronyssinus* se negativizó mientras que en los otros 9/16 el grado de reactividad (modificación del grado de resistencia) se mantuvo igual que antes de iniciar la inmunoterapia (Fig. 4).

En 18 niños de características similares al anterior, y siguiendo los mismos parámetros evolutivos, pero sometidos a Inmunoterapia Parenteral con *D. pteronyssinus* standarizado biológicamente (Leti), tras un año de inmunoterapia constatamos una reducción significativa ($p<0,0001$) del umbral de reactividad con un desplazamiento de la curva dosis respuesta hacia las altas concentraciones o negativización.

Al igual que la mucosa nasal la conjuntiva es fácilmente asequible y por ello apta para efectuar a dicho nivel estudios de exposición antigénica. A diferencia de lo que ocurre a nivel nasal en el que el «ciclo nasal» influye en el comportamiento de cada una de las fosas, a nivel ocular el comportamiento de cada ojo es independiente y la respuesta de uno no es influenciable por la del otro.

La metodología del test de provocación conjuntival es simple: se trata de instilar en saco conjuntival el antígeno a testar a concentraciones crecientes e intervalos predeterminados, hasta obtener una respuesta clínica en forma de enrojecimiento, quemazón, lagrimeo, edema palpebral...[39, 40]. No existe una standarización y la cuantificación de la dosis umbral no se halla predeterminada.

Al igual que en el test de exposición nasal, en el conjuntival se obtiene una buena concordancia con otros parámetros diagnósticos, concordancia que oscila entre el 75 y el 90%.

En una serie, 412 niños (247 niños y 165 niñas) fueron sometidos a test de provocación conjuntival; los alergenos más frecuentemente implicados fueron el *D. pteronyssinus* seguido de pólenes tipo Parietaria o gramíneas y en menor proporción epitelios (gato), olea y mohos. En total y dada la existencia de sensibilizaciones múltiples fueron sometidos a 500 tests.

A 30 niños no alérgicos y con tests cutáneos a neumoalergenos negativos se les incluyó como grupo control con el fin de evaluar las posibles reacciones inespecíficas tanto al diluyente como a la dosis total acumulativa; en todos ellos la exposición a punto final fue negativa.

Siguiendo en el mismo planteamiento que efectuamos con el test de provocación nasal, comparamos el test conjuntival con los tests cutáneos y con la IgE específica. Por lo que respecta a la relación con tests cutáneos el factor de eficacia fue del 93% con una alta sensibilidad (99%) pero una pobre especificidad (30%). En relación con la IgE específica el grado de eficacia es similar (94%) al igual que con los tets cutáneos; la sensibilidad es muy alta (98%) mejorando el grado de

Tabla II.

	Tests cutáneos	IgE específica
Sensibilidad	99	98
Especificidad	30	51
V.P.P.	93	95
V.P.N.	92	81
Indice Youden	29	49

especificidad (51%) datos todos ellos equiparables a otras series[42-44] (Tabla II).

Siendo la conjuntiva un órgano inmunológicamente activo, nos permite estudiar a dicho nivel todos aquellos fenómenos que tienen lugar en el transcurso de una reacción alérgica. El estudio celular así como los distintos mediadores liberados en el curso de la provocación puede confirmar que la reacción que se produce tras el contacto es una reacción inmunológica. Es evidente, que es, al igual que la nariz, una buena plataforma para valorar el efecto sobre la reacción inmunológica de diversos fármacos tanto desde el punto de vista terapéutico como preventivo (CGDS, nedocromil...)[45, 46].

En los 30 niños en los que se valoró la respuesta nasal a los antihistamínicos (tipo ebastina) al unísono también se siguió la evolución de la respuesta conjuntival; en este caso la efectividad fue superior puesto que pudo inhibirse el test en el 80% de los casos (Fig. 1).

