

## ● INFECCION CRONICA POR HCV EN PACIENTES INFECTADOS POR HIV

Cádiz, España

En los pacientes coinfectados por HCV y HIV la evolución a la infección crónica por HCV no depende del genotipo de HCV ni de la carga viral plasmática de HIV

**Clinical Microbiology and Infection** 8(9):589-597 Sep 2002

*Autores:*

Pérez-Cano R, Fernández-Gutiérrez C, López-Suárez A y colaboradores

*Institución/es participante/s en la investigación:*

Unidad de Enfermedades Infecciosas y Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Puerta del Mar, Facultad de Medicina, Cádiz, España

*Título original:*

[Factors Related to the Chronicity and Evolution of Hepatitis C Infection in Patients Co-Infected by the Human Immunodeficiency Virus]

*Título en castellano:*

Factores Relacionados con la Cronicidad y la Evolución de la Infección por el Virus de la Hepatitis C en Pacientes Coinfectados por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana

### Introducción

La infección con el virus de la hepatitis C (HCV) se ha convertido en una causa importante de morbilidad y mortalidad en los pacientes coinfectados por el virus de inmunodeficiencia humana (HIV), señalan los autores. Se han demostrado altos niveles de viremia por HCV y una progresión hacia la cirrosis inusualmente rápida en pacientes coinfectados por HIV.

Sin embargo, apuntan los expertos, existen controversias acerca de cómo influye la inmunodepresión sobre la evolución de la infección por HCV; en la mayoría de los estudios no se ha realizado un análisis genotípico de este virus. El objetivo del presente estudio fue analizar los factores posiblemente asociados con la cronicidad de la infección por HCV en pacientes coinfectados por el HIV así como la evolución de la viremia por HCV luego de la terapia antirretroviral.

### Métodos

Se realizó un estudio prospectivo en 45 pacientes que presentaban simultáneamente seropositividad para HIV y HCV. Todos eran asintomáticos respecto de ambas infecciones, y la ecografía no revelaba hipertensión portal. Los enfermos fueron clasificados en 2 grupos según que tuvieran o no ARN de HCV detectable en suero (30 y 15 pacientes, respectivamente). Los pacientes con viremia por HCV fueron considerados como con infección activa por este virus. Se consideró no virémicos a los participantes con resultado negativo en 3 exámenes realizados con un intervalo de 3 meses. La presencia de anticuerpos para HIV y HCV se evaluó por ELISA (y por *Western blot* en el caso del HCV), y la carga de ARN de ambos virus fue medida por transcripción inversa acoplada a reacción en cadena de la polimerasa. En los pacientes positivos para ARN del HCV se realizó genotipificación con sondas específicas. En los enfermos con resultado persistentemente negativo se realizó tipificación mediante la detección de anticuerpos contra epitopes específicos de cada genotipo, pero se los denominó "serotipos" para diferenciar el método de tipificación. Cada paciente fue tratado con zidovudina (200 mg/8 hs), zalcitabina (0.75 mg/8 hs) y saquinavir (600 mg/8 hs), y con profilaxis para enfermedades oportunistas. No se indicó tratamiento contra el HCV. Los participantes fueron evaluados a los 3, 6 y 12 meses de tratamiento.

## Resultados

Entre los pacientes con ARN de HCV detectable en suero, los genotipos más frecuentes fueron el 1a (53.3%) y el 3a (30%).

Entre los enfermos sin viremia detectable, el serotipo más frecuente fue el 1a (66.7%).

Se detectó elevación de las transaminasas séricas en 21 de los 30 pacientes con HCV detectable en plasma, pero en ninguno de los 15 enfermos sin ARN viral detectable. El análisis univariado no reveló asociaciones significativas entre la presencia de ARN de HCV en el suero y los factores demográficos, los parámetros relacionados con el HIV y los tipos de HCV detectados. La carga viral de HCV fue significativamente mayor en los enfermos infectados por los tipos 1a o 1b que en aquellos infectados por los tipos 3 o 4. Además, la carga viral fue significativamente mayor en los pacientes con una mayor duración de la infección ( $5.85 \pm 6.20$  log copias/ml para menos de 5 años,  $6.46 \pm 6.52$  log copias/ml para más de 10 años). La viremia de HCV fue menor en los pacientes con un recuento de linfocitos T CD4+ mayor a 500 células/ml que en aquellos con menos de 500 células/ml, pero la diferencia no fue significativa. Al cabo de 12 meses de tratamiento, se halló una respuesta inmune persistente, definida como un incremento de más del 25% en el recuento de células T CD4+, en el 26.7% de los pacientes. También se halló una respuesta virológica persistente, definida como una reducción de más de 1 log<sub>10</sub> copias/ml en la carga viral plasmática de HIV, en el 40% de los enfermos.

