

● TRATAMIENTO DE LOS TRASTORNOS EMOCIONALES EN PACIENTES ASMATICOS

Athens, EE.UU.

Debido a que los factores emocionales constituyen un obstáculo en el diagnóstico y tratamiento del asma es necesario que el profesional considere tres posibles patrones: el impacto de las emociones negativas en pacientes asmáticos relativamente normales, la existencia de síntomas respiratorios funcionales o bien la presencia de asma asociada con un trastorno psiquiátrico como depresión o ansiedad

American Journal of Respiratory Medicine 2(1): 1-10 2003

Autores:

Rietveld S, Creer TL

Institución/es participante/s en la investigación:

Department of Psychology, University of Amsterdam, Amsterdam, Países Bajos; Department of Psychology, Ohio University, Athens, EE.UU.

Título original:

[Psychiatric Factors in Asthma]

Título en castellano:

Factores Psiquiátricos en el Asma

El asma y las emociones

El relativamente fuerte impacto que poseen los factores emocionales sobre el asma podría relacionarse con dos fenómenos bastante frecuentes: el súbito inicio de exacerbaciones potencialmente peligrosas y la escasa capacidad para percibir la obstrucción de la vía aérea. Ambos factores son una amenaza sobre el control percibido de los síntomas, capacidad esencial para realizar los ajustes necesarios en presencia de una enfermedad crónica. Un posible tercer factor involucrado se refiere a las características de la relación madre-hijo o a los problemas familiares en general.

Los problemas que enfrenta el profesional

Desde la perspectiva del profesional, los factores emocionales y psiquiátricos interfieren con el diagnóstico y tratamiento del asma. En primer lugar, dificultan la evaluación de la gravedad de los síntomas. Los pacientes que se encuentran bajo la influencia de un determinado estado emocional con frecuencia informan mayor gravedad en los síntomas. En segundo lugar, los síntomas psiquiátricos se asocian con los más graves problemas de falta de adhesión al tratamiento, que a su vez dificulta la evaluación de eficacia del medicamento. En tercer lugar, la decisión de prescribir una medicación psiquiátrica en pacientes con asma es generalmente bastante difícil debido a los efectos adversos.

Patrón de problemas

En los pacientes asmáticos se deben considerar tres posibilidades: la existencia de emociones negativas en pacientes asmáticos relativamente normales, pacientes asmáticos con posibles síntomas respiratorios funcionales y pacientes asmáticos que presentan un trastorno psiquiátrico asociado.

Emociones negativas en pacientes asmáticos relativamente normales

Entre los profesionales puede existir la inclinación a pensar que las emociones negativas están limitadas a una minoría de pacientes asmáticos. Por el contrario, recientes investigaciones indican que las emociones negativas pueden dominar la sintomatología del asma en pacientes relativamente normales. En primer lugar, las emociones negativas durante las exacerbaciones asmáticas pueden ejercer una influencia sobre la reacción del paciente vinculada con la decisión de usar medicación y otras medidas para controlar la enfermedad, o bien con la decisión de consultar al médico. En segundo término, las emociones negativas pueden tener efectos agudos sobre la función pulmonar y, en tercer lugar, las emociones negativas de larga data podrían incrementar la inflamación de la vía

aérea y las exacerbaciones por medio de un cambio en la respuesta inmune. Por ejemplo, los largos periodos de tristeza o depresión, como cuando los pacientes están atravesando el duelo de un ser querido, pueden agravar el asma. Finalmente, los estados emocionales podrían provocar la falta de aire en ausencia de cambios pulmonares.

Falta de aire psicogénica

En un estudio experimental, un grupo de estudiantes con asma grave y controles sanos llevaron adelante una tarea que resultaba bastante estresante y que fue sometida a diversas críticas.

Mientras que todos los participantes se mostraron ansiosos y frustrados, sólo los pacientes asmáticos experimentaron falta de aire, sin ningún cambio significativo de la función pulmonar o de los valores de gases en sangre. Así, la falta de aire inducida por el estrés podría presentarse cuando pacientes con antecedentes asmáticos se tornan ansiosos en un contexto que de alguna manera se asocia con su patología.

Falta de aire en pacientes con altos niveles de emociones negativas La falta de aire inducida por el estrés podría ser un problema serio en pacientes asmáticos que tienen una alta predisposición a padecer estados de ansiedad o depresión. Estos son los pacientes que más probablemente experimenten una falsa alarma en cuanto a posibles exacerbaciones, que se quejen de una excesiva falta de aire y que utilicen de manera excesiva las instalaciones asistenciales. Numerosos autores han sugerido que los pacientes con asma son más sensibles al estrés que los controles. Sin embargo, esta sensibilidad puede estar limitada a situaciones que los pacientes de alguna manera asocian con el asma, por ejemplo, situaciones que, según el paciente, previamente han desencadenado el asma.

Problemas específicos con niños

Estudios recientes han sugerido que numerosos niños tienen síntomas graves de ansiedad y que luchan para controlar su enfermedad. Se sienten avergonzados por las exacerbaciones y por tomar medicación frente a su pares. Estas preocupaciones se agregan a los problemas del desarrollo. Por otra parte, la función pulmonar aumentada después de un tratamiento óptimo del asma podría resultar en cambios conductuales favorables.

Pacientes asmáticos con posibles síntomas respiratorios funcionales

Los síntomas respiratorios psicogénicos o funcionales podrían estar involucrados cuando los pacientes con trastornos emocionales se quejan de manera persistente de los síntomas sin que exista una explicación médica subyacente. Los síntomas funcionales son un problema en el asma debido a que su síntoma principal, la falta de aire, es tanto el síntoma funcional más frecuente como también un síntoma de disfunción cardíaca y ventilatoria que requiere atención. Los síntomas funcionales respiratorios también pueden presentarse en pacientes con un diagnóstico genuino de asma. Por ejemplo, el asma puede preceder el desarrollo de síntomas funcionales y viceversa. Cuando el asma se encuentra bien controlado, los síntomas funcionales pueden persistir debido a hiperventilación, disfunción de las cuerdas vocales o estridor psicogénico. La diferencia entre la falta de aire inducida por el estrés y la falta de aire funcional puede ser cuantitativa más que cualitativa.

Hiperventilación

Es probable que el papel causal para la hiperventilación en los casos de excesiva falta de aire esté restringido a una pequeña proporción de pacientes con trastornos fisiológicos o psiquiátricos (por ejemplo, en los trastornos de angustia).

Disfunción de las cuerdas vocales y estridor psicogénico

El estridor psicogénico ha sido documentado como causa de obstrucción de las vías aéreas superiores, y así es probable que sea diagnosticado como asma. Agregado a los síntomas psiquiátricos, los pacientes con síntomas funcionales se caracterizan por la presencia de síntomas somáticos adicionales.

Así, es posible que estos pacientes experimenten en mayor medida dolor precordial, pies y manos frías, visión borrosa, trastornos del sueño y depresión. También se trata de pacientes menos confiables, que experimentan más problemas con las otras personas, que se quejan acerca de su salud y buscan más atención médica para los síntomas.

Numerosos neumonólogos perciben la disfunción de las cuerdas vocales como un síndrome psicogénico.

Incluso algunos autores señalan que el problema subyacente sería la depresión o el trastorno de personalidad histriónica. Además, si bien algunos pacientes no son conscientes de la naturaleza autoinducida del problema, otros parecen obtener alguna ganancia secundaria. No obstante, ha habido fuertes argumentos en relación con el hecho de que no siempre se trataría de un patrón respiratorio psicogénico.

Respiración anormal

Algunos adultos que respiran de manera anormal han adquirido, con frecuencia sin ser conscientes de ello, un modo inapropiado de respirar. El modo inapropiado de respirar se refuerza y algunas veces se mantiene con una ganancia secundaria, pero sólo hasta que el paciente se da cuenta de que algo anda mal y que no puede respirar tan bien como solía hacerlo. En muchas instancias, el patrón de respiración anormal podría reflejar respuestas a cambios anatómicos que se producen con la edad.

Temas específicos con niños

Tanto la falta de aire psicogénica como la disfunción de las cuerdas vocales han sido documentadas frecuentemente en niños y adolescentes. También se ha visto que otras reacciones respiratorias (como los estornudos y la tos) pueden ser reacciones aprendidas de manera no intencional, y mantenidas por medio de la influencia ambiental que refuerza estas conductas.

Pacientes asmáticos que presentan un trastorno psiquiátrico asociado Cuando las exacerbaciones asmáticas son frecuentes o graves, como en el caso de requerir visitas a la guardia, es posible que el estado de ansiedad cambie hacia un rasgo de ansiedad o depresión. Cuando los rasgos emocionales interactúan con el asma, en el sentido de que se tornan mutuamente influenciados, los pacientes pueden entrar en un círculo vicioso. Así, las influencias emocionales en pacientes asmáticos culminan en trastornos psiquiátricos que resultan en precipitantes emocionales del asma, en cambios inmunológicos después de una depresión prolongada; atención obsesiva hacia la respiración, falta de aire persistente inducida por el estrés, experiencias de ahogo que son una falsa alarma, quejas excesivas y exceso en el consumo de medicación.

Dificultad para controlar el asma y los trastornos psiquiátricos

Los trastornos psiquiátricos más comunes en pacientes asmáticos son los trastornos depresivos y de ansiedad. En la práctica diaria, es posible que los pacientes asmáticos reciban tratamiento por el asma, pero es poco probable que reciban tratamiento para los síntomas psiquiátricos.

No obstante, numerosos profesionales consideran que el tratamiento apropiado del asma podría resultar en una disminución de los síntomas psiquiátricos. Por otra parte, existe consenso acerca de que los síntomas psiquiátricos en pacientes asmáticos (al menos la depresión) deben tratarse a pesar de los riesgos del uso simultáneo de medicación para ambas patologías.

Los pacientes con asma pueden ser particularmente vulnerables al desarrollo del trastorno de angustia. De hecho, algunos autores han encontrado significativamente más síntomas de angustia y de fobia social entre pacientes asmáticos que entre la población general. Por otra parte, según un estudio, los síntomas de angustia fueron más comunes entre el grupo de tratamiento por guardia; sin embargo, este cuadro no parece ser un predictor importante de visitas por guardia en pacientes asmáticos.

En general, cuando las visitas a la guardia son frecuentes, los pacientes suelen recibir el diagnóstico de trastorno de ansiedad.

Tanto las drogas legales como las ilegales pueden interactuar con la medicación para el asma y exacerbar la depresión. Incluso, algunos autores consideran que se debería evaluar si la medicación para el asma está causando la depresión, y de ser así cambiarla por otra. Además, en el caso de abuso de sustancias, la cocaína (estimulante alfa adrenérgico) puede tener efectos deletéreos sobre el manejo del asma y hacer que el paciente sea más vulnerable ante las complicaciones.

