

Predicción del riesgo de atopia en el recién nacido

A. ROMO*, M. P. MARTÍN*, M. P. GALINDO**, F. LORENTE* y V. SALAZAR*

RESUMEN: La predicción del riesgo de padecer atopia con vistas al establecimiento de medidas preventivas está adquiriendo un interés creciente. La concentración de IgE en sangre de cordón, junto con una historia familiar de atopia son los parámetros más valiosos en este sentido. Sobre una muestra de 195 individuos en los que se determinó el nivel de IgE en sangre de cordón hemos considerado 9 caracteres cualitativos: Sexo, peso al nacimiento, edad gestacional, antecedentes de infecciones durante el embarazo, parto, condiciones socio-económicas, hábitat, características del domicilio, y antecedentes familiares de atopia. Mediante una técnica de representación geométrica multidimensional hemos hallado que en la población en que la concentración de IgE en sangre de cordón es > 1 kU/l. se concentran diversas circunstancias que actuarían presuntamente como predisponentes a padecer atopia. **PALABRAS CLAVE:** INMUNOGLOBULINA E. HIPERSENSIBILIDAD. PREVENCIÓN PRIMARIA. RECIÉN NACIDO.

PREDICTION OF THE RISK OF ATOPY IN THE NEWBORN (SUMMARY): Prediction of the risk of atopy with a view to establishing preventive measures has received increasing attention. IgE concentration in cord blood together with a family history of atopy are the most useful parameters in this way. In a population of 195 neonates in which cord blood IgE levels were determined, we considered nine qualitative characters: sex, weight at birth, gestational age, history of infections during pregnancy, delivery, family socio-economic conditions, habitat, dwelling conditions and family history of atopy. By means of a multidimensional geometric plot of the populations and of the variables we have found that in the populations in which IgE levels were > 1 kU/l. the circumstances presumably predisposing to atopy were concentrated. **KEY WORDS:** IMMUNOGLOBULINS (IgE). HYPERSENSITIVITY. PRIMARY PREVENTION. NEWBORN.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades alérgicas constituyen un problema pediátrico capital dada su elevada prevalencia en la edad infantil (1, 2). Como estos trastornos suelen asociarse con un grado variable de incapacidad del niño y su tratamiento requiere un notable esfuerzo profesional y económico, en los

últimos años se ha puesto especial interés en intentar su prevención.

Varios autores han demostrado que el seguimiento de ciertas medidas preventivas reduce, o al menos pospone, el desarrollo de síntomas de índole atópico en los niños predispuestos, cuando aquéllas se instauran muy precozmente. Estas medidas deben combinar una lactancia materna

* Departamento de Pediatría. Hospital Clínico Universitario. Salamanca.

** Facultad de Medicina. Universidad de Salamanca (BIOESTADISTICA).

prolongada (o, en su defecto, un hidrolizado de proteínas lácteas), con el retraso en la introducción de la alimentación complementaria y la exclusión del contacto con neuroalergenos, como epitelios de animales, ácaros y, si es posible, pólenes (3).

Diversos estudios prospectivos han demostrado que la lactancia materna ejerce un papel protector contra el desarrollo de una patología alérgica (4, 5). Este papel puede verse potenciado cuando se modifica la dieta de la madre durante la gestación y la lactancia, reduciendo la ingestión de alimentos potencialmente alergénicos, dada la posibilidad de que moléculas con capacidad antigénica, procedentes de los mismos, puedan atravesar la barrera placentaria o pasar a través de la leche humana (6, 7), sensibilizando consecuentemente al feto o lactante, respectivamente. Sin embargo, ningún estudio riguroso ha podido demostrar aún este efecto beneficioso de una dieta hipoalergénica materna (2).

En todo caso, las medidas profilácticas indicadas implican un régimen de vida tan estricto que deberá precisarse cuidadosamente quiénes deben seguirlas. Durante los últimos años, por eso, se han ensayado diversos parámetros que parecen tener un valor predictivo del riesgo de padecer un proceso atópico. Entre ellos, los que actualmente son considerados más valiosos para este fin son una concentración sérica elevada de inmunoglobulina E (IgE) en la sangre del cordón umbilical y una historia familiar de enfermedad atópica (2, 3, 8-10).

