

Influencia de la alergia alimentaria y la infección por *Giardia duodenalis* en la prevalencia y severidad de la dermatitis atópica en niños preescolares venezolanos.

ZULAY RIVERA¹, NOREIBIS BRAVO², INGRID RIVERA³, MARÍA CRISTINA DI PRISCO⁴, HAGEL ISABEL⁵

Resumen

La infección por *Giardia duodenalis* se ha asociado con la estimulación de la reactividad alérgica alimentaria que exacerba el desarrollo de la dermatitis atópica (DA). El objetivo del trabajo fue determinar la posible asociación de la infección por *G. duodenalis* con la prevalencia de DA y parámetros de la respuesta inmune frente a alérgenos alimentarios en un grupo no seleccionado de niños preescolares del Distrito Capital (Escuela Amalia Pellín, Parroquia 23 de Enero). La evaluación clínica se realizó siguiendo los criterios de Hanifin y Rajka y la valoración de la severidad según SCORAD. Se aplicaron las pruebas de hipersensibilidad cutánea para alimentos (huevo, leche y pescado), exámenes de heces seriados y se evaluaron los niveles de IgA, IgE, sCD23 y sCD14 (ELISA en fluido oral). La prevalencia de *G. duodenalis* fue 47,6%. Se encontró una elevada proporción de niños con DA (52,94% leve, 21,18% moderada y 2,35% severa), asociada positivamente ($p < 0.0001$) a la reactividad cutánea frente a antígenos alimentarios, IgE total, sCD23 e IgE específica frente a antígenos alimentarios y negativamente ($p < 0.0001$) a sCD14 e IgA secretora total.

La infección por *G. duodenalis* se asoció positivamente con la severidad de la DA ($p = 0,0234$), reactividad cutánea frente a antígenos alimentarios ($p < 0,005$) y a la IgE total y específica ($p < 0.0001$). En conclusión, la inflamación alérgica de mucosa intestinal fue un factor desencadenante del desarrollo de DA en este grupo de niños, la cual a su vez se asoció significativamente con la infección por *G. duodenalis*, posiblemente debido a alteraciones en la mucosa intestinal promoviendo el flujo de macromoléculas sensibilizantes.

Palabras clave: dermatitis atópica, SCORAD, IgA, IgE, *giardia duodenalis*, pruebas de piel.

Influence of food allergy and *Giardia duodenalis* infection on the prevalence and severity of atopic dermatitis in Venezuelan pre-school children

Abstract

Giardiasis has been associated with an exacerbation of food allergic reactivity leading to the development of atopic dermatitis (AD). In this work, we studied the possible association of *G. duodenalis* infection with the prevalence of AD and different parameters of the immune response to food allergens in an unselected group of preschool children from Caracas, Venezuela (Amalia Pellín, Primary School at the 23 de Enero district). Clinical evaluation was performed following Hanifin and Rajka criteria and assessment of severity according to SCORAD. Hypersensitivity skin tests for food allergens (egg, milk and fish) and fecal examinations were applied and the levels of IgA, IgE, sCD23 (ELISA in oral fluid) were evaluated. The prevalence of *G. duodenalis* was of 47.6%. We found a high proportion of children with AD (52.94% mild, moderate 21.18%, 2.35% severe), positively associated ($p < 0.0001$) to skin reactivity to food antigens, total IgE, sCD23, specific anti- milk IgE and negatively associated ($p < 0.0001$) to total secretory IgA. *G. duodenalis* infection was positively associated with the severity of AD ($p = 0.0234$), cutaneous reactivity to food antigens ($p < 0.005$) and total and specific IgE ($p < 0.0001$). Allergic inflammation of the intestinal mucosa was a trigger for the development of AD in this group of children, which in turn was significantly associated with *G. duodenalis* infection, possibly due to changes in the intestinal mucosa promoting the flow of sensitizing macromolecules.

Key words: : atopic dermatitis, SCORAD, IgA, IgE, *giardia duodenalis*, pruebas de piel.

1. Médico internista y dermatólogo Instituto de Biomedicina "Dr. Jacinto Convit". Adjunto del Servicio de Dermatología. Hospital Vargas Caracas. Venezuela

2. Médico dermatólogo Instituto de Biomedicina "Dr. Jacinto Convit". Hospital Vargas Caracas. Venezuela

3. Médico pediatra y dermatólogo Instituto de Biomedicina "Dr. Jacinto Convit". Adjunto del Servicio de Dermatología. Hospital Vargas Caracas. Venezuela

4. Médico pediatra Ph.D Inmunología. Profesor titular (jubilado) Facultad de Medicina UCV. Hospital San Juan de Dios y Unidad de Dermatología Integral LV, Caracas. Venezuela

5. Biólogo Dr. Ciencias Básicas. Profesor investigador Instituto de Biomedicina. Hospital Vargas de Caracas Instituto de Biomedicina Dr. Jacinto Convit. Hospital Vargas Caracas. Venezuela

Autor para correspondencia:
Zulay Rivera
drzulayderma@gmail.com

Introducción

La dermatitis atópica (DA) es una enfermedad inflamatoria cuyas manifestaciones clínicas varían desde leves (xerosis cutánea) a severas (pápulas y placas eritematosas, eccematosas, pruriginosas con liquenificación en áreas flexurales)¹.