Es probable que los trastornos de personalidad no se relacionen con el asma, aunque algunos rasgos (como inhibición, agresión encubierta, necesidad de dependencia, necesidad de afecto y rasgos neuróticos) son comunes en pacientes con enfermedades

crónicas. Los problemas más graves se presentan en asmáticos con síntomas comórbidos de somatización, ansiedad y depresión. De hecho, la gran mayoría de pacientes con trastornos de somatización tienen antecedentes de enfermedad crónica y se encuentran medicados. Estos pacientes son muy difíciles de tratar debido a la preponderancia de quejas somáticas y emocionales.

Temas específicos con niños

Los resultados de distintos estudios acerca de la prevalencia de trastornos psiquiátricos en niños asmáticos resultan contradictorios. Claramente, la muerte por asma y los síntomas psiquiátricos se encuentran interrelacionados. Así, un estudio reveló que los niños que murieron de asma habían presentado desesperanza en los días previos a la muerte, lo cual con frecuencia coincidió con una reciente pérdida o separación. Asimismo, pareciera ser que las niñas son más vulnerables que los varones a la muerte por asma, posiblemente porque son más vulnerables a los trastornos psiquiátricos, particularmente los de ansiedad.

Aceptación del tratamiento

La aceptación del tratamiento es un gran problema en el manejo del asma, pero es particularmente problemático en pacientes que además presentan un trastorno psiquiátrico. Los factores emocionales tienen diferentes efectos sobre el uso de medicación antiinflamatoria y broncodilatadores. Por ejemplo, los pacientes con desesperanza no suelen utilizar la medicación antiinflamatoria ni aceptar tratamiento durante los periodos asintomáticos. Asimismo, la medicación broncodilatadora se utiliza con frecuencia de manera errónea cuando los pacientes se sienten ansiosos en relación con el asma (falta de aire inducida por el estrés). Además, los pacientes pueden evitar el uso de los broncodilatadores debido a que no perciben obstrucción de la vía aérea o bien porque se sienten atemorizados por la aceleración cardíaca que producen los broncodilatadores. Los problemas que pueden presentarse suelen ser: falta de uso, uso irregular, uso en exceso, uso deficitario. Así, es posible que los pacientes que estén atravesando un duelo pasen del uso correcto a la falta de uso o al empleo irregular, mientras que es probable que los pacientes con ansiedad muestren una tendencia al uso excesivo de medicación.

Una manera de mejorar la aceptación del tratamiento

Tradicionalmente se intentó mejorar la aceptación del tratamiento al poner de relieve los riesgos de la falta de aceptación. No obstante, la aceptación de la medicación está determinada por un complejo sistema, de los que muchos factores concomitantes son mutuamente influenciados. Por ejemplo, la percepción de los síntomas, que es de vital importancia para tomar conciencia de la enfermedad y dar inicio al tratamiento, se encuentra fuertemente influida por los estados emocionales. Así, es posible que los trastornos emocionales lleven a una percepción inadecuada de los síntomas, ya sea que los pacientes perciban una mayor falta de aire que la real y usen la medicación en exceso, o bien que perciban una menor falta de aire que la real y rechacen la medicación. No obstante, una vez que el paciente toma conciencia de los síntomas de la enfermedad, la aceptación del tratamiento se encuentra básicamente determinada por las convicciones y creencias que tenga el paciente acerca de la enfermedad, y no por un razonamiento lógico. También se encuentran otros factores cuya contribución en la aceptación del tratamiento no es lineal. Por ejemplo, el conocimiento adicional (sobregregado a los conocimientos básicos) de la enfermedad podría afectar de manera negativa la aceptación del tratamiento. Esto puede deberse a la desesperanza de padecer una patología crónica, al temor de sufrir complicaciones o a la preocupación de que con la medicación puedan aparecer efectos adversos. Algunas características del paciente pueden tener una influencia positiva en la aceptación del tratamiento. Así, se observa una mejor aceptación del tratamiento en pacientes que no se mantienen indiferentes sino que se preocupan por su salud, pero que a su vez no se muestran excesivamente ansiosos. Factores como la percepción del control sintomático, la confianza en sí mismos y la responsabilidad también pueden tener una influencia beneficiosa en la aceptación del tratamiento, siempre que no se manifiesten ni en más ni en menos.

Problemas específicos en niños

En el caso de los niños es común que no quieran usar inhaladores en el aula debido a que se encuentran preocupados acerca de los comentarios que ello pudiera suscitar en los compañeros y en la maestra. Por su parte, el temor o la vergüenza ante la presencia de síntomas como la falta de aire, en medio del desarrollo de actividades deportivas que suelen dar prestigio y popularidad, pueden resultar en el empleo excesivo o irregular de la medicación, particularmente en pacientes con falta de confianza y trastornos de ansiedad.

Los dilemas del profesional en relación con el tratamiento simultáneo del asma y de los síntomas psiquiátricos Es poco probable que los profesionales prescriban medicación psiquiátrica (particularmente tranquilizantes) en pacientes asmáticos, a excepción de que sea absolutamente necesario.

Con respecto a los problemas de ansiedad, ello podría estar justificado, debido a que el asma en general precede a la ansiedad y su tratamiento adecuado (del asma) podría aliviar la ansiedad del paciente además de evitar los riesgos potenciales de usar medicación ansiolítica. Sin embargo, al considerar la depresión es necesario tener en cuenta que ésta ejerce un impacto negativo sobre el asma. De hecho, el tratamiento de la depresión podría garantizar la prevención de complicaciones fatales en pacientes asmáticos. De cualquier manera, la medicación psiquiátrica, particularmente los tranquilizantes y los sedantes, son potencialmente perjudiciales en pacientes asmáticos. El interrogante es si los riesgos asociados con el uso de medicación psiquiátrica compensan sus potenciales beneficios. Una limitada información sugiere que los antidepresivos (ATD) tricíclicos podrían mejorar el asma y la depresión. Por otra parte, los nuevos ATD podrían tener un papel ambiguo, debido a que si bien los inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS) resultan de probada eficacia en el tratamiento de la depresión, también es cierto que la serotonina es un potente broncoconstrictor.

Conclusiones

Esta revisión muestra que las emociones negativas pueden tener una poderosa influencia sobre el tratamiento del asma, aun en pacientes relativamente normales. El tratamiento óptimo del asma requiere una adecuada evaluación y una correcta valoración de los factores emocionales vinculados con las exacerbaciones asmáticas.

Es necesario informar al paciente acerca de su vulnerabilidad a la falta de aire asociada con el estrés, además de las consecuencias asociadas con el uso excesivo de broncodilatadores.

Cuando los pacientes presentan síntomas atípicos o no responden de manera correcta a la medicación, deberá sospecharse la presencia de síntomas funcionales. Por su parte, en pacientes en que el asma se asocia con un trastorno de ansiedad, el asma debe ser el centro del tratamiento, ya que la dificultad de controlar el asma es la que a menudo provoca los trastornos de ansiedad.

Más aun, es probable que los trastornos de angustia se relacionen con el inicio brusco de una exacerbación asmática. No obstante, en pacientes en que el asma se asocia con depresión, el tratamiento debería centrarse en la depresión, ya que el tratamiento simultáneo adecuado de ambos trastornos es hasta hoy casi imposible.

COMPARAN MARCADORES BIOLÓGICOS EN SECRECIÓN NASAL OBTENIDA POR DIFERENTES METODOS

Ulm, Alemania

El procedimiento por el cual se toman muestras de secreción nasal influye considerablemente en la concentración de marcadores biológicos

European Respiratory Journal 21: 600-605 2003

Autores:

Riechelmann H, Deutschle T, Friemel E y colaboradores

Institución/es participante/s en la investigación:

Departments of Otorhinolaryngology and Clinical Chemistry, University of Ulm, Medical School, Ulm, Alemania

Título original:

[Biological Markers in Nasal Secretions]

Título en castellano:

Marcadores Biológicos en Secreción Nasal

Introducción

En la actualidad, las técnicas disponibles para tomar muestras de secreción nasal espontánea incluyen procedimientos de dilución y de absorción. La recolección de secreción espontánea es posible en pacientes con hipersecreción nasal en caso de enfermedad. En cambio, en los sujetos normales, la cantidad de líquido nasal que se elimina en forma espontánea es a menudo insuficiente para estudios de este tipo. En los procedimientos de dilución se instila un fluido en la nariz que luego se recupera. El más común es el lavado nasal.

Debido a que estos métodos se asocian con dilución sustancial e impredecible de la secreción natural, la concentración de marcadores biológicos es muy variable y, en general, se encuentra por debajo del límite de detección. Un procedimiento alternativo consiste en utilizar dispositivos con capacidad de absorción, colocados en la cavidad nasal. Proporcionan una buena cantidad de secreción sin diluir pero la inflamación que pueden inducir puede ser causa de cambios en la concentración de mediadores. En el estudio actual, los autores analizan estos aspectos en relación con el uso de cuatro procedimientos habitualmente empleados para la obtención de secreción nasal: lavado nasal (LN), un dispositivo de aerosol y (DA), un método de absorción con papel de filtro (AF) y la técnica con un dispositivo de poliuretano (DP). Se evaluó en cada caso la influencia del procedimiento en el nivel de proteínas totales (PT); de ALFA 2 macroglobulina (A2M), un marcador de contaminación con plasma; lactato deshidrogenasa (LDH), un marcador de lesión tisular; lactoferrina (LTF) como marcador de secreción glandular, interleuquina (IL) 1 β ; IL-8; factor de necrosis tumoral ALFA (TNF-ALFA); proteína catiónica de eosinófilos (PCE) y triptasa, estos últimos como marcadores de inflamación de la vía aérea.

Métodos

Se estudiaron 16 sujetos sanos, no fumadores y no alérgicos de 18 a 60 años. Ninguno presentaba enfermedad nasal aguda o crónica y ninguno había sido tratado con fármacos por vía nasal en las 6 semanas anteriores al estudio. Todos los participantes fueron sometidos a rinoscopia anterior y posterior y en todos se realizaron pruebas cutáneas con un panel común de aeroalérgenos.

No se aplicaron descongestivos ni anestésicos tópicos antes de la toma de la muestra. En el caso del LN y del DA se empleó solución salina isotónica. En cualquier caso, la muestra se procesó inmediatamente con la separación de las células y del sobrenadante. Cada procedimiento se realizó por triplicado en un mismo día, con dos días de descanso entre cada uno de los días de estudio.

Resultados

Todos los procedimientos fueron molestos pero tolerables. En 10 individuos no se obtuvo secreción con el AF.

El volumen recolectado mostró una distribución irregular y la cantidad difirió en forma considerable según la técnica.

El contenido de PT mostró una distribución normal logarítmica con $p > 0.7$ para cada

método. El coeficiente de variación (CV) interindividual osciló entre 80% y 90%. La concentración de PT descendió a un 60% aproximadamente 30 minutos después de la primera toma y los valores normales se recuperaron en el tercer estudio, 8 horas después. El CV promedio intraindividual de las PT fue de 43% para LNT, 48% para DA, 34% para AF y 39% para DP.

