Alergia, Asma e Inmunología Pediátricas

Volumen *Volume* 13 Número *Number* 2 Mayo-Agosto *May-June* 2004

Artículo:

Trabajos libres

Derechos reservados, Copyright © 2004:
Colegio Mexicano de Alergia, Asma e Inmunología Pediátrica, AC

Otras secciones de este sitio:

- Índice de este número
- Más revistas
- Búsqueda

Others sections in this web site:

- *Contents of this number*
- *More journals*
- *Search*

medigraphic.com

Alergia, Asma e Inmunología Pediátricas

Vol. 13, Núm. 2 • Mayo-Agosto 2004
pp 55-87

Trabajos libres

1. **Entendiendo el asma pediátrica: Epidemiología y genética**
Lemanske Jr RF.

2. **Efectos adversos de los B-agonistas**
Sears MR.

3. **La levocetirizina protege mejor que la desloratadina en la provocación nasal con alergenos**
Deruaz C, Leimgruber A, Berney ME, Spertini PF.

4. **Exposición a altas concentraciones de ácaros en la infancia temprana es un factor de riesgo para desarrollar dermatitis atópica**
Huang JL, Chen CC, Kuo ML, Hsieh KH.

5. **Influencia de la exposición temprana en la vida sobre la incidencia y remisión de asma en la vida**
de Marco R, Pattaro C, Locatelli F, Svanes C, for the EERCS Study Group Verona Italy and Bergen, Norway.

6. **Éxito y riesgos en la terapia génica en inmunodeficiencias primarias**
Chien J, Puck JM.

7. **Prueba de penicilina en piel un avance necesario. Muchos años de seguimiento de 568 pruebas negativas a sujetos expuestos a penicilina oral**
Macy E, Mangat R, Burchette RJ.

8. **Inyección incorrecta de alergenos: experiencia de alergólogos y recomendaciones de prevención**
Aaronson DW, Gandhi TK.

9. **Anafilaxis: una encuesta de seguimiento de 7 años de 46 niños**
Cianferoni A, Novembre E, Pucci N, Lombarda E, Bernardini R, Vierucci A.

10. **Los anticuerpos antifosfolípidos en pacientes pediátricos y adultos con enfermedad reumática están asociados con infección por Parvovirus B19**
Von Landenberg P, Lehmann HW, Knoll A, Dorsch S, Modrow S.

11. ***Mycoplasma pneumoniae* y *Chlamydia pneumoniae* en asma: efecto de la claritromicina**
Kraf M, Cassell G, Pak J, Martín R.

12. **Efectos del interferón gamma exógeno en pacientes con rinosinusitis crónica resistente a tratamiento y alteración en la producción del interferón gamma: Un estudio piloto**
Jyonouchi H, Sun S, Kelly A.

13. **Mecanismos de inmunoterapia con alergeno**
Akdis M, Schmidt-Weber C, Jutel M, Cezmi AA, Blaser K.

14. **Alergia a alimentos del mar**
Ree KL, Lehrer S.

15. **El rol del eosinófilo en la respuesta de defensa del huésped ante parásitos**
Kilon AD, Nutman TB.

16. **Curso clínico de la neumonía intersticial linfoidea concurrente y la inmunodeficiencia común variable**
Scannella ER, Fasanob MB, Larjb M.

17. **Asociación de IL 12 B como polimorfismo promotor en datos longitudinales de pacientes asmáticos de 7 a 42 años**
Khoo SK, Hayden CM, Bapp MR.

18. **Identificación de otras proteasas como un gen principal en el asma**
Burton Z.

19. **La adición de Zafirlukast a la ceterizina mejora el tratamiento de la urticaria crónica en pacientes con resultados positivos a la prueba cutánea del suero autólogo**
Scout EB, Levin L, Berstein JA.

20. **Una clasificación de plantas comestibles alergénicas**
Braitender H, Radauer C.

21. **Vasculitis**
Langford CA.

22. **Manifestaciones oculares de enfermedades autoinmunes**
Sayjal JP, Lundy DC.

edigraphic.com

Vol. 13, Núm. 2 • Mayo-Agosto 2004

23. **Enfermedad de Kawasaki refractaria**
Freeman AF.