Cuarenta y cinco por ciento de los casos comienza dentro de los primeros seis meses de vida, 60% durante el primer año y 85% antes de los cinco años de edad².

Durante el desarrollo de la DA ocurre una alteración de la barrera epidérmica, causada por deficiencias en proteínas epidérmicas y estructurales, principalmente filagrina que contribuye al citoesqueleto de la queratina, lo que conduce a una pérdida transepidérmica de agua que junto a la disminución del ácido linoleico y de las ceramidas cutáneas, determina la presencia de piel seca característica de la DA³.

La alteración de la barrera epidérmica facilita el flujo de alérgenos, estimula la respuesta inmune (Th2), con la consecuente liberación de citoquinas proinflamatorias y producción de IgE frente a alérgenos ambientales, particularmente alimentarios⁴.

Las deficiencias de la inmunidad innata, alteraciones en los receptores Toll (TLR2) en células dendríticas, favorecen los procesos inflamatorios locales, así como las deficiencias en péptidos antimicrobianos que causan alteraciones en el microbioma de la piel y contribuyen al daño tisular y al flujo de macromoléculas alérgicas⁵.

El daño tisular con exposición de proteínas estructurales, puede promover también una respuesta autoinmune mediada por IgE, frente a proteínas de los queratinocitos y células endoteliales⁶.

La relación entre IgE y el desarrollo de la DA ha sido controversial^{7,8}. Sin embargo, existen evidencias de que la presencia de un alérgeno al interactuar con receptores específicos para IgE en mastocitos, macrófagos y eosinófilos, promueve la liberación de citoquinas como TNF α e IL-6 y de sustancias proinflamatorias tales como óxido nítrico y proteína catiónica de los eosinófilos lo que sugiere, por una parte, una función pro inflamatoria de este anticuerpo⁹.

Por otra parte, el receptor de baja afinidad para la IgE (CD23) se expresa en el epitelio intestinal, mediando el transporte de IgE y complejos IgE-alérgeno a través de la barrera de células epiteliales y en los tejidos subyacentes⁹. La IgE sintetizada localmente en la mucosa intestinal y transportada a la luz del intestino, se une a alérgenos formando complejos, los cuales son captados por el CD23 en la luz del epitelio intestinal y transportado a la mucosa en la que son escindidos del CD23. Allí, se unen al receptor de alta afinidad (Fc ϵ RI) en los mastocitos, células dendríticas y linfocitos B y causan inflamación y proporcionan un sistema de retroalimentación positivo a la síntesis de IgE⁹.

Se ha demostrado una asociación entre la presencia de parásitos intestinales capaces de causar daño intestinal, como la giardia duodenalis, y el desarrollo de la dermatitis atópica¹⁰⁻¹².

En Venezuela, la prevalencia de *G. duodenalis* es elevada¹³⁻¹⁵ y grupos de pacientes alérgicos infectados presentan mayor reactividad alérgica frente a antígenos alimentarios que aquellos libres de la infección^{13,14}. Además, la infección por *G. duodenalis* se ha asociado con la producción de citoquinas proinflamatorias (IL-13 e IL-6) como respuesta a la estimulación *in vitro* por distintos antígenos alimentarios y a la producción de IgE frente a estos alérgenos¹⁵.

Por otra parte, la producción local de IgA secretora (sIgA) inducida principalmente por la flora intestinal, contribuye a la neutralización y bloqueo a la entrada de macromoléculas a las mucosas^{16,17}, lo que limita los procesos alérgicos y el desarrollo de DA en los niños.

Los objetivos del trabajo fueron: a) estudiar la presencia de signos y síntomas de DA en una población no seleccionada de preescolares de una escuela urbana del Distrito Capital, en Caracas, en donde la prevalencia de *G. duodenalis* es elevada; b) estudiar la posible asociación de distintos parámetros que caracterizan la inflamación alérgica (reactividad cutánea frente a alérgenos alimentarios tales como: huevo, leche y pescado, niveles de IgE específica frente a estos alérgenos y niveles de IgE total y sCD23 medidos en saliva con la frecuencia y severidad de la dermatitis atópica en un grupo urbano de preescolares; c) determinar la posible influencia de la prevalencia de *G. duodenalis* sobre la reactividad alérgica y el desarrollo de la DA en el grupo estudiado; d) establecer el posible papel protector de los niveles de IgA secretora total frente a la prevalencia y severidad de la dermatitis atópica.