Se detectó A2M en 8 de las 30 muestras de LN, en una de las 12 DA, en cuatro de las siete AF y en una de las nueve DP. En forma semejante se determinó LDH en 5 de 30 LN, en 0 de 12 DA, en 0 de 7 AF y en una de nueve DP. En todas las muestras se detectó LTF con una distribución logarítmica normal ($p > 0.7$). El CV interindividual fue de 27% para LN, 50% para DA, 43% para AF y 19% para DP mientras que el CV intraindividual osciló entre el 40% y 60%.

La concentración de IL-1 β fue muy variable según el procedimiento. La relación entre concentración y tiempo (C/T) fue similar a la observada en el caso de las PT. El CV intraindividual fue del 54% para LN, 59% con DA, 52% con AF y 44% con DP. En casi todas las muestras se detectó IL-8 con CV interindividual que oscilaron entre el 70% y el 110%. El logaritmo de la expresión de IL-8 se correlacionó con el de la IL-1 β . El nivel de TNF-ALFA habitualmente estuvo por debajo del límite de detección. La concentración de PCE fue irregular con un patrón de expresión similar al de las PT.

Discusión

En términos generales se comprobaron elevados CV interindividual e intraindividual en los diversos marcadores según el procedimiento empleado en la recuperación de la secreción nasal.

Las características pueden modificarse rápidamente en respuesta a varios estímulos e incluso existen fluctuaciones diarias espontáneas.

Los autores recuerdan que la secreción nasal normal tiene un origen múltiple: células *goblet*, glándulas submucosas, transporte transepitelial de iones y agua y trasudación de plasma. En el trabajo se compara el rendimiento de cuatro procedimientos distintos para recuperar secreción nasal en sujetos sanos sometidos a tres pruebas de cada técnica. Si bien se obtuvo una cantidad suficiente de secreción en todos los casos, la concentración de los marcadores estudiados estuvo por debajo del límite de detección en el 35% de las ocasiones. En el estudio, la DP fue superior a las restantes técnicas.

Se sabe que la concentración de algunas proteínas en secreción nasal es más elevada que en plasma. En esta oportunidad, la IL-8 fue entre 10 y 100 veces más elevada en fluido nasal respecto de los valores en suero humano.

La variabilidad interindividual osciló entre un 10% y 120% con una variación ligeramente inferior cuando se emplearon técnicas de absorción. Sin embargo, la correlación observada en las concentraciones de diversos mediadores sugiere que la variabilidad depende, al menos en parte, de diferencias individuales en la expresión de biomarcadores, posiblemente en respuesta a diversos estímulos a los que los participantes estuvieron expuestos durante las pruebas.

La variabilidad interensayo fue del 10% al 20% pero se redujo considerablemente cuando las concentraciones se calcularon en forma logarítmica. La variación en los resultados observados en cada sujeto estuvo en el rango del 40% al 80%, esencialmente por una reducción marcada en el nivel de los marcadores en la segunda prueba, 30 minutos después de la primera (8, 8.30 y 16 horas). Es posible que el tiempo transcurrido no fuese suficiente para la recuperación. Nuevamente, sin embargo, la variabilidad se redujo sustancialmente cuando se aplicaron las transformaciones logarítmicas, con excepción de los niveles de citoquinas, expresados como porcentaje del contenido proteico total.

Finalmente, señalan los autores, la detección de interleuquinas y de otros mediadores inflamatorios en la secreción nasal de personas sanas, no alérgicas y no fumadoras coincide con la evidencia global en relación con la expresión de múltiples mediadores por parte del epitelio de la vía aérea. La IL-1 β y el TNF-ALFA se expresan en baja cantidad en forma constitutiva mientras que la IL-6 y particularmente la IL-8 se producen en concentraciones elevadas. La proteína catiónica de eosinófilos se detecta en poca cantidad aun en personas sin alergia mientras que la triptasa casi no se observa. El patrón de secreción de interleuquinas, concluyen los autores, sugiere que el epitelio nasal es la principal fuente de proteínas en el fluido nasal obtenido por los cuatro procedimientos.

Autoevaluación de Lectura

¿Cuál de las siguientes proteínas se expresa en mayor cantidad en secreción nasal de personas sanas, no alérgicas y no fumadoras?

- A. Triptasa.
- B. Proteína catiónica de eosinófilos.
- C. Factor de necrosis tumoral alfa.
- D. Interleuquina 8.

[Respuesta Correcta](#)

FACTORES QUE INFLUYERON EN LA EPIDEMIOLOGIA DEL ASMA EN LAS ULTIMAS DECADAS

Wellington, Nueva Zelanda

El aumento en la prevalencia de asma y otras entidades alérgicas no fue homogéneo y los autores analizan los diversos factores que pudieron contribuir con las modificaciones ocurridas a lo largo del tiempo

Allergy 57: 663-672 2002

Autores:

Crane J, Wickens K, Beasley R colaboradores

Institución/es participante/s en la investigación:

Wellington Asthma Research Group, The Department of Medicine, School of Medicine, Wellington, Nueva Zelanda

Título original:

[Asthma and allergy: a worldwide problem of meanings and management?]

Título en castellano:

Asma y Alergia: ¿Un Problema Mundial de Significados y Tratamiento?

Introducción

Desde 1873, cuando Charles Blackley comenzara las investigaciones para comprender las causas de la fiebre del heno, los estudios se sucedieron casi sin interrupción. Sin embargo y a pesar de que pasaron más de 120 años, ninguna de las enfermedades alérgicas ha podido ser definida en forma precisa y las causas que las predisponen siguen sin conocerse por completo. La prevalencia ha aumentado notoriamente pero sus mecanismos originarios tampoco fueron establecidos en forma categórica. Blackley reconoció la participación de factores ambientales y constitucionales en el desarrollo de las alergias y describió el asma asociado con la fiebre del heno, reconociendo que esta entidad podía ser particularmente grave y ocasionalmente poner en peligro la vida del enfermo. Asimismo, observó que la prevalencia era mayor en las personas con mayor nivel de educación mientras que los niños expuestos a determinados ambientes parecían tener "protección".

Estudios internacionales de prevalencia

Las comparaciones internacionales sobre la prevalencia del asma sólo se realizaron más recientemente. Burr y colaboradores encontraron que la prevalencia de asma y la caída del *Índice de Pico de Flujo Espiratorio* (PEFR) durante el ejercicio (como parámetro indicador de hiperreactividad de la vía aérea) en niños de 12 años era mayor en Nueva Zelanda que en Gales, mientras que era inferior en el sur de África y en Suecia. El *Estudio Internacional de Asma y Alergias en la Niñez* (ISAAC) fue el primero a gran escala que, mediante un cuestionario simple, evaluó la incidencia de enfermedades alérgicas en la niñez. Abarcó casi 258 000 niños de 6 a 7 años en 91 centros de 38 países y 464 000 pacientes de 13 a 14 años en 155 centros de 56 países. Se registró una variación de más de 15 veces en la prevalencia de síntomas de un lugar a otro. Además, aquellos económicamente más desarrollados tendieron a presentar las cifras más altas. Este gradiente también se observó en Europa: la prevalencia fue inferior en Europa oriental.

Uno de los hallazgos más interesantes del estudio ISSAC fue la casi homogénea y alta

prevalencia de asma en el Reino Unido y otros países de habla inglesa. Así, los valores más altos correspondieron a Nueva Zelanda, Australia y Canadá mientras que los más bajos se registraron en Hong Kong, Singapur e India.

La prevalencia de síntomas en Francia y Alemania fue más baja que en el Reino Unido. Los mismos resultados se observaron en el *European Community Respiratory Health Survey*, en adultos jóvenes.

Tendencias del asma a lo largo del tiempo

En 1958 la prevalencia de asma en Inglaterra y Gales fue del 1.2% en varones y del 0.64% en niñas de menos de 15 años. En 1961, el índice fue de 1.8% para infantes de 5 a 6 años y de 10 a 11 años.

En cambio, en adolescentes de 13 a 15 años en Birmingham, la prevalencia fue de 1.6%. Las cifras correspondieron a las observadas en Noruega y en Suecia en 1954.

Casi en forma coincidente, Broder y colaboradores encontraron que la prevalencia en Michigan era del 14%, en niños de 6 a 9 años, unas 9 veces más alta que en el Reino Unido o Escandinavia. Los números treparon aún más cuando se consideraban como asmáticos los pacientes con antecedentes de bronquitis espasmódica y sibilancias recurrentes en ausencia de infección.

En 1978, Peckham publicó los resultados de una investigación efectuada en una amplia cohorte de niños británicos nacidos en 1958. Hacia los 7 años, el 3% refería historia de asma y el 15% presentaba antecedentes de uno o más ataques de bronquitis espasmódica; en total, el 18% tenía historia de algún tipo de sibilancia. Hacia los 11 años, un 4% adicional había desarrollado asma o bronquitis espasmódica.

En 1969, Williams y McNicol evaluaron niños de 10 años en Melbourne y encontraron una prevalencia de asma del 3.7%, de bronquitis espasmódica del 15.4% y de broncospasmo recurrente del 19.1%. Casi todos los pacientes fueron atópicos y el 80% de los niños asmáticos que presentó sibilancias en ausencia de infección tuvo evidencia de atopía. Sus síntomas respiratorios tendieron a ser más graves.

Los estudios de la década del 60 sobre el ámbito infantil, en conjunto, sugieren que la historia de sibilancias es frecuente, con una prevalencia de casi el 20% en el Reino Unido y Australia; la mayor parte de los episodios en asociación con infecciones del tracto respiratorio. Sólo una pequeña proporción de estos niños experimenta ataques graves o frecuentes y cuanto mayor el número de episodios, mayor la probabilidad de ser atópico. Sin embargo, la primera consecuencia clínica de disociar la aparición de sibilancias con el diagnóstico de asma surgió inicialmente en 1978. De 300 pacientes de 7 años con antecedente de broncospasmo, sólo el 12% contaba con diagnóstico de asma y apenas un tercio había recibido tratamiento con broncodilatadores, a pesar de que los síntomas eran frecuentes.

Las investigaciones realizadas por Speight, Williams y McNicol tuvieron un impacto considerable en la práctica clínica, especialmente en el Reino Unido, Australia y Nueva Zelanda ya que desviaron el tratamiento desde el uso frecuente de antibióticos al empleo más racional de broncodilatadores. Empero estas observaciones pudieron motivar, en parte, la falta de apreciación de las consecuencias de las infecciones respiratorias en niños asmáticos, con y sin atopía.

En 1992 un segundo estudio realizado en Belmont mostró un incremento sin precedentes en la prevalencia de síntomas de asma, asma diagnosticada y tratamiento antiasmático mientras que la frecuencia de atopía no se había modificado sustancialmente.

Otros grupos encontraron modificaciones semejantes. En cambio, las investigaciones en el Reino Unido no mostraron un aumento tan dramático en la incidencia de estas enfermedades.

Tendencias en el tiempo en rinitis alérgica, síndrome de eccema atópico y dermatitis (AEDS) y sensibilización alérgica

Los autores recuerdan que la rinitis y las erupciones cutáneas son patologías muy frecuentes en la niñez. Sin embargo, separar las entidades por etiología puede ser particularmente difícil en esta etapa.