24. **Biología de prostaglandinas en la enfermedad inflamatoria intestinal**
Wallace J.

25. **Participación gastrointestinal en la púrpura de Henoch-Schönlein**
Esaki M, Matsumoto T, Nakamura S.

26. **Conceptos actuales en el tratamiento del asma en niños**
Szefler SJ, Wohlberg H, Lambert H.

27. **Receptor tipo toll e inmunidad adquirida**
Chandrashekhar P, Medzhitov R.

28. **Mecanismos de la inmunoterapia**
Stephen JT, Francis JN, Nouri-Nouri-Aria De Kayhan, Durham SR.

29. **Predicción de desarrollo de tolerancia a la leche en niños con hipersensibilidad a la leche de la vaca**
Timo V, Sinikka H, Juntunen-Backman K, Kirsti K, Timo K, Riitta K, Pertti K.

30. **Apnea y bradicardia debidas a anafilaxia a la glicoproteína del tabaco en el conejo lactante**
Gershan WM, Becker CG, Forster HV, Besch NS, Lowry TF.

31. **Alertas de salud y drogas: la droga para el asma Zafirlukast (Accolate): Eventos hepáticos serios**
Wooltorton E.

32. **Mejorar la persistencia de recambio con propionate fluticasone y salmeterol en un solo inhalador comparados con otras terapias de control**
Stuart WS, Stempel DA, Meyer J, Stanford RH, Jacqueline R. Carranza R.

33. **Involucro neurológico como un factor pronóstico malo en síndrome antifosfolípido catastrófico**
Olguín O, Lara B.

34. **Rinitis vasomotora, actualización**
Devyani L, Corey JP.

35. **Manifestaciones hepáticas de las enfermedades reumáticas autoinmunes**
Abraham S, Begum S, Isenberg D.

36. **Asma, rinitis y otras enfermedades respiratorias, avances en las enfermedades de la vía aérea superior y la inmunoterapia con alergenos**
Harold SN.

37. **Alergia al látex en niños con atresia esofágica**
Gentili A, Ricci G, Di Lorenzo FP, Pigna A, Masi M, Baroncini S.

38. **Farmacogenética del citocromo P450 como un predictor de toxicidad y de respuesta clínica al pulso de ciclofosfamida en la nefritis lúpica**
Takada K, Arefayene M.

39. **Expresión genética de la mucosa nasal en pacientes con rinitis alérgica con y sin pólipos nasales**
Fritz SB, Terrell JE, Conner ER, Kukowska-Latallo JF, Baker JR.

40. **Presentación e historia natural de la inmunodeficiencia causada por el factor nuclear κB mutación moduladora esencial**
Orange JS, Jain A, Ballas ZK, Schneider LC, Geha RS, Bonilla FA.

41. **Expresión de receptores de interleucina 4 en pacientes con asma bronquial sometidos a inmunoterapia específica**
Kowal K, Osada J, Zukowski S, Dabrowska M, DuBuske L, Lukaszyk AB.

42. **Evaluación crítica de los factores pronósticos del asma en la infancia**
Van Bever HP, Desanger KN, Hagendorens M.

43. **Aptitud del residente de medicina familiar sobre asma bronquial**
Barragán EML, Segura MNH, Guido BR, Torres SAB.

44. **Prueba de Shelley modificada. Experiencia de 165 casos sospechosos de alergia a medicamentos**
Díaz TMT, Segura MNH, Mora NA, Rodríguez CE, Almeida AVM.

45. **Alternativa de tratamiento en pacientes con TB pulmonar e hipersensibilidad a antifímicos. Reporte de un caso**
González PMC, Tinajero C, Montero MP.

Vol. 13, Núm. 2 • Mayo-Agosto 2004

46. **Evaluación de un programa de educación en asma para médicos de primer nivel de atención**
Ruiz JE, González DSN, Rodríguez GG, Arias CA.

47. **Evaluación de un programa de educación en asma para médicos de primer nivel de atención**
Félix BJA, Arias CA, González DSN, Buenfil LJA, Canseco GC.