Materiales y Métodos**Población y muestra:**

Se evaluó una población no seleccionada de 85 niños preescolares (3-7 años) que asistieron a la escuela Amalia Pellín, Distrito Capital, durante 2009, cuyos representantes firmaron el consentimiento informado. Se excluyeron del estudio niños con enfermedades de etiología inmunológica (vitiligo, dermatitis de contacto, artritis reumatoidea, lupus eritematoso o inmunocomprometidos). El estudio fue aprobado por la Comisión Ética del Instituto de Biomedicina y por las autoridades locales de salud.

Evaluación clínica:

Se realizó el examen físico de la piel siguiendo los criterios establecidos por Hanifin y Rajka¹⁸ y valoración de la severidad de la DA según el SCORAD¹⁹. Se aplicaron las pruebas de hipersensibilidad cutánea para huevo, leche y pescado de acuerdo con el protocolo de la consulta de alergia del Instituto de Biomedicina²⁰. Se tomaron muestras de saliva para los ensayos inmunológicos²¹.

Procesamiento de las muestras de heces:

Las muestras de heces seriadas fueron procesadas en fresco para la determinación de quistes y trofozoitos de *G. duodenalis*.

Determinación de las concentraciones de inmunoglobulinas en saliva:

Los niveles de sIgA total en saliva se determinaron por medio de una prueba de ELISA (*Enzyme Linked Immunoabsorbent Assay*)²¹ y los de IgE, mediante ELISA modificada para los fines de este trabajo.

Una vez establecidas las condiciones óptimas del ensayo, se procedió con el siguiente protocolo: las placas (Immunolon IV, Dynatech Laboratories USA) fueron sensibilizadas con un anticuerpo de captura (anti-IgE humana, SIGMA ALDRICH) diluido 1/1000 en buffer carbonato pH 9.6 (16 horas a 4°C), y luego se bloquearon (2 hrs. a 37°C) con suero de caballo diluido al 10% en PBS-Tween 1%. Posteriormente, las muestras de saliva se añadieron sin diluir (1 hr. a 37°C). Luego de sucesivos lavados con PBS-Tween al 1% se le agregó un anticuerpo (anti- IgE humana marcado con Peroxidasa, SIGMA ALDRICH) diluido 1/3000 en PBS -Suero de caballo al 10% (1 hr. a 37°C).

El ensayo se reveló con una solución de 10 mg de o-fenilendiamina (OPD) en 25 ml de buffer citrato pH 5,4 más 5 µl de H₂O. Se detuvo la reacción con H₂SO₄ 2,5 M. Los resultados se transformaron a µg/ml mediante una curva de calibración construida a partir de diluciones seriadas de un anticuerpo monoclonal (Human IgE, Institute for Child Research, Perth, Australia).

Para medir los niveles de IgE específica se utilizaron distintas concentraciones de antígenos obtenidos a partir de liofilizados comerciales (SIGMA ALDRICH) de proteínas de leche de vaca (caseína, α y β lactoalbúmina) y huevo (albúmina y lisozima del amarillo y clara del huevo de gallina) y una solución de proteínas de pescado producida en el Laboratorio de Alergenos del Instituto de Biomedicina²⁰.

Los ensayos se realizaron mediante una técnica de ELISA modificada: se acoplaron microplacas de 96 pocillos con los distintos antígenos alimentarios (3 µg / 100µl del extracto de proteínas lácteas; 1,5 µg/100 µl del extracto de proteínas de huevo y 1 µg/100 µl del extracto de proteínas de pescado) y se procedió en forma similar a lo descrito para los niveles de IgE total. En este caso, las muestras de saliva se incubaron sin diluir y el anticuerpo anti- IgE humano marcado con Peroxidasa (SIGMA ALDRICH) se diluyó 1/1500 en PBS -suero de caballo a 10%. Se consideraron positivos aquellos valores de IgE expresados en unidades de densidad óptica ≥ que la media más dos desviaciones estándar de un grupo de 50 niños sanos libres de parasitosis y sin síntomas o signos de alergia.

Determinación de CD23 Soluble:

Los niveles de sCD23 en saliva se determinaron por medio de

ELISA, se utilizaron las concentraciones del antígeno de captura (anti – anticuerpo CD23 (DAKO) y del anti-anticuerpo marcado con Peroxidasa (DAKO) recomendadas por el fabricante: 1:2000 en buffer carbonato pH 9.6 y 1:1500 en PBS-suero de caballo 10%, respectivamente. Las muestras de saliva se usaron sin diluir.

Análisis estadístico:

Las comparaciones estadísticas se realizaron con el programa GraphPast InStat versión 5.0 (GraphPad Inc, Ca, USA). Se realizó un estudio comparativo no paramétrico con la prueba de Kruskal-Wallis y la prueba exacta de Fischer. Para las correlaciones entre distintas variables se utilizó el coeficiente de correlación de Spearman.