En forma reciente la *European Academy of Allergology and Immunology* revisó la nomenclatura y redefinió síndromes frecuentes. Así, la alergia se define en presencia de IgE específica frente a alérgenos mientras que se recomienda la denominación de AEDS para la dermatitis atópica en presencia o ausencia de IgE específica.

A pesar de los problemas relativos a las definiciones, la mayor parte de los estudios comparativos mostró una tendencia en aumento en la prevalencia de ambas patologías, a

lo largo del tiempo. Sin embargo, los cambios no fueron tan importantes como en el caso de asma. A diferencia de esta última enfermedad, los cuestionarios aptos para estudios epidemiológicos en rinitis y dermatitis sólo se estandarizaron y validaron en forma reciente.

La dificultad para establecer la prevalencia de fiebre del heno ya fue evidente en las primeras investigaciones. Asimismo, distinguir rinitis estacional, perenne y patología secundaria a resfríos en niños es complejo. Por ello se han registrado grandes variaciones en la estimación de la prevalencia entre estudios en la misma ciudad. Sin embargo y aún teniendo en cuenta estos aspectos metodológicos, la prevalencia de rinitis alérgica no parece haber aumentado en forma considerable, tal como ocurriera con el asma.

Los estudios en el Reino Unido revelaron una frecuencia de rinitis alérgica similar entre 1981 y 1992. Seguramente, los cuestionarios estandarizados que se han desarrollado en los últimos años permitirán tener una estimación más real. Además serán útiles para establecer con certeza la relación entre rinitis y asma en diferentes edades y su asociación con sensibilización atópica.

En relación con el AEDS, los índices recientes de prevalencia son más coincidentes. En 1985 se publicó una frecuencia de eccema en Auckland del 27%. En el ISAAC se encontró una cifra del 22%. Si bien la investigación en conjunto también avala un incremento en la frecuencia de rinitis y eccema, el incremento no fue explosivo como en el caso de asma, entre 1980 y 1990.

Nakagomi y colegas registraron una tendencia en aumento en la concentración de IgE específica hacia una variedad de alérgenos, en niños de 13 a 14 años, en el norte de Japón. Asimismo, la reactividad cutánea se incrementó en los últimos 8 años.

Tal vez una de las observaciones más interesantes es la falta de aumento notorio en la prevalencia de atopía en Nueva Gales del Sur, región en la cual la prevalencia de asma aumentó dos o tres veces, comentan los expertos.

En otras palabras, en infantes nacidos en 1980 y estudiados en 1990 parece haber existido un incremento muy importante en la frecuencia de síntomas de asma, de diagnóstico de asma y de tratamiento antiasmático sin que el cambio se vinculara con un aumento paralelo en la prevalencia de hiperreactividad bronquial o de sensibilización atópica.

Factores asociados con el incremento del asma

El aumento gradual en la prevalencia de las enfermedades atópicas se relacionó con la declinación en la frecuencia de enfermedades infecciosas. En términos generales, parecería ser que la atopía fue el precio que ciertas comunidades tuvieron que pagar para permanecer libres de enfermedades atribuibles a parásitos, virus y bacterias. Paradójicamente, las poblaciones expuestas a mayor infección e infestación parasitaria mostraron un incremento sustancial en el nivel de IgE total pero no de IgE específica para alérgenos. Estudios posteriores también avalaron esta teoría y sugirieron que la relación inversa entre la incidencia de patología alérgica y el número de hermanos tenía que ver con mayor infección al estar en contacto con más niños. Las observaciones epidemiológicas se explicaron a partir de la identificación de distintas subpoblaciones de linfocitos colaboradores (Th) que participan específicamente en diversas situaciones (Th1 en infecciones y Th2 en alergia): teoría de la higiene.

Sin embargo, esta teoría no permite explicar todos los hechos.

Entre 1970 y 1980 se produjo un aumento significativo en el uso de broncodilatadores y, en particular, se recomendaba su uso diario. Hacia fines de la década del setenta y en la década del ochenta se registró en Nueva Zelanda un aumento casi epidémico de muertes por asma. Los estudios en ese entonces mostraron una clara asociación entre el uso de fenoterol y el riesgo de evolución fatal en asma. Observaciones similares en otras investigaciones motivaron la suspensión de la venta del fármaco lo cual se asoció con una declinación en la mortalidad por asma.

Aunque el salbutamol no pareció relacionarse con mayor frecuencia de exacerbaciones, la duración y la gravedad de las crisis se correlacionaron con el uso de salbutamol en forma continua *versus* salbutamol a demanda.

Existe evidencia de que los agonistas de acción corta tienen efectos proinflamatorios al activar eosinófilos en la vía aérea.

El uso regular de salbutamol puede incrementar considerablemente la hiperreactividad bronquial. No obstante, tres estudios no pudieron confirmar los efectos adversos

atribuibles al uso regular de salbutamol.

Es probable que la tendencia a usar broncodilatadores en forma regular en niños con sibilancias, entre 1970 y 1980, se asociara con prolongación de las exacerbaciones y con crisis más frecuentes y más graves. Además, el uso de beta agonistas en forma constante fue aceptado en forma más entusiasta por ciertos países, como el Reino Unido y otros de habla inglesa, lo cual podría explicar las diferencias epidemiológicas comentadas previamente. Sin duda todas estas consideraciones deben tenerse en cuenta en el momento de interpretar estudios pasados y futuros

Autoevaluación de Lectura

¿Cuál de las siguientes enfermedades alérgicas aumentó la prevalencia de manera más notoria en las últimas décadas, en niños?

- A. Asma.
- B. Rinitis alérgica.
- C. Eccema atópico.
- D. Todas por igual.

[Respuesta Correcta](#)

CARACTERISTICAS CLINICAS DE DISTINTOS TIPOS DE ALERGIA ALIMENTARIA

Nueva York, EE.UU.

La alergia a alimentos agrupa una serie de reacciones que son consecuencia de respuestas inmunes alteradas a antígenos de la dieta. El espectro clínico es muy amplio y el diagnóstico suele ofrecer dificultades considerables.

The Lancet 360: 701-710, Ago 2002

Autor:
Sicherer SH

Institución/es participante/s en la investigación:
The Elliot and Roslyn Jaffe Food Allergy Institute, Division of Allergy and Immunology, Department of Pediatrics, Mount Sinai School of Medicine, Nueva York, EE.UU.

Título original:
[Food Allergy]
Título en castellano:
Alergia Alimentaria

Introducción

La alergia alimentaria (AA) se define como una reacción inmunológica adversa (de hipersensibilidad) hacia los alimentos.

La alergia al trigo es una de las situaciones que mejor pone de relieve la diversidad de expresión clínica de la AA. De hecho, un individuo con alergia al trigo puede desarrollar dermatitis atópica, urticaria aislada, anafilaxia (en ocasiones sólo inducida por el ejercicio), asma de los panaderos o enfermedad celíaca.

En forma genérica, la AA puede clasificarse según esté o no mediada por IgE específica. En las patologías de inicio brusco, a menudo suele estar involucrado este anticuerpo. La IgE, al ponerse en contacto con el alérgeno en cuestión, desencadena la liberación de múltiples mediadores de inflamación, responsables de los síntomas.

Otro grupo está representado por los trastornos subagudos o crónicos habitualmente mediados por linfocitos T. Un tercer grupo de alteración crónica se asocia en forma variable con IgE.

La AA dependiente de IgE puede comprometer diversos órganos, como piel (urticaria y angioedema), tracto respiratorio (rinitis, asma), aparato digestivo (dolor, vómitos, diarrea) y sistema cardiovascular (shock anafiláctico). Los trastornos subagudos y crónicos comprometen, típicamente, el tracto gastrointestinal y la piel y tienden a ser más frecuentes en los niños. En algunos pacientes, las gastroenteropatías eosinofílicas responden a la ingesta de alimentos y otras múltiples alteraciones pueden ser consecuencia de intolerancia a la leche de vaca. La forma más grave de AA en los niños es el síndrome de enterocolitis inducido por proteínas de alimentos, un complejo sintomático de vómitos y diarrea y de riesgo importante de desarrollo de sepsis y shock.

Epidemiología

La patología atópica en general y la AA en particular son cada vez más frecuentes en el mundo entero. El *European Community Respiratory Health Survey* mostró que el 12% de los participantes refería algún tipo de AA o de intolerancia. Las frutas secas y frescas y el maní fueron los alimentos más comúnmente involucrados. En forma similar, una investigación poblacional en Francia reveló una prevalencia de AA del 3.5% en niños; el huevo y la leche fueron los alimentos más comunes y la dermatitis atópica fue la manifestación clínica predominante. En cambio, en adultos, los alimentos más frecuentes fueron el pescado, frutas y verduras. La urticaria y el angioedema fueron la expresión clínica más común.

El diagnóstico es complejo y la prueba de provocación oral es la herramienta estándar para la detección de una AA. Esta prueba mostró que un porcentaje desproporcionadamente alto de sujetos cree (erróneamente) ser alérgico a un determinado alimento. Así, mediante la provocación, la alergia a la leche de vaca tiene una prevalencia del 1.9% al 3.2% y la alergia al huevo se observa en alrededor del 2.6% de los niños hacia los 5 años de vida. En los Estados Unidos y el Reino Unido, la alergia al maní oscila entre un 0.5% y un 0.6%.

El autor recuerda que la AA suele ser el primer paso en la denominada marcha atópica, con evolución posterior a alergias respiratorias. Los genes ligados con inflamación alérgica y relacionados con respuestas colaboradoras (Th2) pueden ser, en parte, responsables de AA al igual que ciertos alelos del sistema mayor de histocompatibilidad.

Fisiopatología

La hipersensibilidad a alimentos es la expresión de una respuesta inmune alterada frente a proteínas de la dieta. El mecanismo mediante el cual el sistema inmune asociado con el aparato digestivo no responde a dichos alérgenos se conoce como tolerancia oral e incluye anergia de células T, deleción de linfocitos T reactivos y generación de linfocitos supresores. En forma concomitante, el desarrollo de inmunidad activa, como la producción de IgA, es necesario para evitar la infección. La función normal depende esencialmente del diferente procesamiento de antígenos solubles y particulados, más frecuentemente patogénicos. Las células M en el epitelio asociado con los folículos linfáticos sobre las placas de Peyer se consideran esenciales en el procesamiento de antígenos particulados. En cambio, el procesamiento de los antígenos solubles culmina habitualmente en tolerancia oral.

El factor transformante de crecimiento beta (TGF- β) es una citoquina crucial a nivel del tracto gastrointestinal, ya que promueve linfocitos supresores, induce la producción de IgA y mantiene la función epitelial de barrera. El patrón Th2 es predominante en las primeras etapas de la vida; su persistencia suele ser causa de AA, por mecanismos dependientes de IgE. No obstante, la sensibilización frente a alimentos (desarrollo de IgE específica) en ausencia de manifestaciones clínicas parece ser la situación más común. El alcohol, la ingesta de aspirina y el ejercicio son otros factores importantes que pueden contribuir con la expresión clínica de la AA, por ejemplo en la anafilaxia inducida por alimentos.