48. **Estudio multicéntrico sobre ácaros en tres provincias de Cuba**
Aguila de la Coba RO, García RRG, Torre MF, Perez PM, Morales M.

49. **Calidad de vida en pacientes con asma bronquial alérgica de acuerdo a su severidad**
Mejía GP, Segura MNH, Espínola RGA, Torres SB.

50. **Pruebas cutáneas positivas y frecuencia de aeroalergenos en una población del Distrito Federal**
Espinosa LFD, Segura MNH, Torres SAB.

51. **Prevalencias de asma en adolescentes cubanos por diferentes criterios clínicos**
Fabré OD, Barroso UIM, Varona P.

Entendiendo el asma pediátrica: Epidemiología y genética

Lemanske Jr RF.
Department of Pediatrics and Medicine, the University of Wisconsin Medical School, Madison, Wis.

Introducción: El asma es un grupo heterogéneo de enfermedades caracterizada por varios fenotipos, ahora los estudios van encaminados a identificar cuáles niños que tenían sibilancias tempranas evolucionarán a asmáticos. Factores genéticos principalmente la atopia y la historia familiar de asma, así como estímulo ambiental son componentes claves en el desarrollo de asma. **Factores de riesgo para el asma pediátrica:** La atopia y la genética predisponen a la formación e incremento de anticuerpos anti IgE dirigidos comúnmente contra alergenos ambientales comunes, algunos de estos niños desarrollan asma, DA, RA o incluso anafilaxia con diversos grados de severidad. La producción de IgE que no está dirigida hacia a alergenos individuales es un factor de riesgo para asma, altos niveles de IgE pueden ser encontrados en niños con asma y esto es resultado del incremento en la producción de IgE en respuesta a un proceso inflamatorio de la vía aérea. Se refiere un estudio en el cual se determinó la relación entre los niveles de IgE y el riesgo de sibilancias y sensibilización alérgica durante la infancia incluyendo a 540 participantes analizando niveles totales de IgE en niños de 1, 6 y 11 años, los niños fueron más sensibilizados en etapa temprana y tuvieron más frecuentemente sibilancias persistentes. Los niños que tenían sibilancias persistentes y que fueron sensibilizados de manera temprana en la vida tenían altos niveles de IgE sérica a través de su infancia. En otro estudio se refiere que solamente los niños con sibilancias persistentes tienen niveles elevados de IgE a la edad de los 9 meses comparados con aquéllos con sibilancias ocasionales o que nunca tuvieron sibilancias. Se han mencionado factores de riesgo para sibilancias persistentes: atopia, historia especialmente materna de asma, infecciones por virus sincicial respiratorio, sexo masculino, prematurez, alguna circunstancia que produzca limitación de la función pulmonar, exposición pasiva al humo del tabaco, dermatitis atópica, status asmático, dieta, vida sedentaria. De los aeroalergenos que se han mencionado cobran importancia la cucaracha en el interior de la ciudad y en el suroeste de EUA la *Alternaria alternata* realizándose un estudio en el cual detectaron que de 1,246 niños el 9.8% a los 6 años de edad y el 15.5% a los 11 años de edad tenían sensibilización a este alergeno fue el antígeno independiente más común asociado a incremento del riesgo de asma. **Desarrollo del sistema inmune y el riesgo de asma:** La maduración del sistema inmune juega un rol importante en el riesgo de asma entre el balance de las citoquinas y su regulación. Recordando que la respuesta TH2 está asociada con citoquinas proinflamatorias incluyendo IL4, 5, 6, 9, 10, 13 estas citoquinas estimulan la producción de IgE e inducen eosinofilia tisular e hiperreactividad de la vía aérea, los niños atópicos tienen un mayor balance de TH2. Tres conceptos importantes: 1. en los niños tópicos y no atópicos la producción de IFNg está disminuida durante el nacimiento. Sin embargo, este decremento es más exagerado en niños asmáticos, 2. la curva está dirigida hacia la derecha en niños atópicos principalmente durante el periodo crítico del desarrollo del sistema inmune en el cual estos niños pueden ser más vulnerables en su relación con aeroalergenos y virus del medio ambiente y 3. las diferencias de la respuesta de citoquinas se ve disminuida en pacientes atópicos al aumentar la edad. Infección viral y asma: el VSR es el predominante patógeno infeccioso en niños con neumonía

Vol. 13, Núm. 2 • Mayo-Agosto 2004

(36.4%), la exposición a la infección durante los primeros tres años de vida tiene un efecto significativo en el riesgo de asma, existe riesgo, éste durante la primera década de la vida en niños que fueron infectados en los primeros 3 años. Es importante mencionar que el 65% de los niños adquirieron la infección por VSR en el primer año de la vida y el 100% para los dos años.