Resultados

Se estudió un total de 85 niños en edad preescolar (3-7 años) provenientes de la Escuela Amelia Pellín, Distrito Capital (51,76% de niños y 48,24% de niñas). Setenta y cinco coma tres por ciento de los niños presentó al menos un antecedente de alergia respiratoria o cutáneo, 28,24% presentó ambos antecedentes, el de mayor prevalencia fue el respiratorio (37,65%), seguido del cutáneo (9,41%). Setenta y seis coma cuarente y siete por ciento de los niños exhibió algún signo o síntoma de DA. De estos, 52,94% presentó SCORAD leve (Tabla 1). Para ambos géneros el SCORAD más frecuente fue de tipo leve seguido del moderado, tan solo se presentaron 2/85 casos con SCORAD severo correspondiente al género masculino (Figura 1). Se encontró una asociación estadísticamente significativa con la severidad del SCORAD (Tabla 2). No se observó ninguna asociación estadística importante entre la severidad de la DA y la presencia de antecedentes de alergia personales o familiares.

TABLA 1. Distribución de los casos según SCORAD, en un grupo de niños preescolares de ambiente urbano.

SCORAD	N° Casos	Frecuencia %
Negativo	20	23,53
Leve	45	52,94
Moderado	18	21,18
Severo	2	2,35
TOTAL	85	100

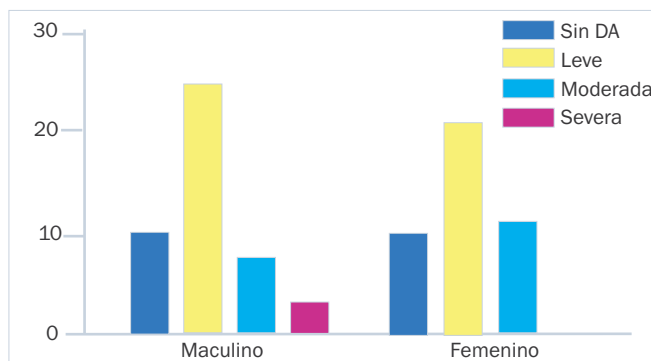


Figura 1. Distribución de los casos según SCORAD, en un grupo de niños preescolares de ambiente urbano.

TABLA 2. Correlación entre SCORAD y parámetros de epidemiológicos, en grupo de niños preescolares de ambiente urbano

	Sexo	Edad	Antecedentes Personales Alergia	Antecedentes Familiares Alergia
SCORAD	r : 0,42	r : 0,09	r : 0,15	r : 0,17
N:85	p: < 0,0001	p: 0,3883	p: 0,1613	p : 0,1059

Se encontró una asociación positiva entre los valores de sCD23 (p=0,003), IgE total (p<0.0001) y los valores de IgE específica frente a lácteos (p<0.0001), huevo (p<0.0001), pescado (p=0,0008) con el SCORAD. Los niveles de IgA se correlacionaron negativamente (p<0.0001) con el SCORAD (Tabla 3).

TABLA 3. Correlación entre SCORAD y parámetros de inmunidad secretora, en grupo de niños preescolares de ambiente urbano.

	slgA total (ug/mL)	slgE total (ug/mL)	sCD23 (UDO)	slgE huevo (UDO)	slgE Lácteos (UDO)	slgE pescado (UDO)
SCORAD (n:85)	r : - 0,51	r : 0,42	r : 0,44	r : 0, 42	r : 0,44	r : 0,36
	p: < 0,0001	p: < 0,0001	p: < 0,0001	p: < 0,0001	p: < 0,0001	p: = 0,0048

Se observó que 52 % de los niños presentó al menos una prueba de piel positiva frente a antígenos alimentarios, 27,06% fue positivo a los tres antígenos evaluados: pescado, huevo, leche de vaca (Tabla 4). 61,11% (11/18) de los niños con pruebas de piel positiva para tres alérgenos obtuvo un diagnóstico de DA moderada (Figura 2). Se encontró una correlación positiva (r= 0.54, p< 0,0001) entre el número de niños con tres pruebas positivas y el SCORAD.

Se observó una correlación elevada entre las pruebas de piel frente a alérgenos alimentarios con los niveles de IgE total (p<0.0001) así como con los niveles de IgE específica frente a antígenos alimentarios: p=0.003, p<0,0001 y p=0,0034 para huevo, lácteos y pescado, respectivamente. Los niveles de IgA secretora se correlacionaron negativamente (p<0.0001) con las pruebas de piel (Tabla 5).

TABLA 4. Distribución de los casos según pruebas de piel, en grupo de niños preescolares de ambiente urbano.