El síndrome de enterocolitis inducido por proteínas de alimentos es consecuencia, en parte, de la síntesis de factor alfa de necrosis tumoral por las células T específicas para la leche de vaca.

Los alérgenos de alimentos generalmente son glicoproteínas hidrosolubles con un peso molecular que oscila entre los 10 y los 60 kD y son estables a pH bajo. La cocción puede

reducir la capacidad alergénica de un alimento o puede aumentarla mediante la inducción de modificaciones covalentes que originan nuevos antígenos o que los hacen más estables. En el maní, por ejemplo, el proceso de tostado se asocia con la producción de productos finales con mayor resistencia a la digestión y con mayor capacidad alergénica que el producto original. Tal vez este fenómeno explique la relativa baja frecuencia de alergia al maní en China, donde se consumen grandes cantidades de maní sin tostar. Existen varios panalergenos que surgen de la conservación de proteínas a través de las especies. Un ejemplo claro son las profilinas presentes en el polen de abedul, la nuez y la manzana.

En este caso y en otros similares, la IgE frente al alérgeno de un alimento puede reaccionar en forma cruzada con el de otro, aunque el fenómeno sólo ocasionalmente tiene expresión clínica.

Diagnóstico

La historia clínica detallada es esencial. El primer paso consiste en tratar de identificar el mecanismo presuntamente involucrado (mediado por IgE o no) y, en segundo lugar, detectar los posibles alimentos en cuestión. En las reacciones clínicamente agudas es más frecuente que participe un alimento que no se consume en forma habitual. En cambio, en trastornos crónicos, el diagnóstico suele ser más complicado aun y sólo se verifica la participación de alimentos particulares en un 30% de los casos. Las planillas diarias dietéticas y sintomáticas pueden ser de ayuda pero rara vez hacen diagnóstico. Aunque en algunas circunstancias puede ser necesaria la endoscopia digestiva, el diagnóstico definitivo depende de la confirmación de la presencia de IgE específica -o de su ausencia-, de los resultados en las pruebas de eliminación y de la respuesta a la prueba oral con alimentos.

La IgE específica frente a alimentos puede detectarse *in vivo* con pruebas cutáneas (*prick test*) o *in vitro* (RAST). En las primeras pueden emplearse extractos frescos de alimentos, especialmente en la valoración de una presunta sensibilización frente a vegetales y frutas, ya que éstos son más proclives a la degradación. Las intradermoreacciones con extractos de alimentos no deben efectuarse porque se asocian con un elevado nivel de falsos positivos y porque pueden desencadenar reacciones sistémicas.

Sin embargo, tanto las pruebas cutáneas como el RAST detectan sensibilización al alérgeno (IgE específica para el alimento) pero no necesariamente son diagnóstico de AA clínica. El empleo de un panel estándar de alérgenos no suele ser útil porque puede revelar muchas reacciones falsas positivas. Sin embargo, los resultados negativos permiten excluir, con bastante certeza, reacción por IgE. Ni la magnitud de la reacción cutánea ni el nivel de la IgE por RAST son de utilidad en la predicción del tipo o de la gravedad de la reacción. Los resultados no han sido categóricos y, en general, la evidencia apunta a que los hallazgos de las pruebas cutáneas y del RAST son de ayuda para excluir ciertos alimentos y en el rastreo diagnóstico inicial.

La desaparición de los síntomas durante la dieta de eliminación orienta fuertemente hacia una relación causa efecto. Sin embargo, suele ser de difícil implementación en niños alimentados a pecho, en infantes de más edad y en adultos. El tipo de dieta que se decida adoptar depende de los síntomas. Habitualmente se considera que 1 a 6 semanas es el tiempo necesario para obtener resultados confiables. La participación coordinada entre el alergista y el especialista en nutrición es crucial.

Como se mencionó, las pruebas de provocación controlada, a doble ciego y con placebo representan el paso final para establecer el diagnóstico definitivo. No deberían realizarse en un ambiente que no disponga de las medidas necesarias para manejar reacciones graves. Sin embargo, el riesgo asociado con ellas debe balancearse con las dificultades que significa mantener una dieta de eliminación de por vida. Una reacción anafiláctica reciente relacionada claramente con la ingesta de un alimento es un ejemplo de contraindicación de las pruebas de provocación oral.

Tratamiento

Los antihistamínicos suelen ser de ayuda para manejar el prurito y la erupción cutánea. Las reacciones más graves requieren de un abordaje más complejo. La epinefrina por vía intramuscular o subcutánea, en dosis de 0.01 mg/kg de una solución 1:1 000 es la droga

esencial en el tratamiento de las manifestaciones sistémicas. Aun en pacientes con una buena respuesta inicial, la observación prolongada es esencial por la posibilidad de recidiva. La identificación incorrecta o incompleta de los integrantes de los alimentos comerciales complica enormemente el beneficio de una buena dieta de eliminación. La contaminación cruzada es un factor de riesgo de ingesta inadvertida de ciertos alimentos "prohibidos".

Historia natural

Afortunadamente la mayoría de las AA en niños desaparece durante los primeros 3 a 5 años de vida. En cambio, la AA en adultos suele persistir indefinidamente. A su vez, la sensibilización al maní, a la fruta seca y al pescado rara vez se pierde. Los mecanismos que participan en el desarrollo de tolerancia se desconocen pero es probable que la maduración del intestino -con menor absorción de antígenos- y del sistema inmune esté involucrada.

Prevención. Direcciones futuras

La alimentación a pecho y la incorporación tardía de alimentos sólidos parecen asociarse con menor prevalencia de enfermedades atópicas. Sin embargo, la estrategia sólo parece retardar la sensibilización, pero no anularla.

Los alérgenos de alimentos que ingiere la madre pueden pasar al niño por la leche y originar reacciones en los infantes pero, por el momento, no hay recomendaciones precisas de restricción alimentaria en la madre con la finalidad de evitar el desarrollo de AA en el niño.

Sin duda, el desarrollo de procedimientos diagnósticos más seguros es esencial. Desde el punto de vista terapéutico, en los últimos años surgieron algunas posibilidades que parecen promisorias. El uso de anticuerpos monoclonales antiIgE, la inmunoterapia con proteínas manipuladas por ingeniería genética y el uso de epitopes T son algunas de las opciones que se están investigando en la actualidad. La combinación de mejores pruebas diagnósticas (más sensibles y más específicas), una mejor identificación de las posibles formas de prevención y nuevas estrategias terapéuticas seguramente serán de gran valor, ya que mejorarán la calidad de vida de los pacientes y la de sus familiares, añade finalmente el experto.

Autoevaluación de Lectura

¿Cuál de los siguientes alimentos, causa de alergia alimentaria, se asocia habitualmente con desaparición de la clínica a lo largo del tiempo?

- A. Maní.*
- B. Pescado.*
- C. Fruta seca.*
- D. Leche.*

[Respuesta Correcta](#)

CARACTERÍSTICAS DEL ANGIOEDEMA HEREDITARIO EN LA INFANCIA

Budapest, Hungría

El angioedema hereditario es una patología infrecuente pero potencialmente fatal. El diagnóstico preciso y precoz es esencial para indicar el tratamiento apropiado.

Pediatric Allergy and Immunology 13: 153-161, 2002

Autores:

Farkas H, Harmat G, Füst G y colaboradores

Institución/es participante/s en la investigación:

Semmelweis University, Kútvölgyi Directory, ENT Allergology and Angioedema Outpatient Clinic, Budapest, Hungría

Título original:

[Clinical Management of Hereditary Angio-Oedema in Children]

Título en castellano:

Manejo Clínico del Angioedema Hereditario en Niños

Introducción

El angioedema hereditario (AEH) es consecuencia de la deficiencia del inhibidor de esterasa C1-INH, una proteína que participa en la regulación de la vía clásica de activación del complemento.

Aunque no se conoce con precisión la prevalencia de la entidad en la población europea, se ha estimado una frecuencia de 1 en 10 000 a 1 en 50 000. El gen del C1-INH se localiza en el cromosoma 11 y el trastorno se hereda en forma autosómica dominante.

La deficiencia hereditaria del C1-INH se asocia con AEH de dos tipos. El AEH tipo 1 se caracteriza por baja actividad antigénica y bajos niveles séricos de la proteasa. En el AEH tipo 2, en cambio, hay niveles séricos normales de una proteína funcionalmente anómala.

Los autores recuerdan que el C1-INH regula la actividad de cuatro sistemas interrelacionados: el sistema de la coagulación, el fibrinolítico, de quininas y del complemento. La falta de actividad del C1-INH se acompaña de activación anormal del complemento por vía clásica con reducción de los niveles circulantes de C2 y de C4. Los fragmentos de C2 que se originan durante la activación generan sustancias vasoactivas similar quininas (C2-quininas). Además, el daño tisular interviene en la transformación de precalicreína en calicreína y en la formación de bradiquinina a partir del quininógeno de alto peso molecular.

Estos mediadores aumentan la permeabilidad capilar y parecen cruciales en el inicio de los ataques de angioedema en estos pacientes. El angioedema puede aparecer en tejidos subcutáneos (extremidades, genitales, cara o tronco) o involucrar membrana mucosa de vía aérea alta y tracto gastrointestinal. El edema de la submucosa laríngea o de la faringe puede ser causa de obstrucción respiratoria mientras que el compromiso gastrointestinal puede motivar el diagnóstico erróneo de abdomen agudo.

Las recomendaciones actuales, en relación con el tratamiento, establecen tres estrategias. Durante el episodio agudo (emergencia médica), la administración de concentrado de C1-INH es el tratamiento de elección. La profilaxis a corto plazo y a largo plazo se realiza con andrógenos atenuados o con agentes antifibrinolíticos. A pesar de que la literatura es amplia en relación con AEH en la población adulta, sólo existen algunos trabajos en relación con la patología en niños. En la revisión, los autores comentan los hallazgos más importantes de una serie pediátrica asistida en su institución.

Pacientes y métodos

Entre 1987 y 2000 se registraron 90 pacientes en la base de datos del Centro de Angioedema de Hungría. La revisión actual se basa en la información de 26 niños pertenecientes a 19 familias. La relación hombre:mujer fue de 11:15 y la edad en el momento del diagnóstico osciló entre los 2.5 y los 15 años.

La medición de la actividad del complemento se realizó con eritrocitos de carnero sensibilizados con anticuerpos, mientras que la concentración de C4 y de C1-INH se

conoció por inmunodifusión radial. La actividad del C1-INH se valoró por un método cinético con un equipo comercial.

En todos los casos se efectuó un estudio genealógico. Se indicó profilaxis a largo plazo en los pacientes con uno o más episodios por mes o con antecedentes de un episodio grave que comprometiera la vida. Se efectuó, además, profilaxis a corto plazo antes de cirugías o de procedimientos diagnósticos en cabeza o cuello. En todos los enfermos con compromiso abdominal se realizó ecografía.