Efectos adversos de los B-agonistas

Sears MR.
Firestone Institute for Respiratory Health, St. Josephs Healthcare and Master University, Hamilton Ontario Canada.

Introducción: Los receptores de B2 han sido usados en el tratamiento del asma desde hace más de un siglo. Los receptores B2 de acción corta tienen efectos adversos relacionados con la dosis y con su potencia llamados efectos parecidos a la adrenalina por activarse tanto receptores a y B como taquicardia, temblores y efectos sobre potasio y glucosa. Estos efectos son tolerados con la exposición continua. También se presentan efectos no farmacológicamente predecibles como hiperrespuesta de la vía aérea ante estímulos no específicos como alergenos y ejercicio. **Efectos farmacológicamente predecibles de B2 de acción corta: Efectos cardiacos:** la taquicardia es común en pacientes que tienen la primera exposición ante B2 especialmente relacionada con la dosis puede resultar de la dilatación de la vasculatura periférica resultando en un reflejo simpático nervioso y en un incremento de los efectos cronotrópicos e inotrópicos, los agentes parecidos a adrenérgicos como el isoproterenol y la epinefrina también incrementan la FC. Incrementos de la FC ocurren más con el fenoterol que con el albuterol y son dosis relacionadas. La tolerancia ante efectos cardiacos se obtiene rápidamente. El incremento de la FC se reporta generalmente como palpitaciones, sin embargo pero ocasionalmente se pueden reportar arritmias. Muy pocos pacientes tienen realmente taquicardia y ésta se ha visto más en el uso infrecuente de estos medicamentos. Los trastornos del ritmo pueden ocurrir más frecuentemente por fenoterol, la terbutalina usada en EPOC produce actividad ectópica cardiaca pero no francamente trastornos del ritmo. Puede tener cambios en el EKG, alteraciones en el intervalo QT y Qs y en la presión sanguínea. Los efectos inotrópicos de ellos pueden aumentar la TA. Algunos estudios han encontrado efectos adversos no detectables en la función cardiaca como alteraciones en la frecuencia y el ritmo esto medido por Holter pediátrico, estos pacientes pueden tener arritmias supraventriculares, fibrilación atrial. Algunos estudios han relacionado el incremento de la dosis con el incremento del riesgo de eventos coronarios. **Temblor:** Su incidencia es baja con el uso de B2 y es más frecuentemente vista en su uso oral, su severidad varía entre las personas, el tremor es dosis relacionada y es un efecto predecible. Se da tolerancia con su uso continuo, el que más produce temblor es el fenoterol. **Efectos metabólicos:** Numerosos estudios han demostrado disminución de los niveles séricos de K esto es causado por estimulación de los receptores de bomba de Na. K membrana de músculo esquelético parecidos a los receptores de B2, los cuales causan un estímulo y entrada del K al interior de la célula. Su decremento es agravado por esteroides y diurético, su efecto es dosis respuesta y se ha visto más en el uso de fenoterol, la disminución mayor se encuentra de 0.76. Los B2 incrementan la gluconeogénesis incrementando la glucosa en plasma. **Efectos farmacológicamente no predecibles: Incremento no específico de la respuesta de la vía aérea:** Éstos se encuentran controversial pero se ha demostrado que puede existir cambios en el efecto protector de adenosina monofosfato y en un incremento de la respuesta asmática al ejercicio. También se ha observado incremento en la inflamación encontrando incremento de los eosinófilos en sangre periférica e incluso con disminución del FEV1 7h después de la exposición. **Efectos farmacológicamente predecibles de los receptores B2 de acción prolongada. Efectos cardiacos:** algunos autores han referido efectos cardiacos pero a dosis de 200 μg en niños no se ha encontrado ningún efecto cardiaco medido incluso por Holter. Altas dosis de formoterol tiene menos efectos que la terbutalina sobre FC y niveles de K. Temblor: Causan menor temblor. Se refiere que sólo el 21% lo presenta a dosis de 200 μg comparado con 12.5% de 50 μg. **Efectos metabólicos:** Altas dosis de formoterol pueden inducir cambios en el K sérico pero éstos no son clínicamente significativos. **Efectos farmacológicamente no predecibles:** Ni el formoterol ni el salmetrol se han encontrado que incrementen la respuesta de la vía aérea ante estímulos específicos como alergenos y no específicos como histamina o metacolina. Su efecto broncoprotector ha sido repetidamente demostrado. **Conclusión:** Los efectos negativos esperados y no. No se consideran un problema excepto en la presencia de comobilidad o hipoxia. Los de acción prolongada tienen menores efectos predecibles que los de acción corta. Los efectos de hiperreacción de la vía aérea han sido demostrados más en los de acción corta que de larga. **Conclusión personal:** Un buen artículo de revisión donde nos demuestra los efectos adversos más comunes de estos medicamentos que utilizamos diariamente y debemos estar atentos ante la presencia de alguno de ellos.