Pruebas de Piel	N° Casos	Frecuencia %
Negativo	48	56,48
Huevo (solo)	2	2,35
Pescado (solo)	0	0
Leche (solo)	0	0
Huevo + Pescado	6	7,06
Huevo + Leche	6	7,06
Pescado + Leche 0	0	0
Huevo + Pescado+ Leche	23	27,06
TOTAL	85	100

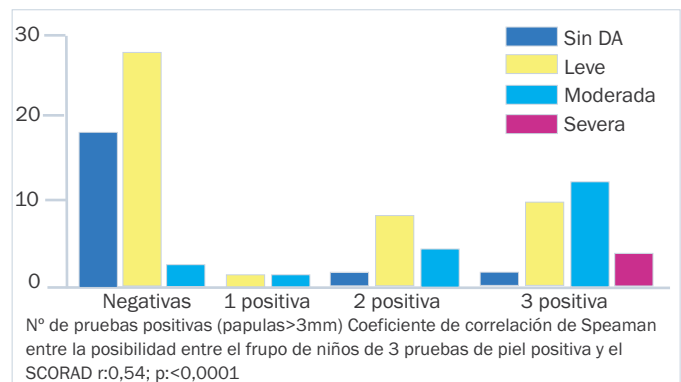


Figura 2. Distribución de los casos según pruebas de piel positivas y SCORAD, en grupo de niños escolares de ambiente urbano

TABLA 5. Correlación entre pruebas de piel y parámetros inmunológicos medidos en saliva en grupo de niños preescolares de ambiente urbano

	slgA total (ug/mL)	slgE total (ug/mL)	sCD23 (UDO)	slgE huevo (UDO)	slgE Lácteos (UDO)	slgE pescado (UDO)
SCORAD (n:85)	r : - 0,78	r : 0,68	r : 0,23	r : 0, 37	r : 0,45	r : 0,32
	p: < 0,0001	p: < 0,0001	p: < 0,0317	p: < 0,0003	p: < 0,0001	p: = 0,0034

La prevalencia de *G. duodenalis* fue 47,6 % en la población estudiada. Lo que se asocia con una elevación significativa de los valores de IgE (p=0,0095) y sCD23 (p=0,0065) (Tabla 6).

Los niveles de IgE frente a antígenos alimentarios fueron significativamente más elevados (huevo: p=0,0054; lácteos: p=0,0022; pescado: p=0,003) en los niños que presentaron infección con *G. duodenalis*, mientras que los de IgA total fueron significativamente más bajos (p=0,033) (Tabla 6). También, las pruebas de hipersensibilidad inmediata en piel fueron significativamente más elevadas (huevo: p=0,0043; pescado: p=0,0003; leche: p=0,039) en los niños infectados con *G. duodenalis* (Tabla 7). Se encontró una asociación positiva entre el SCORAD y la presencia de *G. duodenalis* (Spearman r: 0,2457 p: 0,0234) (Tabla 8).

Discusión

Existe un interés creciente en el estudio de la etiología y comportamiento de la DA debido al aumento de la prevalencia en los últimos años, particularmente entre la población infantil, lo que constituye un problema de salud pública de alto costo ²².

En este estudio, realizado en un grupo no seleccionado de niños preescolares de una escuela primaria del Distrito Capital, se encontró una prevalencia significativamente más elevada de signos y síntomas característicos de la DA que la reportada en otros estudios realizados en la población infantil venezolana ^{15,23,24}, aunque la mayoría de los niños presentaron manifestaciones leves de esta patología.

TABLA 6. Influencia de la infección por *giardia duodenalis* en parámetros de inmunidad secretora, en grupo de niños escolares de ambiente urbano

	Sin <i>G. duodenalis</i> (N: 46)	Con <i>G. duodenalis</i> (N: 39)	Significancia estadística	95%Intervalo de confianza
slgA (ug/mL)				
Media ± DS	17,56±3,51	12,32±0,3410	t: 2,160	1,285 a 131,25
Mediana	19	14	p: 0,0337	
slgE (ug/mL)				
Media ± DS	25±5,6	41,5±0,3,4	t: 2,657	1,339 a 132,462
Mediana	27	46	p: 0,0095	
sCD23 (UDO)				
Media± DS	0,3117±0,3110	0,5505±0,4464	t: 2,812	-0,4083 a -0,6923
Mediana	0,2500	0,3500	p: 0,0065	
IgE Huevo (UDO)				
Media± DS	0,560±0,5,951	0,89± 0,580	t: 2,4452	-0,134a 0,899
Mediana	0,5	0,8	p: 0,0054	
IgE Lácteos (UDO)				
Media ± DS	0,4196±0,3785	0,6728±0,3594	t: 3,159	-0,4127 a 0,9371
Mediana	0,2550	0,8000	p: 0,0022	
IgE Pescado (UDO)				
Media ± DS	0,326±0,265	0,565±0,286	t:2,869	-0,3651 a 0,8764
Mediana	0,4	0,6	p:0,003	

TABLA 7. Influencia de la infección por *giardia duodenalis* en pruebas de piel, en grupo de niños escolares de ambiente urbano