Resultados

Las manifestaciones iniciales de la enfermedad ocurrieron entre los 2.5 y los 12 años con una media de 5.9 años. Seis pacientes estaban asintomáticos en el momento del diagnóstico, establecido a partir del antecedente familiar. En 24 enfermos de 19 familias se comprobó la ocurrencia familiar, mientras que en los dos pacientes restantes no hubo antecedentes, por lo que el angioedema se atribuyó a una nueva mutación genómica. En el 76% de los enfermos el angioedema comprometió tejidos submucosos mientras que en el 53% se registró afección gastrointestinal. En 26% de los niños hubo edema laríngeo. El edema subcutáneo de extremidades y genitales habitualmente persistió durante 2 a 3 días y luego remitió espontáneamente. En forma característica, el edema no se acompañó de prurito pero en 8 niños apareció una erupción generalizada no pruriginosa (*eritema marginatum*) antes de los ataques de AEH y durante su transcurso.

Invariablemente se comprobó el antecedente de trauma mecánico como desencadenante de los episodios agudos. Sin embargo, las infecciones del tracto respiratorio superior también representaron un factor común desencadenante de crisis aguda. Un total de 21 pacientes tenía AEH tipo 1 mientras que los 5 restantes presentaban AEH tipo 2.

Todos los infantes con ataque agudo fueron internados. El tratamiento consistió en la administración parenteral de 500 U de concentrado de C1-INH en forma exclusiva, lo cual se asoció con mejoría de los síntomas en el transcurso de los 30 a 60 minutos.

Sin embargo, la desaparición completa del edema ocurrió entre las 24 y 48 horas posteriores. En dos enfermos fue necesaria una dosis adicional de 500 U de concentrado de C1-INH.

Hubo ascitis en todos los enfermos mientras que ecográficamente se comprobó edema de la pared intestinal en el 80% de los pacientes. Los hallazgos abdominales desaparecieron por completo con el tratamiento con C1-INH.

En once niños se comenzó el tratamiento profiláctico con agentes antifibrinolíticos debido a la frecuencia mensual o semanal de los ataques o por crisis graves. En tres niñas se logró la remisión completa en relación con el tratamiento con 1 a 2 g de ácido tranexámico por día. No obstante, en los restantes 8 pacientes los antifibrinolíticos fueron ineficaces. La mejoría se obtuvo, en estos casos, con el pasaje a danazol, en dosis de 100 a 200 mg diarios. El intervalo de la dosis del andrógeno pudo alargarse en forma progresiva luego de 6 meses de remisión clínica.

La profilaxis a largo plazo no se acompañó de efectos adversos.

La edad ósea, el crecimiento esquelético y el peso se desarrollaron normalmente y no difirieron en forma significativa de los valores promedio para la población pediátrica húngara.

Asimismo, el desarrollo sexual fue normal. Ningún enfermo desarrolló hirsutismo y la eficacia del tratamiento con danazol quedó confirmada por el incremento en la concentración sérica de C1-INH y de C4.

En dos pacientes fue necesaria la profilaxis a corto plazo por procedimientos dentales. En ambos casos, una dosis de danazol de 300 mg diarios, desde 4 días antes y hasta 4 días después del procedimiento evitó eficazmente el desarrollo de ataques de AEH.

Discusión

Los autores recuerdan que el AEH es una patología infrecuente pero potencialmente fatal. En casos sin diagnóstico, el índice de mortalidad por episodios agudos puede llegar al 25% o 30%, lo que demuestra la importancia de la detección precoz de la patología.

En el 80% de los enfermos, el diagnóstico se facilita por el antecedente familiar. En el 20% esto no ocurre, ya que el AEH se atribuye a una nueva mutación genómica. Según la literatura, el 85% tiene AEH tipo 1 y el 15%, AEH tipo 2.

En general, las manifestaciones clínicas aparecen antes de los 6 años pero no se han registrado casos en recién nacidos y sólo se ha publicado un paciente con diagnóstico a los 19 meses de vida.

En la experiencia de los autores, la adolescencia se acompaña habitualmente de cambios importantes en la actividad de la enfermedad, particularmente en las niñas. Ello obliga a un seguimiento más cercano durante este período. Asimismo recuerdan que los anticonceptivos pueden desencadenar crisis agudas, por lo que no están indicados en estas enfermas.

La incidencia y la gravedad de las manifestaciones clínicas varía ampliamente de un sujeto a otro. Menos del 5% de los pacientes con AEH es asintomático y el 25% sólo tiene síntomas muy esporádicamente. En cambio, las manifestaciones clínicas son comunes en el 70% y graves en el 30% de los enfermos.

En niños, al igual que en adultos, el edema de las extremidades es una manifestación habitual y los ataques abdominales son más frecuentes que el edema de laringe. Los fármacos tradicionalmente usados en otras formas de angioedema -antihistamínicos, corticoides, epinefrina- son ineficaces, lo que pone de manifiesto una vez más la importancia del diagnóstico preciso.

La presencia de fluido libre en el peritoneo y el edema de la pared intestinal son hallazgos ecográficos de mucho valor en la distinción de otras patologías que comúnmente generan ascitis.

El tratamiento específico en las crisis agudas es la infusión de concentrado de C1-INH. El plasma fresco congelado -que también contiene C1-INH- puede asociarse con aloinmunización y con mayor riesgo de transmisión de enfermedades. Lamentablemente el costo elevado del concentrado de C1-INH y su corta vida media no hacen posible el tratamiento continuo.

En pacientes pediátricos, los agentes antifibrinolíticos son de elección en la profilaxis a largo plazo, ya que su perfil de seguridad es más favorable que el de los andrógenos. Los efectos adversos asociados con los antifibrinolíticos incluyen debilidad muscular, mialgias, elevación de la actividad de la creatinquinasa, trombosis vascular, hipotensión vascular y mionecrosis. En la experiencia de los autores, el ácido tranexámico se toleró mejor que el ácido épsilon-aminocaproico que habitualmente se asocia con molestias gastrointestinales. Sin embargo, cuando estas alternativas no son eficaces están indicados los andrógenos atenuados. El danazol (17-----etiltestosterona) se asocia con alivio sintomático e incremento de la concentración de C4 y de C1-INH. Los efectos adversos potenciales incluyen aumento de peso, mialgia, cefalea, cambios en la libido, elevación de las transaminasas, microhematuria, irregularidades menstruales e hirsutismo. En la serie presentada, esta terapia no se acompañó de alteraciones en el desarrollo somático y mental, pero el control clínico y bioquímico seriado es de rigor.

En la prevención de episodios agudos asociados con procedimientos odontológicos o quirúrgicos de cabeza y cuello, los antifibrinolíticos o el danazol son útiles si se los emplea en dosis más altas que las convencionales. No obstante, la profilaxis con concentrado de C1-INH es de elección en pacientes con historia de episodios agudos graves.

Es importante que el paciente lleve consigo una cartilla con el diagnóstico y con la forma adecuada de tratamiento en caso de ataque agudo, ya que la patología no es familiar para la mayoría de los profesionales.

Autoevaluación de Lectura

¿Cuál es el tratamiento de elección durante el ataque agudo en pacientes con angioedema hereditario?

A. Epinefrina.

B. Hidrocortisona.

C. Concentrado de C1-INH.

D. Antihistamínicos de primera generación.

[Respuesta Correcta](#)

● RELACION ENTRE VIRUS Y RINITIS

Pittsburgh, Pennsylvania

Aunque la evidencia en conjunto indica que la infección de la vía aérea reviste características particulares en sujetos con alergia respiratoria, los resultados no son concluyentes y aún es necesaria una mayor investigación.

Allergy and Asthma Proceedings 23: 99-102, 2002

Autor:

Fireman P

Institución/es participante/s en la investigación:

University of Pittsburgh, School of Medicine, Pittsburgh, Pennsylvania

Título original:

[Virus -Provoked Rhinitis in Patients Who Have Allergies]

Título en castellano:

Rinitis Provocada por Virus en Pacientes con Alergia

Introducción

Las infecciones virales del tracto respiratorio son las enfermedades más comunes en el hombre. Habitualmente cuando se limitan a la vía aérea alta se denominan "resfrío común". Los rinovirus (RV), el virus respiratorio sincicial (VRS), el virus influenza, parainfluenza, coronavirus y menos frecuentemente el adenovirus son los agentes más comunes. Originan rinitis viral no complicada pero también son causa o exacerban otras patologías del aparato respiratorio, como asma, sinusitis y otitis. Existe gran variabilidad individual en la sintomatología del resfrío común así como en el desarrollo de complicaciones. En dicha variabilidad intervienen mecanismos virales y del huésped. La patogenia, fisiopatología y complicaciones de la rinitis viral han sido estudiadas de manera epidemiológica y experimental. La diferencia principal entre los estudios experimentales y los de infección natural radica en que, en los primeros, se pueden controlar diversas variables de confusión, como la salud previa del paciente, la respuesta inmune anterior al agente, otros factores ambientales -alergenos, dosis del virus- y la producción de citoquinas y de mediadores de inflamación. Sin embargo a pesar de protocolos relativamente estandarizados en la inducción de infección por vía experimental también se encontró variabilidad considerable en relación con la gravedad de los síntomas respiratorios y sus complicaciones.

Los estudios epidemiológicos prospectivos sugirieron una asociación entre, por un lado, la expresión de alergia documentada por los niveles séricos altos de IgE y las pruebas cutáneas positivas frente a alergenios, y por el otro, el desarrollo de asma en niños con infección viral, sibilancias y rinitis. Además, los estudios clínicos de observación revelaron que los enfermos con rinitis alérgica tienen síntomas más intensos durante las infecciones virales del tracto respiratorio alto. En el artículo, el autor revisa los ensayos que evaluaron los efectos de la infección experimental en voluntarios normales con y sin rinitis alérgica.

Infección viral experimental y vía aérea superior

Doyle y colaboradores indujeron infección nasal por RV39 en sujetos con y sin síntomas de rinitis alérgica estacional, confirmada por pruebas cutáneas positivas. Los 38 participantes fueron infectados con éxito (a juzgar por la eliminación viral y por el aumento del título de anticuerpos). Con excepción de 6 individuos, los restantes desarrollaron síntomas típicos, con mayor expresión entre el tercer y el cuarto día posteriores a la infección. Los pacientes con rinitis alérgica tuvieron inicio más precoz de las manifestaciones clínicas pero la magnitud, frecuencia y duración global de los síntomas no difirieron.

Asimismo, los hallazgos de la rinomanometría y la función ciliar -determinada por la prueba de la sacarina- fueron similares en pacientes con y sin alergia. Aunque el inicio de la obstrucción de la trompa de Eustaquio fue más precoz en enfermos alérgicos, la frecuencia y duración de la obstrucción fueron similares a las de sujetos no alérgicos. Serológicamente, los pacientes con rinitis alérgica e infectados por el RV39 tuvieron una elevación significativa del nivel sérico de IgE total y mayor liberación de histamina *in vitro* luego de la inoculación de antiIgE. Además, las células mononucleares periféricas de los individuos alérgicos tuvieron un menor índice basal de proliferación en respuesta al RV39 aunque la respuesta, en ambos grupos, fue intensa luego de 3 semanas de infección.