Vol. 13, Núm. 2 • Mayo-Agosto 2004

La levocetirizina protege mejor que la desloratadina en la provocación nasal con alergenos

Deruaz C, Leimgruber A, Berney ME, Spertini PF.
From the Division of Allergy and Immunology, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois Switzerland.

Antecedentes: Las comparaciones directas de los antihistamínicos son raras pero se necesitan mucho. Ahora con las nuevas preparaciones de antihistamínicos recientemente disponibles, como la levocetirizina, un derivado del R-enantiomer de cetirizina racémica y desloratadina, un metabolito activo de la loratadina, han sido recientemente estudiados para la rinitis alérgica. **Objetivo:** Nosotros buscamos comparar levocetirizina y desloratadina en una prueba de provocación nasal (NPT) con polen de césped. **Métodos:** Veinticuatro voluntarios con alergia de polen de césped y una historia de rinitis se enrolaron en un estudio doble ciego placebo control. Se realizaron tres pruebas de provocación nasal de una manera de dosis escalada durante el periodo de 4 horas después de una sola dosis de levocetirizina (5 mg), desloratadina (5 mg), o placebo. **Resultados:** Diferencias en el nivel de alergeno (punto del extremo primario) necesario para alcanzar el umbral de NPT indicó una mejor protección con levocetirizina comparado desloratadina (P = .02). Estornudos y los síntomas de rinorrea fueron inhibidos mejor por levocetirizina que por desloratadina. La congestión nasal, se evaluó usando métodos objetivos, no estaba limitado por sustancias activas o placebo. En el lavado nasal, la producción de IL-5, IL-8, eotaxin, y la proteína catiónica del eosinófilo aumentaron sus niveles a las 24 horas, sin encontrar diferencias entre los grupos. En contraste, levocetirizina, pero no el desloratadina, disminuyó la extravasación de la albúmina en el fluido del lavado nasal en los líquidos de la fase temprana de respuesta. **Conclusiones:** Este estudio demuestra una protección global mejor de una sola dosis de levocetirizina comparada con desloratadina en una prueba de provocación nasal con alergeno de polen de césped. En contraste con los marcadores de inflamación de la fase tardía no fueron afectados pero el paso extravascular de albúmina en la fase temprana fue significativamente limitado por la levocetirizina.

Exposición a altas concentraciones de ácaros en la infancia temprana es un factor de riesgo para desarrollar dermatitis atópica

Huang JL, Chen CC, Kuo ML, Hsieh KH.