Prueba de Piel	Sin <i>Giardia duodenalis</i> (N: 46)	Con <i>Giardia duodenalis</i> (N: 39)	Significancia estadística	95%Intervalo de confianza
Huevo	16%	29%	Riesgo relativo: 2,083 p: 0,0043	1,239 a 3,502
Pescado	9%	26%	Riesgo relativo: 3,226 p: 0,0003	1,625 a 6,404
Leche	13%	21%	Riesgo relativo: 1,930 p: 0,0399	1,041 a 3,577

TABLA 8. Influencia de la infección por *giardia duodenalis* en el SCORAD, en grupo de niños escolares de ambiente urbano

	Significancia Estadística	95% Intervalo de confianza
SCORAD	r: 0,2457 p: 0,0234	0,02795 a 0,4412

La presencia de antecedentes de alergia en la población fue elevada, lo que sugiere la condición de atopia en este grupo de niños, sin embargo no se encontraron asociaciones significativas de la presencia de DA con los antecedentes personales o familiares, lo cual podría reflejar la falta de confiabilidad de la información suministrada a la historia clínica. La estrecha correlación entre SCORAD y sexo debe ser estudiada con mayor amplitud.

Por otra parte, debido a que se trata de niños preescolares, es importante señalar que los síntomas asociados a la DA observados podrían ser característicos de la marcha atópica y posteriormente, a unos años cambiar el perfil clínico de alergia hacia otras manifestaciones tales como: rinitis o asma. Sería interesante realizar un trabajo longitudinal en el tiempo con el fin de determinar cuántos de estos niños con signos de DA desarrollan posteriormente otro tipo de manifestación de alergia.

La presencia de DA se encontró estrechamente asociada con la reactividad cutánea frente a antígenos alimentarios. Aunque algunos estudios acerca de esta asociación han sido controversiales²⁵, estos resultados sugieren que la aplicación de pruebas de piel frente a antígenos alimentarios pudiera tener un

valor diagnóstico importante para la DA, particularmente, en niños y en estudios lo que confirma hallazgos previos^{26,27}.

Diversos factores pueden influir en el establecimiento de una buena correlación entre la presencia de signos clínicos y la hipersensibilidad cutánea, entre ellos, se destacan la calidad o la correcta metodología empleada en la producción del antígeno utilizado en las pruebas piel y la técnica de aplicación de la prueba. Por otra parte, en este trabajo el uso del SCORAD facilitó un diagnóstico más preciso. También, la severidad de la dermatitis con lesiones cutáneas severas, así como la presencia de infecciones cutáneas pueden ser factores que influyan en la confiabilidad de las pruebas de hipersensibilidad cutánea inmediata²⁷. Otras pruebas más modernas para el diagnóstico de la DA tales como: de parche con antígenos alimentarios no estuvieron disponibles para este estudio.

La mayoría de los niños con pruebas de piel positivas a antígenos alimentarios mostraron positividad a los tres antígenos utilizados: huevo, pescado y leche, lo que sugiere que la ingesta de estos alimentos, posiblemente desde tempranas edades, podría desencadenar y/o mantener los signos clínicos evaluados con el SCORAD.

En este trabajo también se evaluó la factibilidad de medir anticuerpos IgE total y específica frente a antígenos alimentarios, así como el receptor CD23 soluble asociado a la inflamación alérgica y a la producción de IgE en saliva, con el fin de disponer de técnicas poco invasivas para el diagnóstico de enfermedades alérgicas, particularmente, en niños.

Se ha determinado que el fluido oral que se recolecta en la cavidad bucal es una mezcla de saliva y trasudado gingival que contiene aproximadamente entre 20% y 40 % de inmunoglobulinas en relación con el suero²⁸ y como se mencionó en la introducción, se ha descrito un mecanismo de transporte para la IgE mediado por CD23 a través de las células epiteliales gastrointestinales²⁹.

En concordancia, se midieron niveles de sCD23, IgE total específica frente a antígenos alimentarios que variaron desde valores apenas detectables a muy elevados en las muestras de saliva de los niños. Los mismos, correlacionaron positivamente con la severidad de la DA así como con las pruebas de hipersensibilidad frente a antígenos cutáneos, lo que indica la influencia de la inflamación alérgica en el desarrollo de la DA y la posible utilidad de estos parámetros en el diagnóstico de la misma. Sin embargo, sería necesario un estudio con una población más amplia, que incluya niños de nivel socioeconómico más elevado, en los que las parasitosis intestinales no son tan frecuentes con el fin de determinar la sensibilidad, especificidad y el valor predictivo de estas pruebas, tomando en cuenta que en poblaciones tropicales, las infecciones parasitarias que afectan el desarrollo de la respuesta inmune a nivel de la mucosa pueden contribuir también a la producción de IgE total y sCD23³⁰.