Seis a 8 semanas antes y 8 a 13 días después de la infección se efectuó provocación nasal con histamina. La provocación preinfección se asoció con mayor producción de síntomas en pacientes con alergia aunque los resultados de la rinomanometría fueron semejantes en alérgicos y no alérgicos.

La infección por RV39 ocasionó un aumento marcado de los síntomas posdesafío en alérgicos y no alérgicos. Sin embargo, la infección no originó cambios en la función del pulmón -determinada por espirometría y prueba a metacolina- en ningún enfermo.

Barodin y colaboradores indujeron infección por RV16. Los 22 participantes incluían 11 sujetos no atópicos, 5 atópicos y otros 6 con atopía y asma. La infección fue exitosa en todos los casos y 17 de los 22 individuos desarrollaron síntomas. En presencia de anticuerpos neutralizantes antiRV16, los pacientes sin alergia desarrollaron síntomas leves en comparación con los enfermos alérgicos que presentaron manifestaciones intensas.

Paralelamente, en los sujetos con alergia se detectó una elevación significativa en la concentración de albúmina en lavado nasal, en el contexto de la infección viral.

En cambio, en ausencia de anticuerpos neutralizantes, tanto los pacientes alérgicos como los no alérgicos desarrollaron síntomas característicos.

Los estudios comentados se realizaron fuera de la estación de polinización y los participantes estaban asintomáticos antes de la infección experimental. Avilla y colaboradores propusieron que la inducción de una reacción inflamatoria alérgica antes de la inoculación del virus seguramente amplificaría la respuesta local a la infección, en sujetos alérgicos. Para comprobar esta teoría, evaluaron la respuesta posterior a la infección en 10 pacientes alérgicos previamente sometidos a desafío nasal con el alérgeno responsable y 10 enfermos alérgicos sometidos a provocación nasal con placebo.

El índice de infección fue similar en ambos grupos (90%). Los síntomas fueron semejantes pero el período de incubación fue más largo y la duración de los síntomas fue más corta en los pacientes sometidos a la prueba con el alérgeno. No se registraron modificaciones en la funcionalidad pulmonar en ningún enfermo. Inesperadamente, el estudio mostró que la "preparación" de la mucosa nasal -mediante la inducción de una reacción inflamatoria específica- antes de la infección experimental con el RV16 no se asoció con desarrollo de síntomas más graves. Más aún, el inicio de las manifestaciones se demoró y la duración de los síntomas se acortó. Los hallazgos corroboran la idea de que la respuesta del huésped -y no el virus *per se*- es esencial en la sintomatología.

Resumen

Las infecciones respiratorias virales tienen un gran impacto sobre la función de la vía aérea alta y baja en pacientes de todas las edades. Las infecciones a menudo son leves pero, en ciertas circunstancias exacerban la enfermedad asmática preexistente. Así, la infección por el VRS aumenta el riesgo de asma durante los primeros 10 años de vida, especialmente en niños con predisposición genética de atopía.

El RV, recuerda el autor, es la principal causa de infección respiratoria en niños de más

edad y en adultos. La evidencia en conjunto confirma una estrecha asociación entre infección y alergia tal como lo indicara la elevación de la IgE total en pacientes alérgicos infectados experimentalmente, aún en ausencia de síntomas nasales. Sin embargo, también se comprobó que la infección artificial por RV16 generó menos síntomas que los esperados teniendo en cuenta que la infección habitualmente es causa de exacerbación asmática. Una vez más se demuestra la importancia de la respuesta del huésped en la patogenia de la enfermedad. De hecho, la replicación viral en el epitelio respiratorio desencadena mecanismos intracelulares de activación que culminan con la secreción local de citoquinas, quemoquinas y moléculas de adhesión que potencialmente reclutan y activan células inflamatorias relacionadas con la expresión clínica de la alergia o el asma. La investigación futura será de gran ayuda en la comprensión de los mecanismos que participan en la interacción entre infección y alergia, señala por último el experto.

Autoevaluación de Lectura

¿Cuál es el efecto de la infección experimental por rinovirus en pacientes con rinitis alérgica?

- A. Los síntomas siempre son más intensos.*
- B. Los síntomas nunca son más intensos.*
- C. La respuesta es sumamente variable de un estudio a otro.*
- D. Depende de la cantidad del inóculo.*

[Respuesta Correcta](#)

INMUNOGLOBULINAS A Y G EN PACIENTES CON ALERGIA A LA LECHE DE VACA O DOLORES ABDOMINALES RECURRENTES

Oulu, Finlandia

Los síntomas abdominales en individuos con alergia a la leche de vaca o con dolores abdominales recurrentes están relacionados con una elevada respuesta inmune.

Pediatric Allergy and Immunology 13: 129-136, 2002

Autores:

Kokkonen J, Tikkanen S, Karttunen T y Savilahti E

Institución/es participante/s en la investigación:

Department of Pediatrics, University Hospital of Oulu, Finlandia

Título original:

[A similar high level of immunoglobulin A and immunoglobulin G class milk antibodies and increment of local lymphoid tissue on the duodenal mucosa in subjects with cow's milk allergy and recurrent abdominal pains]

Título en castellano:

Los Niveles Altos de Inmunoglobulinas A y G frente a la Leche y el Incremento del Tejido Local Linfático de la Mucosa Duodenal son Similares para Individuos con Alergia a la Leche de Vaca o Dolores Abdominales Recurrentes

Introducción

Las lesiones de la mucosa gastrointestinal asociadas con la alergia a la leche de vaca (ALV) varían desde una atrofia de las vellosidades hasta una morfología normal y se esparcen a lo largo del tracto gastrointestinal (TGI). El tiempo, la duración y el grado de exposición al antígeno oral contribuyen con la reacción inmune de la mucosa intestinal. La intensidad y naturaleza de la reacción están dadas por el incremento en la permeabilidad de la mucosa con el consecuente ingreso de material antigénico, y por la respuesta del huésped basada en la tolerancia inmunológica de origen genético.

Además, los autores determinaron en niños en edad escolar con ALV la existencia de hiperplasia linfonodular del TGI. Luego de realizar una biopsia duodenal en niños con ALV se vieron características histológicas totalmente distintas a las encontradas en los que padecen de intolerancia a las proteínas de la leche de vaca. Los autores de la presente revisión sugieren que la ALV demorada más allá de la infancia puede deberse a anticuerpos de tipo IgG contra las proteínas lácteas.

Métodos

Para probar esta última hipótesis, se determinaron los niveles de anticuerpos de tipo IgA e IgG contra todos los componentes de la leche de vaca en 22 niños con diagnóstico de ALV sin tratamiento y en 14 diagnosticados de forma temprana y bajo una dieta de supresión láctea. Los resultados fueron comparados con 44 sujetos de similar edad examinados por dolores abdominales recurrentes y sin signos visibles de ALV, y con 54 niños control seleccionados al azar. Con excepción de los últimos, todos fueron catalogados mediante gastroduodenoscopia; las muestras para biopsia se obtuvieron de distintas regiones del TGI.

La dieta de supresión consistió en 2 semanas sin consumo lácteo seguidas por otras 2 con ingesta de leche de bajo contenido en lactosa. Fueron considerados resultados positivos la presencia de dolores abdominales, diarrea, pérdida de mucosa en heces y exacerbación de dermatitis atópica.

Las determinaciones de anticuerpos se efectuaron mediante ensayo de inmunoenzimología (ELISA). Se midieron anticuerpos IgA e IgG contra todas las fracciones de la leche de vaca, y de manera específica contra b-albúmina bovina, albúmina de suero bovino y caseína. Para la inmunoglobulina E (IgE) se utilizó quimioluminiscencia.

En cuanto a los datos obtenidos, cuando fue necesario, el error estándar se estimó mediante intervalos de confianza del 95%; para establecer la significación de las diferencias entre los subgrupos se empleó la prueba de chi cuadrado.

Resultados

El descubrimiento endoscópico más importante fue la determinación de hiperplasia linfonodular en el 50% de los sujetos con ALV no tratada y en el 36% de los que recibieron la dieta de supresión láctea. También fue hallada en 6 de los 44 integrantes del grupo con dolores abdominales recurrentes.

En comparación con el grupo control, los sujetos con ALV sin tratamiento mostraron un nivel significativamente mayor de anticuerpos tipo IgG contra b-lactoglobulina bovina ($p = 0.032$), albúmina de suero bovino ($p < 0.0001$) y caseína ($p < 0.0001$).

También fueron altos los niveles de IgA contra todos los componentes de la leche ($p = 0.003$) y b-lactoglobulina ($p < 0.0001$).

En general, los niveles de IgA e IgG contra proteínas específicas de la leche fueron inferiores en los sujetos con ALV bajo tratamiento que en los casos no tratados.

Los pacientes examinados por dolores abdominales recurrentes y los niños con ALV mostraron un incremento similar en el nivel de anticuerpos contra todas las fracciones de la leche y frente a proteínas específicas.

Los pacientes con hiperplasia linfonodular, tanto los que presentaban ALV sin tratamiento como los que padecían dolores abdominales recurrentes, tuvieron niveles elevados de IgG e IgA en comparación con los controles.

Discusión

La presente revisión propone que los síntomas gastrointestinales están asociados con elevada respuesta inmune a las proteínas de la leche de vaca y sus fracciones, aun en niños de más de 3 años.

En estos pacientes se encontró hiperplasia del tejido linfático, y pudo determinarse que los niños con ALV sin tratar tienen niveles mucho mayores de IgA e IgG que el grupo control.

Otro dato interesante es que algunos pacientes con dolores abdominales recurrentes, pero sin síntomas de ALV, presentaron hiperplasia linfonodular en el duodeno y niveles de IgA e IgG similares a los sujetos con dicha alergia. El hallazgo de dicha hiperplasia evidencia la actividad local inmunológica sobre la mucosa del intestino delgado. Los anticuerpos contra la leche de vaca son producidos por todos los individuos que la consumen. En los niños sanos, el título de IgA e IgG se asocia con el tiempo de

introducción en la dieta, llegando a un valor máximo unos meses después de iniciada la ingesta. Normalmente, la respuesta inmune humoral y celular comienza a disminuir luego del año de edad. Los autores consideran que con la incorporación continua los niños comienzan a tolerar estas proteínas.

En los pacientes con ALV dicha tolerancia oral se encuentra disminuida, lo cual lleva a un aumento de la respuesta inmune y puede asociarse con la patología intestinal. Otra teoría habla de un incremento en la permeabilidad del intestino y en consecuencia en el nivel de anticuerpos.

En la alergia a la leche durante la infancia ocurre una reacción mediada por IgE contra sus proteínas, pero su frecuencia disminuye después del año de edad. En ninguno de los participantes del presente estudio se detectó IgE contra la leche de vaca.

En conclusión, los autores de la presente revisión encontraron evidencia endoscópica e inmunológica sugestiva de que la ALV puede ocasionar la hiperplasia linfonodular del duodeno y los dolores abdominales recurrentes en niños.

Autoevaluación de Lectura

¿En qué grupo de individuos se determinó mayor porcentaje de hiperplasia linfonodular en el duodeno?