Entre los pacientes con viremia detectable de HCV no se observó una diferencia significativa en los niveles séricos de transaminasas o en la carga viral plasmática de HCV entre los distintos puntos del seguimiento (0, 3, 6 y 12 meses). Tampoco hubo variación de las transaminasas en los pacientes en los que no se detectó ARN de HCV.

La evolución de la carga viral plasmática de HCV a lo largo del seguimiento no varió en función del genotipo de HCV, la carga inicial de HCV o de HIV, el nivel de inmunodepresión, o la respuesta a la terapia antirretroviral.

## Discusión

Ninguno de los factores analizados en el presente estudio, incluyendo factores demográficos, genotipo de HCV, estado inmunitario o carga viral sérica de HIV, se asoció con la tendencia a la cronicidad de la infección por HCV. La falta de relación entre el genotipo de HCV y la evolución de la infección concuerda con lo observado en otros ARN virus, apuntan. La ausencia de una asociación positiva entre la carga de HIV o la inmunodepresión y la cronicidad de la infección por HCV era esperada, indican los expertos. Se asume que las infecciones por HIV y HCV ocurren simultáneamente, ya sea por transfusión o por compartir agujas.

En las primeras etapas de la infección por HIV no existe una inmunodepresión profunda, por lo que la tasa de resolución de la infección por HCV debería ser independiente de la infección por HIV. El mantenimiento de la viremia por HCV en los pacientes HIV positivos tratados con regímenes que incluyen inhibidores de proteasas contrasta con la tendencia a un aumento de la carga de HCV hallada en otros estudios en pacientes HIV positivos que no reciben terapia antirretroviral o que sólo son tratados con análogos de los nucleósidos. Existen dos explicaciones posibles para esta discrepancia, sostienen los autores. Podría ser que el control de la replicación del HCV se debiera a la reconstitución inmunitaria, pero en el presente estudio no hubo diferencias entre los pacientes cuyo recuento de células T CD4+ aumentó en respuesta al tratamiento y aquellos que no exhibieron tal respuesta. Alternativamente, los fármacos que inhiben la proteasa del HIV podrían actuar sobre la proteasa del HCV. No obstante, es evidente que el efecto de esa interacción sobre la replicación del HCV es subóptimo, ya que la viremia no sufrió cambios significativos. Dado que el control de la viremia de HCV no concuerda con el control que ejerce la terapia antirretroviral sobre la viremia de HIV, es necesario administrar un tratamiento separado para la infección crónica por HCV.

## Autoevaluación de Lectura

**¿Qué factor influye sobre la cronicidad de la infección por HCV en pacientes infectados simultáneamente por HIV?**

*A. La carga sérica de HIV.*

*B. El grado de inmunodepresión.*

*C. El genotipo de HCV.*

*D. No se han hallado factores que predispongan a la cronicidad.*

[Respuesta Correcta](#)

---

## ● PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE LA DIARREA DEL VIAJERO

Houston, EE.UU.

La diarrea del viajero puede prevenirse mediante la educación del turista y la quimioprofilaxis en algunos casos

**International Journal of Antimicrobial Agents 21: 116-124 2003**

*Autores:*  
Ericsson CD

*Institución/es participante/s en la investigación:*

Department of Medicine, Division of Infectious Diseases, University of Texas Houston Medical School, Houston, EE.UU.

*Título original:*  
[Traveller's Diarrhoea]  
*Título en castellano:*  
Diarrea del Viajero

### Introducción

La diarrea del viajero (DV) es uno de los problemas de salud más importantes que afectan a los turistas que se movilizan de naciones desarrolladas a países en vías de desarrollo, señala el autor. Aunque la mortalidad es excepcional, la morbilidad de la patología no tratada es importante, con la internación del 1% de los afectados y la modificación del itinerario en el 40% de los casos. Este tipo de diarrea se define por la evacuación en más de tres oportunidades de deposiciones semisólidas en el lapso de 24 horas junto con al menos un síntoma de enfermedad entérica (dolor abdominal, náuseas, vómitos, fiebre, tenesmo). La DV que dura más de dos semanas es considerada persistente, mientras que la que supera las cuatro semanas es definida como diarrea crónica.