El CGDS es un fármaco capaz de proteger la mucosa conjuntival de la agresión antigénica; administrado previamente a la exposición podemos frenar la respuesta y en consecuencia nos hallaremos ante un test de provocación negativo. Es este un dato que apoyaría la evidencia de hallarnos ante un órgano inmunológicamente activo.

El test de provocación conjuntival también ha sido propuesto como parámetro objetivo a la hora de evaluar el efecto de la inmunoterapia, aún teniendo en cuenta los diversos condicionamientos de reproductibilidad. Se obtiene una disminución de la sensibilidad de la conjuntiva; esta disminución de la sensibilidad se acompaña de mejoría clínica así como de reducción significativa de medicación de rescate si bien no guarda relación con las modificaciones a nivel de marcadores inmunológicos.

En 34 niños de edades comprendidas entre 4 y 14 años diagnosticados de asma bronquial o rinitis nos planteamos valorar la evolución del test de provocación conjuntival frente al antígeno responsable (monosensibilización a *D. pteronyssinus*) en relación con la inmunoterapia específica con antígeno estandarizado biológicamente (Leti). En el tiempo 0, 7 niños presentaban positividad del test conjuntival a 1.000 UB, 19 reaccionaron ante la instilación de 10.000 UB y 4 niños la respuesta positiva se obtuvo con 100.000 UB y finalmente otros 4 niños no reaccionaron frente a *D. pteronyssinus.* Tras un año de inmunoterapia (tiempo 12) los resultados fueron los siguientes: en 2 niños la positividad del test se obtuvo con 1.000 UB, 11 reaccionaron con 10.000 UB, 12 precisaron 100.000 UB y en 9 niños no se obtuvo respuesta, es decir el comportamiento de este parámetro fue similar a la experiencia obtenida a nivel nasal constatándose un desplazamiento de la curva hacia las concentraciones elevadas y negativización (Fig. 5).

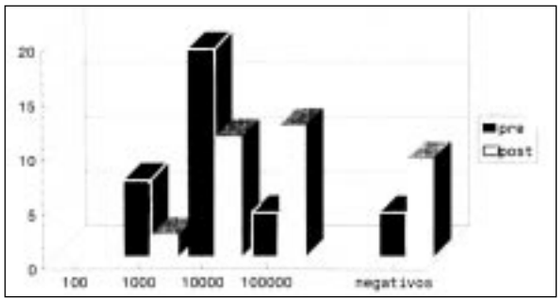

Fig. 5. Evolución del test de provocación conjuntival en 34 niños tras 12 meses de inmunoterapia parenteral a *D. pteronyssinus* T0/T12 p<0,001.

DISCUSION

El estudio de la celularidad bronquial mediante biopsias o por el esputo ha condicionado en la última década el concepto de asma bronquial, siendo la inflamación la causa responsable de todo el cortejo clínico del asma.

Los agentes etiológicos capaces de desencadenar esta inflamación todavía no se hallan bien definidos y el papel que puedan desempeñar como verdaderos inductores es difícil de individualizar. Son los neumoalergenos las sustancias hasta ahora mejor definidas, y no todos ellos.

El estudio funcional del asma viene determinado por la práctica de una espirografía, técnica ésta

sencilla, que precisa un mínimo aprendizaje y colaboración, e incluso en niños de corta edad puede realizarse sin problemas. No obstante, el diagnóstico de asma debe completarse con estudios de broncomotricidad, básicamente mediante un test de broncodilatación que nos pondrá de manifiesto la reversibilidad de estas vías aéreas.

La consecuencia del mecanismo fisiopatológico del asma es la existencia de una hiperreactividad, la cual podemos evaluar mediante la provocación con agentes farmacológicos: metacolina, histamina, carbacolina o por agentes físicos: aire frío, hipercapnia, ejercicio. Mediante estos tests, que por otra parte no guardan relación entre sí, podríamos conocer no sólo el modelo fisiopatológico sino que nos aporta información complementaria sobre la gravedad de la entidad asmática.