Por otra parte, estudios posteriores, en los que se utilizaron otros marcadores de la respuesta inmune tales como la expresión de quimiocinas como CCR4 y CCR10 involucradas en el reclutamiento de células T proinflamatorias en la piel durante el desarrollo de la DA³¹, pudieran predecir el comportamiento de la DA, particularmente, en niños con DA moderada a severa.

También la detección de polimorfismos en genes asociados al desarrollo de alergia³² debería ser incorporada a este tipo de estudio, sin embargo las limitaciones presupuestarias para la investigación han impedido el uso de un panel más amplio de marcadores inmunológicos y/o genéticos en poblaciones en donde la atopia es frecuente en Venezuela.

Al contrario de lo observado para los anticuerpos IgE, los niveles de IgA secretora total en este grupo de niños se asociaron negativamente tanto a la severidad de la dermatitis atópica como a la reactividad cutánea frente a alimentos indicando el papel protector de este anticuerpo en el desarrollo de atopia³³.

Factores asociados a la deficiencia de sIgA como: la disminución de los niveles y/o la funcionalidad de citocinas estimuladoras de la IgA tales como TGF- β e IL-10^{33,34} podrían contribuir a la severidad de la DA. En este sentido, actualmente,

se estudia la funcionalidad de la microbiota intestinal en su capacidad para estimular la producción de IgA secretora así como los niveles de IL-10 y TGF- β en diferentes grupos de niños preescolares con y sin dermatitis atópica.

Conclusiones

Uno de los objetivos propuestos a desarrollar a corto plazo por este grupo de investigación es la caracterización de la flora intestinal con el uso de técnicas de biología molecular, así como diferencias en distintos grupos de la población infantil venezolana y su relación con la prevalencia de DA.

La elevada frecuencia de signos y síntomas asociados a la DA observados en este grupo coexiste con una alta prevalencia de *G. duodenalis*. La presencia de esta infección se asoció tanto a mayores niveles de sCD23, IgE total e IgE específica frente a alérgenos alimentarios así como a una mayor positividad en pruebas cutáneas. Estos resultados confirman hallazgos anteriores obtenidos en estudios previos realizados en la población infantil venezolana¹³ y recientemente, en niños indígenas de la etnia Warao¹⁵.

Además, en este trabajo, se encontró una asociación significativa entre la presencia de este parásito y la severidad de la DA determinada según el SCORAD.

La infección por *G. duodenalis* podría ser la causa de alteraciones importantes en la estructura epitelial, lo que permite el flujo de macromoléculas potencialmente alérgicas³³. También desencadenan reacciones proinflamatorias locales en el intestino, lo que conduce a las manifestaciones cutáneas de alergia observadas en poblaciones de niños, en donde esta infección es endémica¹⁰⁻¹⁵.

Así, la alta prevalencia de este parásito en poblaciones infantiles en donde la condición de atopia es también frecuente, pudiera favorecer la elevada prevalencia de signos y síntomas asociados al desarrollo de DA en niños con predisposición genética a desarrollar estas enfermedades. Esta asociación debe tenerse en cuenta en los protocolos de diagnóstico y tratamiento de la DA en Venezuela. ●

Referencias

1. Williams H. Clinical practice. Atopic Dermatitis. N Engl J Med 2005;352:2314-2324.
2. Watson W, Kapur S. Atopic dermatitis. Allergy Asthma Clin Immunol 2011;7:1-7.
3. Palmer C, Irvine A, Terron-Kwiatkowski A, et al. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. Nat Genet 2006;38:441-446.
4. Hauk P. The role of food allergy in atopic dermatitis. Curr Allergy Asthma Rep 2008;8:188-194.
5. Maintz L, Novak N. Modifications of the innate immune system in atopic dermatitis. J Innate Immunol 2011;3:131-141.
6. Cipriani F, Ricci G, Leoni M, et al. Autoimmunity in atopic dermatitis: biomarker or simply epiphenomenon? J Dermatol 2014;4:569-576.
7. Laske N, Niggemann B. Does the severity of atopic dermatitis correlate with serum IgE levels? Pediatr Allergy Immunol 2004;15:86-88.