Por otra parte, los turistas también pueden experimentar variaciones benignas en el ritmo evacuatorio debido a las modificaciones en la dieta o a factores emocionales.

### Patología clínica y agentes causales

La DV es un síndrome clínico y autolimitado. Los síntomas más frecuentes comprenden dolor abdominal (40% al 60%), náuseas (10% al 70%), vómitos (5% al 10%) y fiebre (10% al 30%). Las manifestaciones clínicas no pronostican con precisión las causas microbiológicas de la DV. Aunque pueden observarse variaciones según el área geográfica, la mayoría de los patógenos causales corresponden a bacterias. La infección por *Escherichia coli* enterotoxigénica es la causa más frecuente de la DV. En muchas partes del mundo *Campylobacter jejuni* es una causa relativamente frecuente de DV. *Salmonella typhi* y *Vibrio cholerae* son potencialmente mortales pero constituyen causas excepcionales de la DV. Las infecciones por virus y bacterias son infrecuentes en este tipo de diarrea.

## **Epidemiología**

La incidencia de la DV es mayor en las personas de países desarrollados que viajan a naciones en vías de desarrollo.

En los países desarrollados el riesgo de la DV no supera el 4%, mientras que es menor del 10% en el sur de Europa y promedia el 20% en Israel, Japón, Sudáfrica y algunas islas del Caribe. El riesgo oscila entre el 20% y el 70% en el resto de las naciones en desarrollo. El autor destaca que las visitas previas a lugares de riesgo elevado no ofrecerían protección frente a futuras exposiciones.

Por otra parte, mientras que algunos estudios indican que el 90% de las DV se producen durante las primeras dos semanas de estadía, otras experiencias señalan que la incidencia de la patología es importante en el primer mes de residencia. La incidencia de la DV varía entre el 20% y 50%, aunque es fundamental considerar la duración de la estadía. Los niños constituyen el grupo de mayor riesgo, seguidos por los adultos jóvenes. Por último, el tipo de hospedaje parece no influir en el riesgo de padecer esta enfermedad.

## **Agua y alimentos**

En comparación con los alimentos, el agua contaminada afecta a una minoría de los pacientes con DV. Aunque el agua corriente de los países en desarrollo con frecuencia es clorada, ésta puede contaminarse al abandonar la planta de tratamiento. La criptosporidiosis se adquiere mediante la ingestión de agua contaminada, principalmente en Rusia y Nepal. La fiebre tifoidea está relacionada con el consumo de agua contaminada, aunque es una complicación excepcional en los turistas. Debido a que se requiere cierta cantidad de agua consumida para que se produzca un inóculo efectivo, la escasa cantidad de agua ingerida durante la higiene personal constituye una exposición segura. Sin embargo, los turistas deben evitar nadar en aguas dulces o saladas que podrían servir de desagüe. Por otra parte, no todos los países realizan el tratamiento adecuado del agua de las piscinas. El hielo contaminado es otro factor de riesgo de diarrea, y el alcohol de una bebida no garantiza su descontaminación.

En otro orden, la higiene de los alimentos con frecuencia es insuficiente en las naciones en vías de desarrollo. Los productos crudos y húmedos están asociados con mayor riesgo de infección debido a que proveen un medio apropiado para el crecimiento de microorganismos. Los comestibles cocidos generalmente son seguros, aunque su recalentamiento puede producir intoxicación alimentaria estafilocócica. Las hamburguesas con cocción insuficiente son particularmente riesgosas, debido a que la carne puede contaminarse en la planta procesadora o en el lugar de cocción con *E. coli* enterohemorrágica.

## **El huésped**

Los sujetos con grupo sanguíneo O serían más susceptibles al cólera, no así a *E. coli* enterotóxica. La aclorhidria es un factor de riesgo para la DV debido a que el pH gástrico reduce el inóculo de enteropatógenos ingeridos a una cantidad incapaz de producir enfermedad, con la excepción de las shigelas. Los pacientes con inmunodeficiencias son susceptibles a los patógenos entéricos. Por otra parte, otros individuos, si bien no experimentan mayor riesgo sí pueden sufrir una evolución particularmente desfavorable, como aquellos con colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn. Por último, la deshidratación constituye un problema importante en ciertos grupos. Así, los ancianos deshidratados pueden olvidar rehidratarse o continuar con la terapia diurética. Los lactantes y los niños afectados también pueden deshidratarse.