Sin embargo no todo es tan sencillo; sabido es que la gravedad del asma estaría determinada por el grado de obstrucción bronquial, el cual depende no sólo de su capacidad de contracción sino también de la cantidad de estímulo preciso para obtener una bronconstricción, por lo que la hiperreactividad no sería más que un factor añadido al cortejo de acontecimientos que conlleva la entidad asmática. Quiere ello decir que el dintel de respuesta frente a estos agentes farmacológicos sólo aportará información muy sesgada del concepto de asma.

Mención especial merecería la utilidad que para el manejo del asma nos pueden aportar los tests de provocación específicos no sólo para determinar el agente causal del asma sino para cualquier otro órgano diana en los que están implicados los neumoalergenos. Las características que los alergenos profesionales poseen así como los condicionantes de la exposición natural, serían motivo más que suficiente como para aconsejar la práctica habitual del test de provocación en este tipo de entidad y que es sin duda un modelo de asma típico e idóneo para evaluar todo el contexto fisiopatológico del asma.

Mediante la provocación específica pretendemos confirmar que el broncoespasmo inducido es consecuencia del contacto antigénico; así mismo es interesante valorar las variaciones de la hiperreactividad bronquial inespecífica secundaria a una provocación específica. Es importante tener en cuenta que nunca realizaremos un test de provocación si el asma no se halla estabilizado, el FEV_1 es inferior al 70% o si este sufre variaciones superiores al 10% previas a la exposición.

Objetivos similares nos planteamos cuando el órgano de choque es la nariz o la conjuntiva y las reflexiones sobre su indicación son superponibles; el fácil acceso a las mismas así como la menor agresividad de la prueba han facilitado y en no pocas ocasiones se ha abusado de su práctica.

Las rinitis representan una de las entidades más frecuentes en la práctica diaria, representan el 30% de las consultas en alergia y sin embargo tan sólo el 50% de las rinitis son vistas por los alérgólogos. Tras el contacto antigénico y el consecuente conflicto antígeno-anticuerpo a nivel de la mucosa, se liberan una serie de mediadores preformados del mastocito (histamina, factores quimiotácticos) así como la estimulación de la síntesis de nuevos mediadores (PAF, prostaglandinas, leucotrienos).

La histamina se fija a los receptores H_1 dando lugar a una irritación local y una vasodilatación así como a un estímulo de las glándulas calciformes; ello dará lugar a obstrucción, prurito, estornudos y secreción. Los leucotrienos por su acción más prolongada y más intensa mantienen una estimulación hipersecretora mucosa. Los factores quimiotácticos estimulan la aparición de nuevas células inflamatorias en el corión (macrófagos, eosinófilos, plaquetas y linfocitos). Estos procesos inflamatorios se acompañan de una activación del complemento por los inmunocomplejos de IgA secretora presentes en la mucosa ciliar.

La activación del complemento a partir de ciertas fracciones citolíticas es responsable de un enlentecimiento e inactivación de los cilios vibrátiles y posterior destrucción celular; esta alteración de la función mucociliar favorece el estacionamiento de los agentes alergénicos así como microbianos, responsables de la perennización de los fenómenos inflamatorios y de la posible sobreinfección.

Los tests de provocación nasal permiten apreciar la reactividad alergénica a nivel de la mucosa nasal tras la inhalación del alergeno. Utilizaremos extractos solubles en medio vehiculizante y la reacción es cuantificable por comparación de las resistencias antes y después de la inhalación por medio de la rinomanometría. También puede ser cuantificada la reacción por el estudio de los síntomas y por el incremento de la temperatura.

En la práctica habitual los tests de provocación son poco útiles. Sin embargo, son de ayuda en las

rinitis perennes sobre todo cuando se sospecha una polisensibilización o cuando el diagnóstico es incierto con las técnicas diagnósticas habituales. Son especialmente útiles en el caso de las rinitis alérgicas profesionales. Indicaciones interesantes pueden ser valorar la eficacia de determinados fármacos en estudios controlados así como ser parámetro de eficacia de la inmunoterapia.