A. Grupo con dolores abdominales recurrentes.

B. Grupo con ALV sin tratamiento.

C. Grupo control.

D. Grupo con ALV bajo tratamiento.

[Respuesta Correcta](#)

MECANISMOS DE TOLERANCIA EN ALERGIA

Davos, Suiza

La comprensión de los mecanismos que intervienen en la inducción de tolerancia de las células T, particularmente en forma extratímica, es esencial en el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas en alergia

Allergy (57):762-768 2002

Autores:

Schmidt-Weber CB y Blaser K

Institución/es participante/s en la investigación:

Swiss Institute of Allergy and Asthma Research, Davos, Suiza

Título original:

[T-cell tolerance in allergic response]

Título en castellano:

Tolerancia de Células T en la Respuesta Alérgica

Introducción

Las enfermedades alérgicas son alteraciones inmunológicas originadas por la activación de subpoblaciones de linfocitos T productores de interleuquina (IL) 4, IL-5 e IL-13. La regulación de los linfocitos T específicos para alérgenos es una de las estrategias en el control de la patología. Los esteroides, ampliamente utilizados, no son alérgenos específicos y suprimen la actividad de las células inmunológicas sólo temporariamente. En cambio, la inmunoterapia (IT) específica (IT) puede restaurar la inmunidad normal. La IT exitosa se caracteriza por la inducción de tolerancia periférica de células T. La tolerancia linfocitaria es un mecanismo complejo, esencial en el balance normal de reactividad frente a lo propio y lo extraño.

Los linfocitos autorreactivos son eliminados durante su desarrollo tímico (tolerancia central). Las células que escapan a este control están reguladas por diversas formas de

tolerancia periférica. La tolerancia de los linfocitos es un proceso dinámico que se adapta a los distintos momentos del desarrollo.

Alteración de la tolerancia T como causa de alergia

Las respuestas inmunes normales frente a alérgenos están sujetas al balance de la actividad de los linfocitos T (Th) que expresan citoquinas supresoras (Th3 o Tr), por un proceso que aún no se conoce con exactitud. Sin embargo, se sabe que ciertas citoquinas supresoras, como la IL-10 y el factor transformante de crecimiento beta (TGF- β) son esenciales en el proceso. Los modelos experimentales mostraron que la interferencia funcional con las moléculas T regulatorias -como TGF- β - induce síntomas simil alérgicos y enfermedades autoinmunes.

Existen diferencias marcadas en la regulación de la tolerancia periférica entre el hombre y el ratón. En este último, la expresión del gen de IL-10 está ligada al *locus* de IL-4 y puede estimularse con la exclusiva presencia de IL-4 aún sin participación del receptor específico de células T (TCR). En cambio, en el hombre, la IL-10 también puede expresarse en células Th1 y no es inducida por la IL-4 en ausencia de estimulación del TCR.

La IT específica con veneno de abejas parece actuar mediante la expresión de citoquinas supresoras por las células T específicas del alérgeno, monocitos y linfocitos B. En el caso de alérgenos que ingresan al organismo por vía mucosa, el TGF- β interviene en forma esencial. La IT específica contra ácaros también se asocia con la producción de IL-10 y de TGF- β , cuya consecuencia es la menor proliferación de células específicas de alérgeno y menor producción de citoquinas. Además, estos factores modifican el perfil de producción de inmunoglobulinas por parte de los linfocitos B, hacia la secreción de IgA e IgG4, ambas supresoras de IgE. En forma llamativa, los individuos que han sido picados múltiples veces por abejas están hiperinmunizados contra el veneno. La IT exitosa en pacientes con alergia al veneno reduce considerablemente el riesgo de anafilaxia ante una nueva picadura.

Mecanismos de tolerancia T

Hipótesis de las dos señales

A pesar de los notables avances en la comprensión de la IT aún se desconoce el mecanismo por el cual dosis elevadas de alérgenos pueden inducir la síntesis de IL-10 por los linfocitos.

La falta de respuesta de las células T (anergia) puede inducirse *in vitro* cuando las mismas se incuban con péptidos en ausencia de células presentadoras de antígenos (CPA). En estas condiciones es posible que las células T se estén presentando el antígeno a sí mismas, sin la participación de las señales de coestimulación imprescindibles para la activación y proliferación. Los autores recuerdan que para que ocurra estimulación exitosa se requieren dos señales y la presencia de sólo una de ellas se asocia con el desarrollo de anergia. Este estado puede revertirse con el agregado de IL-2 o de IL-15, lo cual demuestra que la anergia es transitoria y superable.

La función efectora varía y puede depender en gran medida del estímulo anergizante. Recientemente se ha demostrado que las células T CD25+ poseen actividad supresora. La coexpresión del CD62 y de la molécula de superficie CTLA-4 podría ser de ayuda en la identificación de esta subpoblación de células T CD25+ con actividad supresora. Es posible, también, que el tratamiento con péptidos induzca secreción de IL-10 y expresión de la subpoblación supresora de células T CD25+, que muestran características de células anérgicas. De hecho, la evidencia en conjunto apunta a que las células anérgicas y las supresoras comparten algunas características e, incluso, podría tratarse de la misma población celular.

Aunque en términos generales no hay duda acerca de la existencia de células T supresoras, su origen es incierto. Es posible que se originen de una vía alternativa de diferenciación (Th3) a partir de una célula nativa que luego se desvía hacia la producción predominante de IL-10 en presencia de ciertas señales, como interferón alfa (IFN- α). Sin embargo, también hay evidencia de que en cualquier respuesta T se produce IL-10, aunque en diferentes momentos.

Supresión

Las células T, para su activación plena, requieren un conjunto de señales que derivan de las CPA. Las células dendríticas -residentes en los ganglios linfáticos y en tejidos periféricos- son las CPA más potentes. La capacidad de presentación antigénica puede reducirse en presencia de citoquinas supresoras; además, la IL-10 puede afectar o evitar la diferenciación a CPA maduras.

Otra forma de presentación ineficiente ocurre cuando participan CPA no profesionales, como las células endoteliales que pueden utilizar otras moléculas coestimuladoras capaces de inducir tolerancia.

Supresión directa de las células T

Aunque el efecto directo de las citoquinas supresoras sobre los linfocitos T se discutió durante mucho tiempo, los estudios recientes confirmaron que la IL-10 y el TGF- β suprimen directamente a los linfocitos T en ausencia de CPA. La delección genética de los genes de IL-10 y de TGF- β se asocia con reacciones inflamatorias graves.

La IL-10 parece suprimir la proliferación linfocitaria antes de la participación del TCR. En cambio, el TGF- β actuaría también sobre células T ya activadas porque, durante la estimulación de dichas células, las moléculas que participan en la cascada de señalización a partir de la interacción con el TGF- β aumentan su expresión.

Asimismo, hay evidencia de que las citoquinas supresoras intervienen en la diferenciación de las células T. La estimulación repetida en presencia de dichas citoquinas aumenta la expansión de células productoras de IL-10 y de TGF- β . A su vez, el IFN α en combinación con IL-10 promueve también la diferenciación a células productoras de IL-10. Este hecho es importante, señalan los autores. El IFN comparte con la IL-12 el mecanismo de activación pero, a diferencia de ésta última, es seguro en el tratamiento sistémico de las enfermedades alérgicas.

Además, el IFN *per se* regula en forma negativa a las células T posiblemente al reducir la expresión del TCR y del CD28.

Mecanismos intracelulares en la supresión de células T

La regulación de la tolerancia periférica y de la supresión está ligada a la coestimulación de estas células. La fosfatidil inositol 3-quinasa (PI3K) interviene en forma crucial en este proceso. La IL-10 suprime la asociación de la PI3K con la molécula accesoria CD28 e inhibe directamente la señal de coestimulación. La PI3K transforma el fosfatidil inositol 2 fosfato a fosfatidil inositol 3 fosfato (PIP2 a PIP3).

Uno de los blancos más importantes del PI3K es la quinasa Akt que regula diversos procesos celulares, como la proliferación y apoptosis. La PI3K también es blanco de señales mediadas por factores de crecimiento, como la IL-2 y la IL-4. Por lo tanto, los niveles de PI3K pueden afectar múltiples señales en el ambiente de las células T que pueden influir en los mecanismos supresores.

Supresión de las respuestas alérgicas

Las respuestas alérgicas se caracterizan porque las células específicas de alérgenos son Th2 y porque la mayoría de los alérgenos se reconoce a nivel de mucosa. En ratones, la IL-4 producida por los Th2 también promueve la producción de IL-10 (aún en ausencia de la participación del TCR) y la diferenciación a células productoras de TGF- β . Este último actúa sinérgicamente con la IL-4 en la inducción de Th1, independientemente de la presencia de IL-12. Es posible que estos mecanismos en conjunto controlen la tolerancia periférica.

En el contexto de las respuestas alérgicas, las células efectoras -células cebadas, basófilos y eosinófilos- liberan proteasas, citoquinas, leucotrienos, histamina y prostaglandinas cuando el alérgeno se pone en contacto con la IgE unida a la superficie de las células. Estos factores pueden modular las respuestas de las células T.

Recientemente se ha visto que la histamina induce proliferación de Th1 e inhibe la de Th2. Además, la histamina interviene en la diferenciación de las células dendríticas maduras a un fenotipo productor de IL-10.

Las prostaglandinas (PG) también han sido involucradas en el desarrollo de anergia. En combinación con esteroides, la PGE2 induce anergia de las células T cuando estas son estimuladas con antiCD3. A su vez, la PGE2 puede inducir anergia *per se* cuando las células T fueron estimuladas con el antígeno.

El aumento de la expresión de la PGD sintetasa -en animales transgénicos- promueve la liberación de citoquinas Th2 y regula negativamente la producción de IFN-gamma. En

conjunto, la evidencia sugiere que la histamina y la PGE2 en forma combinada desvían la expresión de citoquinas y afectan la tolerancia periférica a alérgenos.

Los autores recuerdan que el TGF- β es abundante en los tejidos en reparación, particularmente cuando se sintetiza matriz extracelular ya que el TGF- β regula la síntesis de colágeno. Las células T que infiltran la piel tienen protección contra la supresión de este factor mediante la expresión de la endoglina, CD105. Aunque aún se desconoce en gran parte esta y otras formas de regulación negativa de las vías de supresión, es evidente que todos estos mecanismos son importantes en la inducción de tolerancia periférica en patología alérgica. En el desarrollo de nuevas estrategias de tratamiento, todos estos procesos deberán ser específicamente considerados.

Autoevaluación de Lectura

¿Cuál de los siguientes factores es esencialmente supresor de respuestas inmunes y alérgicas?

A. Interleuquina (IL) 10.

B. IL-2.

C. IL-4.

D. Factor transformante de crecimiento alfa (TGF- α).

[Respuesta Correcta](#)

Trabajos Distinguidos, Serie Alergia e Inmunología, integra el Programa SIIC-Asociación Argentina de Alergia e Inmunología Clínica (AAAeIC) de Educación Médica Continua