8. Aral M, Arican O, Gul M, et al. The Relationship Between Serum Levels of Total IgE, IL-18, IL-12, IFN- γ and Disease Severity in Children With Atopic Dermatitis. *Mediators Inflamm* 2006;2006:1-4.
9. Gould H, Sutton B. IgE in Allergy and Asthma Today. *Nat Rev Immunol* 2008;8:205-217.
10. Troyano R, Aguila de la Coba R. *Giardia lamblia*: parásito predominante en pacientes con manifestaciones alérgicas/ *Giardia lamblia*: prevailing parasite in patients with allergic manifestations. *Rev Cubana Med* 1985;24(10):1057-1062.
11. Giacometti A, Cirioni O, Antonicelli L, et al. Prevalence of intestinal parasites among individuals with allergic skin diseases. *J Parasitol* 2003;89(3):490-492.
12. Bayraktar MR, Mehmet N, Durmaz R. Serum cytokine changes in Turkish children infected with *Giardia lamblia* with and without allergy: Effect of metronidazole treatment. *Acta Trop* 2005;95(2):116-122.
13. Di Prisco MC, Hagel I, Lynch NR. Possible relationship between allergic disease and infection by *Giardia lamblia*. *Ann Allergy* 1993;70:210-221.
14. Di Prisco MC, Hagel I, Lynch NR, López R, Mata E. Association between giardiasis and allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998;81:261-265.
15. Hagel I, Puccio F, López E, et al. Intestinal parasitic infections and atopic dermatitis among Venezuelan Warao Amerindian pre- school children. *Pediatr Allergy Immunol* 2014;25:276-282.
16. Mestecky J, Rusell W, Olson C. Intestinal IgA: novel views on its function in the defense of the largest mucosal surface. *Gut* 1999;44:2-5.
17. Kikuchi Y, Yoshida H, Ogita T, et al. In vivo dose response and in vitro mechanistic analysis of enhanced immunoglobulin A production by *Lactobacillus plantarum* AYA. *Biosci Microbiota Food Health* 2015;34:53-58.
18. Hanifin J, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol Suppl* 1980;92:44-47.
19. Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. *Dermatology* 1993;186:23-31.
20. Puccio F, Cifarelli D, Blanco F, et al. Reactividad alérgica al *Anisakis simplex*, asociación con asma bronquial en niños escolares del Estado Nueva Esparta. *Boletín de Malariología y Salud Ambiental* 2008;2:13-16.
21. Rodríguez O, Hagel I, González Y, et al. Secretory antibody responses in Venezuelan children infected with *Giardia duodenalis*. *J.Trop. Pediatr* 2004;26:75-83.
22. Su J, Kemp A, Varigos G, Nolan T. Atopic eczema: its impact on the family and financial cost. *Arch Dermatol* 1997;76:159-162.
23. Koves E, Zapata G, Amiri S, et al. *Dermatología Pediátrica en el Instituto de Biomedicina*. *Derm Venz* 1993;31:155-157.
24. Roye R, Meléndez M, Ruiz G, et al. *Enfermedades dermatológicas en la edad pediátrica Hospital Militar "Dr. Carlos Arvelo" 2005-2006*, Caracas, Venezuela. *Derm Venz* 2006;44:12-16.
25. Schafer T, Heinrich J, Wjst M, Adam H, Ring J, Wichmann HE. Association between severity of atopic eczema and degree of sensitization to aeroallergens in schoolchildren. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:1280-1284.
26. Jiménez-Córdova I, Almendarez-Flores C, Correa- Bautista Y, et al. Pruebas cutáneas por prick en pacientes con dermatitis atópica. *Alergia, Asma e Inmunología Pediátricas* 1999;8:152-159.
27. Kutlu A, Karabacak E, Aydin E, et al. Relationship between skin prick and atopic patch test reactivity to aeroallergens and disease severity in children with atopic dermatitis. *Allergol Immunopathol* 2013;4:369-373.
28. Nokes D, Enquesselassie F, Nigatu W, et al. Has oral fluid the potential to replace serum for the evaluation of population immunity levels?: a study of measles, rubella and hepatitis B in rural Ethiopia. *Bull World Health Organ* 2001;79:588-595.
29. Tu Y, Salim S, Bourgeois J, et al. CD23-mediated IgE transport across human intestinal epithelium: inhibition by blocking sites of translation or binding. *Gastroenterology* 2005;129:928-940.
30. Erb K. Helminths, allergic disorders and IgE-mediated immune responses: where do we stand? *Eur J Immunol* 2007;37(5):1170-1173.
31. Biedermann T, Skabytska Y, Kaesler S, Volz T. Regulation of T Cell Immunity in Atopic Dermatitis by Microbes: The Yin and Yang of Cutaneous Inflammation. *Frontiers in Immunology* 2015;6: 353-358.
32. Al-Shobaili HA, Ahmed AA, Alnomair N, Alobead ZA, Rasheed Z. Molecular Genetic of Atopic dermatitis: An Update. *International Journal of Health Sciences* 2016;10(1):96-120.
33. Brandzaeg P. Current understanding of gastrointestinal immunoregulation and its relation to food allergy. *Ann N Y Acad Sci* 2002;964:13-45.
34. Dunstan J, Hale J, Breckler L, et al. Atopic dermatitis in young children is associated with impaired interleukin-10 and interferon-gamma responses to allergens, vaccines and colonizing skin and gut bacteria. *Clin Exp Allergy* 2005;35:1309-1317.
35. Troeger H, Eppele H, Schneider T, et al. Effect of chronic *Giardia lamblia* infection on epithelial transport and barrier function in human duodenum. *Gut* 2007;56:328-335.