Según KJELLMAN (10), el 81 % de los niños que tienen un nivel de IgE en sangre de cordón $\geq 0,9$ kU/l. van a presentar algún proceso atópico durante los seis primeros años de su vida. BOUSQUET y cols. (3), a partir de los datos extraídos de su propia casuística y de la revisión de los publicados por otros autores, estiman que

el riesgo de desarrollar una enfermedad atópica es de cinco a diez veces mayor cuando el nivel de IgE en el período neonatal inmediato supera 1 kU/l. Además, la sintomatología aparecerá tanto más precozmente cuanto mayor sea ese nivel, y así KJELLMAN ha observado que más del 80 % de los niños que tienen una concentración sérica de IgE en sangre de cordón $\geq 1,3$ kU/l. desarrollan algún cuadro atópico en los 18 primeros meses de vida, frente a menos del 8 % de los que tienen un nivel $< 0,9$ kU/l. en esa primera edad (10). Estos hallazgos subrayan la indicación de un «screening» neonatal de la concentración sérica de IgE en los casos que tengan antecedentes inmediatos de atopia, siendo quizás necesaria una mayor experiencia que confirme plenamente su utilidad antes de extender su práctica con carácter generalizado.

Si a este factor, como vimos, se asocia la existencia de antecedentes familiares inmediatos su valor predictivo se eleva considerablemente (3, 10). La posibilidad de predecir una enfermedad alérgica en un niño cuyos progenitores son ambos alérgicos está próxima al 80 %, frente al 50 % si lo es sólo uno de ellos, al 30 % si el atópico es un hermano del niño y al 10 % si carece de antecedentes familiares (11).

Junto a estos factores han sido propuestas otras variables presuntamente dotadas también de capacidad predictiva, como el sexo del recién nacido, el mes de su nacimiento, la alimentación ingerida por la madre durante la gestación, las circunstancias patológicas de ésta o la alimentación del propio niño en los primeros meses de su vida. No obstante, la capacidad predictiva de todas ellas parece ser variable y, en muchos casos, no se conoce con certeza (2, 3, 10).

A la luz de estos conocimientos, nos hemos propuesto estudiar la concentración sérica de IgE en sangre de cordón umbili-

cal de recién nacidos para, después de valorar sus antecedentes familiares y peristáticos, establecer las circunstancias determinantes de un mayor riesgo de atopia.

MATERIAL Y MÉTODOS

Población estudiada

Se han estudiado 195 recién nacidos no seleccionados en cuanto a sus antecedentes familiares ni gestacionales, nacidos en el Hospital Clínico Universitario de Salamanca entre el 1 de julio y el 30 de septiembre de 1985.

Obtención de las muestras

Se obtuvo sangre del cabo placentario del cordón umbilical en el momento del parto. El suero fue superado dentro de las primeras 24 horas subsiguientes al mismo y congelado para su conservación a -20 grados hasta que se llevó a cabo el estudio.

Determinación de la concentración sérica de IgE

La IgE de suero de cordón fue medida mediante ensayo inmunoenzimático usando VENTREZYME IgE (Ventrex, Portland, ME, EE.UU.), que emplea dos anticuerpos anti IgE diferentes, uno monoclonal en fase sólida (esferas) y otro policlonal conjugado con peroxidasa.

Estudio clínico

La historia familiar y ambiental fue tomada mediante un cuestionario, concretando lo referente a signos o síntomas de posible origen alérgico.

Metodología estadística

Se consideró la muestra de 195 individuos clasificada en cuatro grupos: Población 1, con un valor de IgE comprendido entre 0 y 0,5 kU/l.; Población 2, cuyo valor de IgE pertenecía al intervalo 0,5-1 kU/l.; Población 3, si ese valor pertenecía al intervalo 1-2 kU/l.; Población 4, si el valor de IgE superaba las 2 kU/l.