Su valoración ha de ser extremadamente precisa y debe realizarse en período de estabilidad clínica, es decir sobre una mucosa poco inflamada, a fin de evitar reacciones irritativas falsamente positivas. Los criterios de positividad vienen determinados por la aparición de sintomatología según un baremo de puntuación, conjuntamente con datos mucho más objetivos como puede ser las alteraciones de la función ventilatoria nasal expresadas en incremento de resistencias y valoradas por rinomanometría.

Estudios más complejos nos permiten, a partir del test de provocación nasal, estudiar el comportamiento integral de la nariz como órgano inmunológicamente activo, es decir, el estudio completo de la rinitis comprendería: parámetros clínicos, parámetros funcionales rinomanométricos y parámetros inmunológicos tanto celulares como bioquímicos.

La mucosa conjuntival al igual que la nasal ha sido objeto de estudios con el fin de valorar la respuesta frente a multitud de antígenos así como para el estudio de eficacia de determinados fármacos capaces de inhibir la respuesta antígeno-específica y en nuestra experiencia al igual que en otros grupos como un modelo de estudio para el seguimiento de la inmunoterapia, si bien el comportamiento de dicho órgano puede ser variable según el alergeno que utilicemos.

La correlación entre tests de provocación nasal y conjuntival es muy alta pudiéndose cifrar en el 90% y dependiendo del antígeno hallamos diferencias respecto a la dosis precisa para obtener una respuesta. No obstante, ello no es inconveniente para que, cuando así lo aconseja la historia clínica, iniciemos la provocación nasal una vez realizado el test de provocación conjuntival y a partir de la concentración con la que se obtuvo respuesta positiva. Con ello intentamos ahorrar al niño molestias en ocasiones innecesarias.

Como comentario final podemos concluir diciendo que las pruebas de provocación pueden aportarnos información válida cuando exista una historia clínica sugestiva y los tests diagnósticos sean negativos, cuando exista una discordancia entre la historia clínica y los tests inmunológicos o bien cuando nos hallemos ante una polisensibilización y debamos determinar cual de los alergenos actúa de forma relevante.

BIBLIOGRAFIA

1. Ryan, G.; Dolovich, M. B.; Roberts, R. S.: Standardization of inhalation tests. Two techniques of aerosol generation and inhalation compared. *Am Rev Respir Dis* 1981; 123: 195-199.
2. Townlwy, R. J.; Hop, R. J.: Inhalation methods for the study of airway responsiveness. *J Allergy Clin Immunol* 1987; 80: 111-124.
3. Sterk, P. J.; Plomp, A.; Van de Vate, F. J.; Quanjer, Ph. H.: Physical properties of aerosols produced by several jet and ultrasonic nebulizers. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1984; 20: 65-72.
4. Madsen, F.; Nielsen, N. H.; Frölund, L.; Svendsen, U. G.; Week, B.: Bronchial challenge: a small reservoir for the Wright jet-nebulizer. *Bull Eur Phisiopathol Respir* 1987; 23: 67-71.
5. Le Souëf, P. N.: Validity of the methods used to test airway responsiveness in children. *Lancet* 1992; 339: 1282-1284.
6. Crop, G. J. A.; Berbstein, I. L.; Boushey, H. A.: Guidelines for bronchial inhalation challenges with pharmacologic and antigenic agents. *ATS News* 1980; 6: 9-11.
7. Chai, H.; Farr, R. S.; Froelich, L. A.: Standardization of bronchial challenge procedures. *J Clin Immunol* 1987; 56: 323-327.
8. Beasley, R.; Roche, W. R.; Roberts, J. A.: Cellular events in the bronchial in mild asthma and after bronchial provocation. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139: 806-810.
9. Ihre, E.; Zetterstrom, O.: Increase in bronchial reactivity after inhalation of low doses of allergen. *Allergy Clin Immunol News* 1991; 3: 227.
10. Dinh Xuan, A. T.; Lockart, A.: Use of nonspecific bronchial challenges in the assessment of antiasthmatic drugs. *Eur Respir Rev* 1991; 1: 19-24.
11. Chabraa, S. K.; Gaur, S. N.; Khana, A. K.: Clinical significance of nonspecific bronchial hyperresponsiveness in asthma. *Chest* 1989; 96: 596-600.
12. Josephs, L. K.; Gregg, I.; Mullee, M. A.; Holgate, S. T.: Non specific bronchial reactivity and its relationship to the clinical expression of asthma. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 350-357.