## **Prevención**

Las estrategias preventivas comprenden la educación y la quimioprofilaxis con compuestos que contengan subsalicilato de bismuto (SSB) o antibióticos. También es posible la inmunización contra el cólera y la fiebre tifoidea, no así frente a *E. coli* enterotóxica y shigelas. La educación dirigida a los turistas debe fomentar hábitos alimentarios y de higiene seguros. Por otra parte, el SSB posee propiedades antisecretoras, antiinflamatorias y antimicrobianas, con una protección del 62%. El grado de protección conferida por los compuestos con SSB puede mejorar si el turista es cuidadoso con lo que consume. El régimen es eficaz cuando la dosis diaria se reparte en cuatro ingestas. La estrategia está contraindicada en pacientes bajo tratamiento con anticoagulantes orales. Por otra parte, la eficacia de la antibioticoterapia adecuada

asciende al 80% en la prevención de la DV. Los agentes utilizados incluyen fluoroquinolonas y trimetoprima sulfametoxazol. El autor considera necesaria la profilaxis sólo en turistas con riesgo elevado de sufrir DV o de experimentar una evolución desfavorable. El empleo de antibióticos puede producir sobrecrecimiento de *Clostridium difficile* e infecciones por *Candida vaginalis*. La antibioticoterapia también puede promover infecciones por salmonela y campylobacter. Además, la prevención antibiótica podría favorecer el surgimiento de resistencia.

### Tratamiento

Algunos pacientes requieren ser rehidratados. La adición de glucosa a las soluciones que contienen electrolitos facilita la absorción de los últimos. En el tratamiento del cólera, la pérdida de líquidos puede aumentar en un 50% por la reposición de líquidos agresiva con soluciones de rehidratación oral. Algunos expertos consideran que la administración de líquidos y electrolitos es suficiente en el tratamiento de la DV. Sin embargo, el autor destaca que la DV generalmente no es una entidad que produzca deshidratación. Así, la adición de rehidratación oral a la terapia con loperamida no afecta la sintomatología ni la recuperación del paciente. La rehidratación oral con soluciones que contienen azúcares complejos derivados del arroz o de cereales puede reducir la pérdida de líquidos. Por otra parte, las variaciones en la dieta comprenden un régimen líquido inicial seguido por la incorporación de alimentos blandos durante los primeros días. Una vez resuelto el cuadro digestivo el paciente puede consumir leche, frutas, vegetales y carnes rojas. Por otra parte, aunque la DV es una entidad autolimitada, los antibióticos acortan su duración y disminuyen la sintomatología.

En la actualidad las fluoroquinolonas constituyen los agentes de primera línea. Asimismo, los antibióticos que no se absorben constituyen antidiarreicos eficaces, con menos efectos adversos.

Así, la rifaximina es tan eficaz como la ciprofloxacina en el tratamiento de la DV. La eritromicina y la azitromicina son eficaces en las infecciones por campylobacter y en la prevención de la DV. Estudios in vitro señalan que la azitromicina es activa para el tratamiento de la DV. En un estudio, una dosis única de 1 g de azitromicina resultó tan eficaz como 500 mg de levofloxacina. La doxiciclina también puede ser efectiva para la profilaxis de la DV.

En muchos pacientes una dosis de fluoroquinolonas es suficiente.

En las áreas donde la enfermedad por *C. jejuni* es particularmente prevalente se requiere un mínimo de 3 días de terapia con fluoroquinolonas. En su práctica, el autor prescribe 3 días de terapia con una dosis diaria de una fluoroquinolona, y recomienda su suspensión cuando el cuadro revierte dentro de las primeras 24 horas con la primera dosis.

Respecto de la terapia sintomática, los compuestos con SSB disminuyen la cantidad de heces semisólidas en un 50%. Estudios comparativos indicaron que la loperamida es más eficaz que el SSB.

Por otra parte, la atapulgita, una arcilla de silicato de aluminio, es segura y eficaz para el tratamiento de la DV, la que puede ser administrada a embarazadas. El autor enfatiza que el régimen terapéutico varía con las características de la entidad.