Sobre dicha muestra se consideraron nueve caracteres cualitativos multiestado: Sexo, Peso al nacimiento, Duración del embarazo, Parto, Condiciones socioeconómicas (C.S.E.), Hábitat, Vivienda, Antecedentes familiares de atopia y Antecedentes de infecciones durante la gestación. Para dichos caracteres se definieron veinte estados (Tabla 1). Cada población se caracterizó por el número de individuos en cada uno de los cuales estaban presentes los estados considerados.

Se llevó a cabo una representación geométrica multidimensional de las poblaciones y de las variables en un espacio vectorial de baja dimensión donde eran interpretables sus posiciones relativas.

Se utilizó como técnica de representación simultánea el HJ-BIPLLOT GALINDO

TABLA 1. CARACTERES CUALITATIVOS CONSIDERADOS

1. VARÓN	11. HÁBITAT RURAL
2. HEMBRA	12. HÁBITAT URBANO
3. PESO NAC. \leq 2.500 g.	13. PRESENCIA ANIMALES DOMICILIO
4. PESO NAC. $>$ 2.500 g.	14. HUMEDAD VIVIENDA
5. EMBARAZO A TÉRMINO	15. POLVO ABUNDANTE EN VIVIENDA
6. EMBARAZO PRETÉRMINO	16. ANTEC. ALERGIA MATERNA
7. PARTO EUTÓCICO	17. ANTEC. ALERGIA PATERNA
8. PARTO DISTÓCICO	18. ANTEC. ALERGIA AMBOS PROGENITORES
9. C.S.E. MEDIAS	19. ANTEC. ALERGIA OTROS FAMILIARES
10. C.S.E. BAJAS	20. INFECCIÓN GESTACIONAL

TABLA 2. CARACTERIZACION DE LAS POBLACIONES

	0-0,5 kU/l.	0,5-1 kU/l.	1-2 kU/l.	Más de 2 kU/l.
SEXO	Hembra			Varón
PESO NAC.	> 2.500 g.		≤ 2.500 g.*	
EMBARAZO		Pretérmino		
C.S.ECON.	C.S.E. medias			Bajas
HÁBITAT	Urbano			Rural
VIVIENDA			Polvo Animales*	Polvo Humedad
ATOPIA			Ant. pat.	Ant. maternos Ant. ambos Ant. otros
INFECC. GESTAC.				Inf. maternas

(12, 13), el cual permite interpretar la proximidad entre poblaciones en términos de covariación. Además de poder comparar las posiciones relativas de distintos pares de puntos-población con respecto al conjunto de variables y viceversa, es posible interpretar la distancia de una población a una variable de manera que una variable próxima a una población indica que aquélla ha tomado un valor preponderante para esa población. Por otro lado, cuanto menor sea el ángulo que forman los vectores que unen el centro de gravedad con los puntos que representan las variables, más correlacionadas estarán éstas.

La aproximación a bajo rango se ha hecho siguiendo a GOLUB y REINSCH (14). La importancia relativa de cada eje se mide por el porcentaje de inercia representado por el valor propio correspondiente.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En nuestro estudio hemos hallado una concentración media de IgE de 0,85 kU/l., con una desviación típica de 1,57 kU/l., siendo ≤ 1 kU/l. en 154 recién nacidos (78,97 %) y solamente superior a

10 kU/l. en dos casos (1,02 %). Resultados similares han sido observados por numerosos autores, variando, no obstante, en su magnitud en función de la técnica empleada para su medición y de la selección efectuada de los pacientes a estudiar.

La representación geométrica multidimensional de las poblaciones clasificadas en función de la concentración de IgE en la sangre del cordón umbilical y caracterizadas por medio de diversas variables recogidas en su historia clínica, nos ha permitido diferenciar al conjunto de individuos con IgE superior a 1 kU/l., y por ello presuntamente sujetos a un mayor riesgo de atopia (3).

Los gráficos 1 a 3 recogen las proyecciones de las hipernubes en los planos de máxima inercia. El primer eje principal absorbe el 49 % de la inercia y la tasa en el primer plano principal es del 86,94 %. La bondad de ajuste tanto para variables como para poblaciones sobrepasa el 95 % (15).