13. Chung, K. F.; Morgan, B.; Keyes, S. J.; Shushall, P. P.: Histamine dose response in normal and asthmatic subjects. The importance of starting airway caliber. *Am Rev Respir Dis* 1982; 126: 847-854.
14. Rijcken, B.; Schouten, J. P.; Weiss, S. T.; Speizer, F. E.; Van der Lende, R.: The relationship between airway responsiveness to histamine and pulmonary function level in a random population sample. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137: 826-832.
15. Chatham, M.; Bleecker, E. R; Norman, P.; Smith, P. L.; Mason, P. A.: Screening test for airway reactivity. An abbreviated methacoline inhalation challenge. *Chest* 1982; 8: 15.
16. Grainger, D. N.; Shuton, S. C.; Avery, A. J.; Duddridgen, M.; Walters, E. H.; Hendrick, D. J.: The relationship between atopy and non specific bronchial responsiveness. *Clin Exp Allergy* 1990; 20: 181-187.
17. Sears, M. R.; Burrows, B.; Herbison, G. P.; Flannery, E. M.; Holdawy, M. D.: Atopy in childhood. Relationship with pulmonary function and airway responsiveness. *Clin Exp Allergy* 1993; 23: 957-963.
18. Cockcroft, D. W.; Killian, D. N.; Mellon, J. A.; Hargreave, F. E.: Bronchial reactivity to inhaled histamine: method and clinical survey. *Clin Allergy* 1977; 7: 235-243.
19. Backer, V.; Ulrik, C. S.: Bronchial responsiveness to exercise in a random sample of 494 children and adolescents from Copenhagen. *Clin Exp Allergy* 1992; 22: 741-747.
20. Godfrey, S.; Springer, C.; Novski, N.; Maayan, C. H.; Avital, A.: Exercise but not methacoline differentiates asthma from chronic lung disease in children. *Thorax* 1991; 46: 488-492.
21. Botey, J.; Botey, E.; Monreal, P.; Eseverri, J. L.; Marín, A.: Farmacodinámica en el Test de Esfuerzo. *Rev Esp Alergol Inmunol* 1992; 7 (Supl. 3): 62-8.
22. Rodwell, L. T.; Anderson, S. D.; Dutoit, J. I.; Seale, J. P.: Nedocromil Sodium (NS) inhibits the airway response to challenge with hyperosmolar aerosol in asthmatic subjects. *Eur Respir J* 1991; 4: 545S.
23. Tullet, W. M.; Tan K. M.; Wall, R. T.; Patel, K. R.: Dose-response effect of sodium cromoglycate pressurized aerosol in exercise-induced asthma. *Thorax* 1985; 40: 41-44.
24. Pavord, I. D.; Wisniewski, A.; Tattersfield, A. E.: Inhaled furosemide and exercise induced asthma: evidence of a role for inhibitory prostanoids. *Thorax* 1992; 47: 797-800.
25. Eseverri, J. L.; Roger, A.; Botey, J.; Marín, A.: Furosemida inhalada y asma de esfuerzo. Protección a dosis bajas. Premiers recontres D'Allergologie Pediatrique Mide-Pyrenees-Catalunya. 1993. Edite par G. Dutau et J. Botey.
26. Rak, S.; Löwhagen, O.; Venge, P.: The effect of immunotherapy on bronchial hyperresponsiveness and eosinophil cationic protein in pollen-allergic patients. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 82: 478-480.
27. Nacleiro, R. M.; Proud, D.; Togias, A. G.; et al: Inflammatory mediators in late antigen-induced rhinitis. *N Eng J Med* 1985; 313: 65-70.
28. Nacleiro, R. M.; Proud, D.; Togias, A. G.; et al: Inflammatory mediators in nasal secretions during induced rhinitis. *Clin Allegy* 1986; 16: 101-110.