Así, los sujetos con sintomatología leve y menos de dos deposiciones diarreicas diarias - aproximadamente el 40% de los casos- pueden ser tratados con SSC, atapulgita o dieta. Los individuos con sintomatología moderada con más de tres deposiciones diarias pueden recibir loperamida o SSB. La diarrea con sintomatología y frecuencia significativa puede requerir loperamida combinada con una fluoroquinolona, azitromicina o rifaximina. Por último, la diarrea intensa, con fiebre o deposiciones sanguinolentas deberá tratarse con una fluoroquinolona, azitromicina o rifaximina, combinada o no con loperamida.

## Autoevaluación de Lectura

¿Cuál es el patógeno responsable de la mayoría de los casos de diarrea del viajero?

A. *Escherichia coli* enterotóxica.

B. *Campylobacter jejuni*.

C. *Giardia lamblia*.

D. *Entamoeba histolytica*.

[Respuesta Correcta](#)

---

## ● POSIBLES MECANISMOS MOLECULARES DE LAS METASTASIS HEPATICAS DEL CANCER GASTRICO

Tokio, Japón.

Las metástasis hepáticas por el cáncer gástrico podrían ser el resultado de la expresión concertada de factor de crecimiento endotelial vascular, integrina  $\nu\beta 5$ , factor de crecimiento hepático y del factor MET de motilidad en la célula tumoral

**Experimental Oncology** 24: 89-98 Jun 2002

*Autores:*

Yonemura Y, Endo Y, Bandou E y colaboradores

*Institución/es participante/s en la investigación:*

Surgical Department of Gastric Cancer, Shizuoka Cancer Center, Shizuoka-Ken; Experimental Therapeutics, Cancer Research Institute, Kanazawa University, Kanazawa; Virology Division, National Cancer Center Research Institute, Tokio, Japón.

*Título original:*

[Participation of Hepatocyte Growth Factor (HGF) and MET Autocrine/Paracrine Loop in Liver Metastasis of Gastric Cancer]

*Título en castellano:*

Participación del Factor de Crecimiento de Hepatocitos y del Loop Autocrino/Paracrino de la Proteína MET en las Metástasis Hepáticas del Cáncer Gástrico

### Introducción

El cáncer gástrico sigue siendo la principal causa de muerte por cáncer en el mundo, comentan los autores; el 10% de los pacientes con esta neoplasia presentan metástasis hepáticas. Los mecanismos moleculares que llevan a estas metástasis no han sido aclarados.

En el presente estudio se comparó la expresión de diversos factores potencialmente relacionados con la capacidad de metástasis, incluyendo enzimas que digieren la matriz extracelular, factores de motilidad (como MET, S100A4 y receptor del factor autocrino de motilidad -RFAM-), moléculas de adhesión y factores de crecimiento, en líneas de cáncer gástrico humano y en células derivadas de esas líneas en las que se indujo la capacidad de metástasis hepáticas.

### Métodos

Se inocularon líneas de cáncer gástrico humano (AZ-521, TMK-1, MKN-28, MKN-45 y NUGC-3) a ratones atímicos. Al cabo de 10 semanas se sacrificó a estos animales, se obtuvieron células de metástasis hepáticas, se las expandió por cultivo y se las inyectó en un nuevo ratón atímico. La línea AZ-521 fue la única que rindió metástasis hepáticas estables en ciclos repetidos. La línea metastásica derivada fue denominada AZ-H. Para evaluar el potencial metastásico de esta línea en hígado de embriones de pollo se inyectaron las células en los vasos de la membrana corioalantoidea de huevos fertilizados. Para examinar la capacidad de adhesión de las células a la matriz extracelular se utilizó una cámara recubierta con una capa delgada de Matrigel (membrana basal de una línea tumoral experimental). La motilidad celular fue evaluada en la misma cámara, en presencia y en ausencia de anticuerpos anti-MET y de factor de crecimiento de hepatocitos (FCH). Se realizó transcripción inversa acoplada a reacción en cadena de la polimerasa (RT-PCR) sobre el ARN total de las líneas AZ-521 y AZ-H para evaluar la expresión de los genes de MET (c-met), FCH, factores de la coagulación, metaloproteinasas de la matriz, integrinas alfa y beta, S100A4, RFAM, etc.

La expresión proteica de algunos de estos factores fue evaluada también por *Western blot* sobre lisados celulares. Se utilizaron tumores gástricos de 188 pacientes para la detección de MET por inmunohistoquímica.