Al analizar el plano 1-2 (gráfico 1) observamos que las poblaciones 1 (IgE ≤ 0,5 kU/l.) y 4 (IgE > 2 kU/l.) ocupan posiciones extremas sobre el eje 1 y son las mejor representadas con respecto a ese eje,

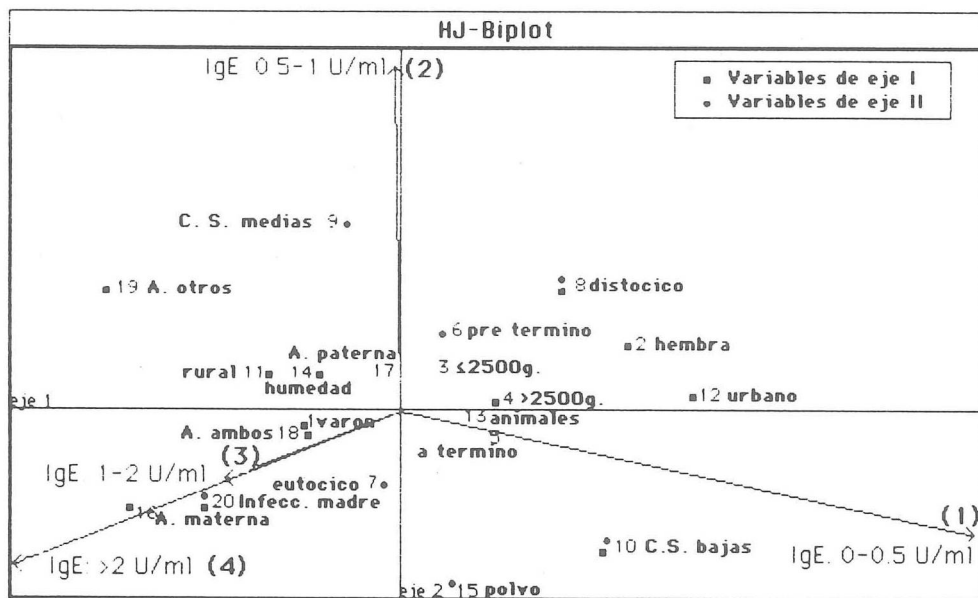


GRÁFICO 1. Proyección sobre el primer plano principal, 1-2 (Los marcadores de variables vienen representados por números y los de las poblaciones por vectores. Las variables con mayor importancia en el eje 1 vienen señaladas con ■, mientras las variables características del eje 2 aparecen identificadas con ●)