29. Pelikan, Z.;Pelikan-Filipek, M.: Cytologic changes in the nasal secretions during the inmediate nasal response. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 83: 1068-1079.
30. Rufin, P.: Les Tests de provocation bronchique et nasale. Institute Française de Recherche en Allergologie. 1986; 3: 37-46.
31. Rufin, P.: Tests provocation bronchique et nasale in le plateau technique du Pneumologue. MD Comunication. *Meudon* 1991; 1: 12-19.
32. Ghaen, A.; Dessanges, J. F.; Lockhart, A.; Martienaud, J. P.: Exploration par rhinomanometrie des malades atteins d'allergie respiratoire. *Bull Eur Phisiopathol Respir* 1986; 22: 443-449.
33. Georgitis, J. W.: The aplicability of rhinomanometry in nonatopic children: comparison of three techniques. *J Allergy Clin Immunol* 1985; 75: 614-620.
34. Corren, J.; Adinoff, A. D.; Irvin, C. G.: Changes in bronchial responsiveness following nasal provocation with allergen. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 89: 611-618.
35. Clarke, P. S.: Improved diagnosis and treatment of allergy by use of nasal provocation tests *Ann Allergy* 1988; 60: 57-60.
36. Bousquet, J.; Lebel, B.; Dhivert, H.; Bataille, Y.; Martinot, B.; Michel, F. B.: Nasal challenge with pollen grains, skin prick tests and specific IgE in patients with grass pollen allergy *Clin Allergy* 1987; 17: 529-536.
37. Bousquet, J.; Maasch, H.; Martinot, B.; Hejjaoui, A.; Wahl, R.; Michel, F. B.: Double blind, placebo controlled immunotherapy with mixed grass-pollen allergoids *J Allergy Clin Immunol* 1988; 82: 439-446.
38. Wihl, J. A.: Methodological aspects of nasal allergen challenges based on a three-year tree pollen immunotherapy study *Allergy* 1986; 41: 357-364.
39. Abelson, M. D.; Chambers, W. A.; Smith, L. M.: Conjunctival allergen challenge. A clinical approach to studying allergic conjunctivitis. *Arch Ophthalmol* 1990; 108: 84-88.
40. Möller, C. H.; Björkesten, B.; Nilsson, G.; Dreborg, S.: The precision of the conjunctival provocation test. *Allergy* 1984; 39: 37-41.
41. Eseverri, J. L.; Botey, J.; Marin, A.: Conjunctival provocation test in the diagnosis of allergy to inhalants *Allergol Immunopathol* 1987; 15: 280-283.

42. Leonardi, A.; Fregona, J. A.; Gismondi, M.: Correlation between conjunctival provocation tests (CPT) and systemic allergometric tests in allergic conjunctivitis patients Eye 1990; 4: 706-711.
43. Möller, C.; Elsayed, S.: Seasonal variation of the conjunctival provocation tests, total and specific IgE in children with birch pollen allergy *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1990; 92: 306-308.
44. Aichane, A.; Campbell, A.; Chanal, I.: Precision of conjunctival provocation tests in right and left eyes. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 92: 49-55.
45. Proud, D.; Sweet, J.; Stein, P.: Inflammatory mediator release on conjunctival provocation of allergic subjects with allergen *J Allergy Clin Immunol* 1990; 85: 896-898.
46. Bonini, S.; Vecchione, A.; Daniele, N.; Allansmith, M.; Balsano, F.: Inflammatory changes in conjunctival scrapings after allergen provocation in humans *J Allergy Clin Immunol* 1988; 82: 462-469.