### Resultados

No hubo diferencias en la tasa de crecimiento *in vitro* entre las líneas AZ-521 y AZ-H. En el hígado de embriones de pollo, el número de nódulos metastásicos por campo microscópico fue significativamente menor con la línea AZ-521 que con la AZ-H ( $4.3 \pm 1.8$  Vs.  $7.7 \pm 3.8$ ). El número de células adheridas a la capa de Matrigel fue significativamente menor con la línea AZ-521 que con la AZ-H ( $55.9 \pm 15.9$  Vs.  $195.1 \pm 24.2$  células por campo). En el ensayo de motilidad, el número de células AZ-H que migró a la superficie inferior del filtro embebido en Matrigel fue significativamente mayor que en el caso de la línea AZ-521. En el medio libre de suero, el número de células AZ-H se incrementó con el agregado de FCH, pero esto no ocurrió con las células AZ-521. De los 41 genes asociados a metástasis evaluados por RT-PCR, las células AZ-H exhibieron mayor expresión de c-met, integrina  $\beta 5$ , FCH y factor de crecimiento endotelial vascular C (FCEV-C) que las células AZ-521. El análisis por *Western blot* reveló una expresión significativamente mayor de MET en las células AZ-H que en las AZ-521. Se detectó FCH en el sobrenadante de cultivo de las células AZ-H pero no en el sobrenadante de AZ-521. La capacidad de las células AZ-H de invadir el filtro embebido en Matrigel aumentó significativamente por el agregado de FCH en forma dependiente de la dosis, pero fue suprimida totalmente por el agregado de anticuerpos anti-MET. Sólo 1 de los 6 ratones que recibieron inyección intraesplénica de células AZ-H tratadas con anticuerpo anti-MET desarrollaron metástasis. La microscopia de fluorescencia reveló integrina  $\alpha \beta 5$  y MET en la membrana celular de las células AZ-H pero no en las AZ-521. Se detectó una fuerte expresión de FCH únicamente en las células AZ-H. El 68% de los 188 tumores gástricos humanos exhibieron inmunorreactividad para MET. Los pacientes con tumores MET positivos tuvieron una incidencia de metástasis significativamente mayor que aquellos con tumores MET negativos (9% Vs. 0%).

### Discusión

Los conocimientos actuales sobre cáncer gástrico sugieren que las metástasis hepáticas ocurren por un proceso que implica varias etapas, señalan los autores. La tercera etapa es la unión de las células neoplásicas a las células endoteliales de los sinusoides y a su membrana basal, y la invasión a través de ellas. Los experimentos del presente estudio fueron diseñados para esclarecer los mecanismos de esta última etapa. Se halló un aumento en la expresión de los genes de la integrina  $\alpha \beta 5$ , el FCEV-C, el FCH y el MET en las células metastásicas AZ-H en comparación con las células parentales AZ-521. Es sabido que la integrina  $\beta 5$  es un receptor de la vitronectina, uno de los componentes de la membrana basal. El extracto Matrigel contiene vitronectina, y la mayor eficacia de unión a Matrigel de las células AZ-H podría relacionarse, especulan, con la sobreexpresión de  $\alpha \beta 5$ . En el estudio se halló también que las células AZ-H sobreexpresan FCEV-C, un potente inductor de la permeabilidad vascular. El FCEV-C excretado por las células AZ-H podría inducir un debilitamiento de la unión mutua de las células endoteliales sinusoidales, llevando a la exposición de la membrana basal subsinusoidal. Es sabido que la proteína MET es un factor de motilidad para las líneas de cáncer gástrico, y que el FCH es un ligando de MET. La línea metastásica AZ-H sobreexpresa simultáneamente MET y FCH, y tiene un poder invasivo significativamente mayor que AZ-521 aun en ausencia de FCH. Estos resultados indican que las células AZ-H pueden invadir a través de la matriz extracelular (Matrigel) por un *loop* autocrino y paracrino de FCH y MET. El establecimiento de metástasis hepática por las células AZ-H, concluyen los autores, podría ser el resultado de la expresión concertada de FCEV-C, integrina  $\alpha \beta 5$ , FCH y MET. La invasión y proliferación de células AZ-H podría activarse a través de un *loop* autocrino y paracrino de FCH y MET.

---

## ● 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  $\beta$ -albúmina bovina, albúmina de suero bovino y  $\kappa$ -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  $\beta$ -lactoglobulina bovina ( $p = 0.032$ ), albúmina de suero bovino ( $p < 0.0001$ ) y  $\kappa$ -caseína ( $p < 0.0001$ ).



También fueron altos los niveles de IgA contra todos los componentes de la leche ( $p = 0.003$ ) y  $\beta$ -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](#)