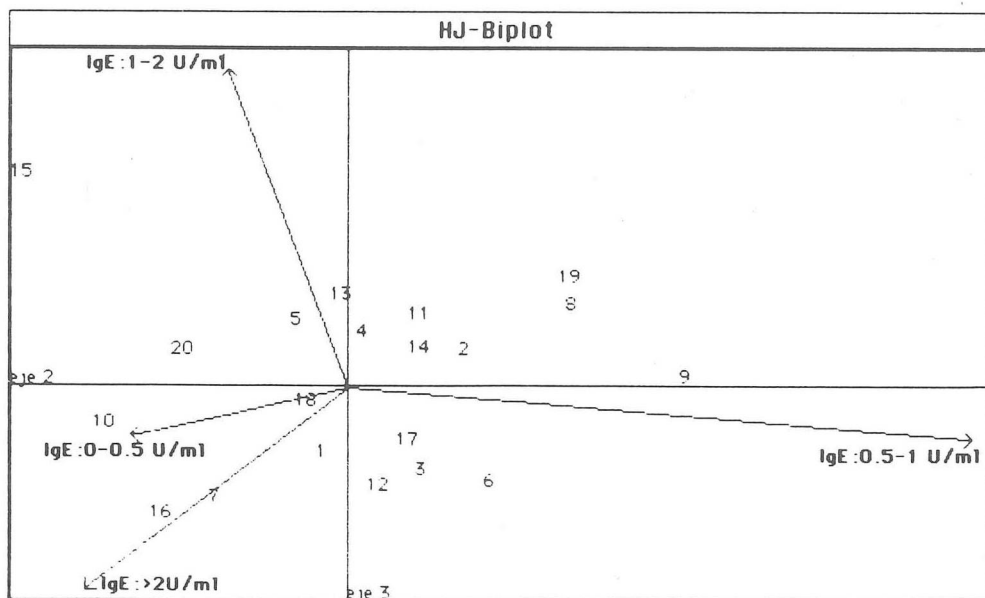


GRÁFICO 2. Proyección sobre el plano 2-3

es decir, guardan, al proyectar, una posición similar a la que ocupaban en el hiperespacio. Las variables con mayor poder discriminante entre esas dos poblaciones son las características del eje 1, que aparecen en el gráfico señaladas con un cuadradito. La población 2 es característica del eje 2. Las variables con mayor importancia en este eje son las que aparecen identificadas en el gráfico con un circulito. La población 3 es característica del eje 3 (15).

En el plano 1-3 (gráfico 3) sólo son valorables las posiciones de las poblaciones 1, 3 y 4. La población 2 no es valorable en este plano porque aparece muy próxima al origen. Las únicas variables importantes en este plano son la 1 (varón), 2 (hembra), 11 (hábitat rural), 12 (id. urbano) y 16 (ant. maternos de alergia); la 2 y la 12 son preponderantes en la población 1, con IgE menor de 0,5 kU/l., mientras la 1, 11 y 16 son características de la población 4 (IgE > 2 kU/l.).

Las poblaciones 2 y 4 ocupan posiciones extremas sobre el eje 2, en el plano 2-3

(gráfico 2), luego las variables con mayor importancia para ese eje serán las responsables del distinto comportamiento entre ellas; la población 3 está separada de la 4 por el eje 3. Las variables a considerar en este plano son la 3, 6, 9, 11, 16 y 20 sobre el eje 2 y la 3, 6, 13, 15 y 17 en el eje 3 (15).

Los resultados recogidos en estos gráficos se sintetizan en la tabla 2, donde aparece la información en términos de los estados de carácter considerados. Todas las variables aparecen como preponderantes en las poblaciones 3 y 4 (a excepción de las señaladas con un asterisco) y ocupan una posición separada del resto, caracterizando claramente al conjunto de individuos con IgE > 1 kU/l. y por ello sujetos a un mayor riesgo de alergia. Estos individuos serían predominantemente varones, habitarían en el medio rural, en una vivienda en situación desfavorable, pertenecerían a una familia de un nivel socio-económico bajo, y presentarían antecedentes de alergia en la madre, el padre, ambos

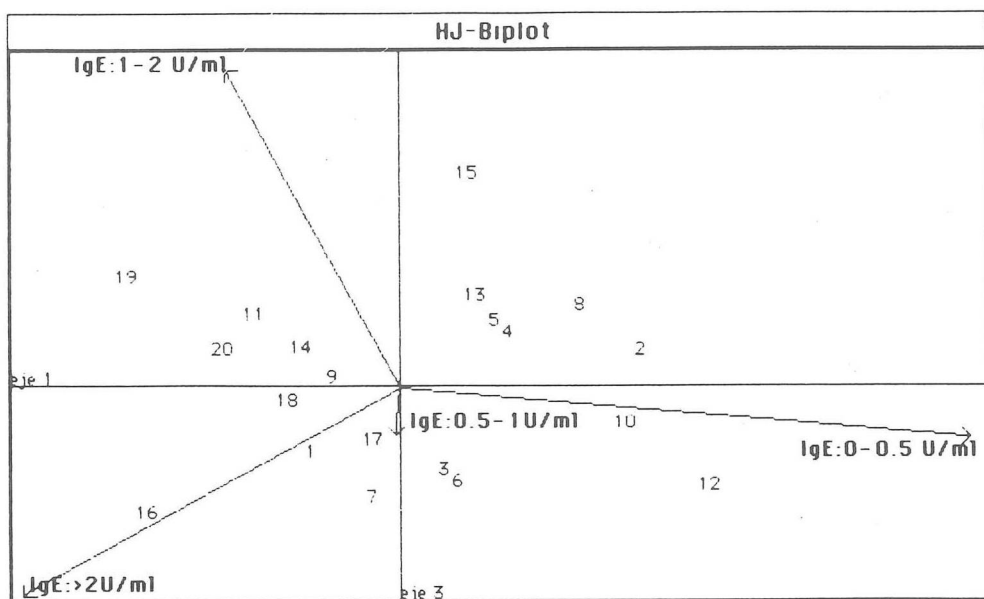


GRÁFICO 3. Proyección sobre el plano 1-3

progenitores u otros miembros de la familia, así como de infecciones maternas durante la gestación. Es posible, por ello, que el riesgo de atopia detectado cuando se observa una concentración elevada de IgE en la sangre del cordón traduzca no solamente una predisposición genética,

sino también la influencia de factores ambientales que, actuando en la vida prenatal, determinen la mencionada propensión a padecer procesos de índole alérgico, en cuyo caso las medidas de prevención exclusivamente posnatal podrían tener sólo un valor limitado.

BIBLIOGRAFIA

1. SOCIEDAD ESPAÑOLA DE ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA: *Libro Blanco: Las enfermedades alérgicas en España*. Gabinete de Estudios Sociológicos Bernard Krief. Madrid, 1983.
2. CHANDRA, R. K.; PURI, S.; CHEEMA, P. S.: *Predictive value of cord blood IgE in the development of atopic disease and role of breastfeeding in its prevention*. Clin. Allergy 1985; 15: 517-522.
3. BOUSQUET, J.; MENARDO, J. L.; MICHEL, F. B.: *Predictive capacity of cord blood IgE for the development of allergy in infancy and childhood*. Ann. Allergy, 1984; 53: 692-5.
4. MATTHEW, D. J.; TAYLOR, B.; NORMAN, P. A.; TURNER, M. W.; SOOTHILL, J. F.: *Prevention of eczema*. Lancet, 1977; i: 321.
5. SAARINEN, U. M.; KAJOSAARI, M.; BACKMAN, A.; SIIMES, M. A.: *Prolonged breast-feeding as prophylaxis for atopic disease*. Lancet, 1979; ii: 163-6.
6. STUART, C. A.; TWISELTON, R.; NICHOLAS, M. K.; HIDE, D. W.: *Passage of cow's milk proteins in breast milk*. Clin. Allergy, 1984; 14: 533-5.
7. KILSHAW, P. J.; CANT, A. J.: *The passage of maternal dietary proteins into human breast milk*. Int. Arch. Allergy appl. Immunol., 1984; 75: 8-15.
8. MICHEL, F. B.; BOUSQUET, J.; GREILLIER, P.; ROBINET-LEVY, M.; COULOMB, Y.: *Comparison of cord blood immunoglobulin E concentrations and maternal allergy for the prediction of atopic diseases in infancy*. J. Allergy Clin. Immunol., 1980; 65: 422-430.
9. BUSINCO, L.; MARCHETTI, G.; PELLEGRINI, G.; PERLINI, R.: *Predictive value of cord blood IgE levels in «at-risk» newborn babies and influence of type of feeding*. Clin. Allergy, 1983; 13: 503-8.
10. KJELLMAN, N. I. M.; CRONER, S.: *Cord blood IgE determination for allergy prediction. A follow-up to seven years of age in 1651 children*. Ann. Allergy, 1984; 53: 167-171.
11. KJELLMAN, N. I. M.: *Atopic disease in seven years old children*. Acta Paediatr. Scand., 1977; 66: 465-471.
12. GALINDO VILLARDÓN, M. P.: *Una alternativa de representación simultánea: HJ-Biplot*. Questiió, 1986; 10: 13-23.
13. GALINDO VILLARDÓN, M. P.; CUADRAS AVELLANA, C. M.: *Una extensión del método Biplot y su relación con otras técnicas*. Barcelona. Publicaciones de Bioestadística y Biomatemática. Universidad de Barcelona, 1986.
14. GOLUB, G. H.; REINSCH, C.: *Singular value decomposition and least squares solution*. Numer Math 1970; 14: 403-420.
15. GALINDO, M. P.; LORENTE, F.; ROMO, A.; MARTÍN, M. P.: *Inspección de matrices de datos multivariantes utilizando el método HJ-Biplot: Aplicación a un problema médico*. Cuadernos de Bioestadística y sus aplicaciones informáticas, 1987; 1: 88-101.