En los años recientes se ha demostrado un incremento en la prevalencia de las enfermedades alérgicas en países industrializados y en desarrollo. El desarrollo de una enfermedad alérgica parece ser el resultado de la interacción de factores genéticos y ambientales. **Objetivo:** Estudiar si la exposición o no a alergenos ambientales en la infancia temprana influye en la presentación de varias enfermedades alérgicas en la vida posterior. **Material y métodos:** Se visitaron mujeres embarazadas en cinco centros médicos de la ciudad de Taipei de octubre de 1992 a marzo de 1993, se incluyeron 5,400 recién nacidos sanos, se excluyeron aquéllos con problemas mayores de salud. Se obtuvo el género del recién nacido, el puntaje de alergia familiar, tipo de alimentación, exposición pasiva a tabaco, y la presencia de mascotas en casa. El puntaje de alergia familiar (FAS), se basó en la presencia o ausencia de asma bronquial (BA), dermatitis atópica (AD) y rinitis alérgica (AR) en otros miembros de la familia. El puntaje más alto fue 13, aquéllos con valor > 3 fueron definidos como grupo de alto riesgo, y valor de 0 como grupo de bajo riesgo. Se obtuvieron muestras sanguíneas del cordón umbilical de 2,178 recién nacidos, y por punción de 374 bebés de 18 meses de edad. Se determinó inmunoglobulina específica IgE contra el ácaro casero *Dermatophagoides pteronyssinus* (der p 1), la leche de vaca y los huevos, utilizando un flouro-inmunoensayo. Se colectó el polvo de la casa a los 18 meses de edad del infante (282 muestras) y a los 3 años de edad (789 muestras). La colección del polvo se realizó de acuerdo con el método de Tovey modificado, usando una aspiradora portátil. La concentración de Der p 1 en el polvo casero se realizó con ELISA. El diagnóstico de asma infantil fue hecho de acuerdo a los reportes de Tabachnik y Martínez, y requirió de tres o más episodios separados de sibilancias con buena respuesta a broncodilatador. La dermatitis atópica se diagnosticó con base en la naturaleza de las lesiones dérmicas. Se exploraron a los 18 meses y 3 años de edad. **Análisis estadístico:** Se realizó con prueba de Chi-cuadrada y prueba de Fisher para comparar datos categóricos entre diferentes grupos. Un valor de p < 0.05 fue considerado significativo. Estadísticas Kappa para correlación de diagnóstico de enfermedades alérgicas entre cuestionarios y exploraciones. **Resultados:** Se captaron 5,400 recién nacidos, 1,649 fueron evaluados (por cuestionario) a los 6 meses de edad; 1,003 (por visita hospitalaria) a los 18 meses; 809 (por cuestionario) a los 2 años; 931 (por visita domiciliaria) a los 3 años de edad. La incidencia de asma bronquial a los 6 meses y 3 años de edad fue 2.4% y 10.4% respectivamente (p = 0.001); para dermatitis atópica fue 15.9% y 21.4% (p = 0.007), y para urticaria 2.1% y 7% respectivamente (p = 0.02). Los bebés con FAS > 8 tuvieron mayor incidencia de AD que aqué-

Vol. 13, Núm. 2 • Mayo-Agosto 2004

llos sin atopia familiar (38.9% *vs* 19.3%, p = 0.0012), pero no hubo efecto en la incidencia de BA (16.9% *vs* 9.7%, p = 0.333) o urticaria (13.6% *vs* 6.7%, p = 0.233). Concentraciones de IgE de sangre de cordón mayores de 1 IU/mL incrementaron el riesgo de desarrollar BA (15.4% *vs* 5.3%, p = 0.041), pero no hubo efecto sobre AD o urticaria. El nivel sérico total de IgE a los 18 meses de edad, no tuvo influencia significativa sobre las enfermedades alérgicas. Los bebés expuestos a 1 ug/g de Der p 1 se afectaron más frecuentemente de AD, que aquéllos expuestos a < d1 ug/g de Der p 1 (21.6% *vs* 5.3%, p = 0.0156). La sensibilización a Der p 1 incrementa el riesgo de desarrollar BA (26.6% *vs* 10%, p = 0.0001). La sensibilización a los huevos incrementa el riesgo de desarrollar AD (33.8% *vs* 20.3%, p = 0.0187), pero la sensibilización a Der p 1 no incrementa el riesgo de desarrollar AD (26.6% *vs* 21.6%, p = 0.353). **Comentario:** Los resultados de este estudio muestran que los bebés con mayores puntajes de atopia familiar tienen mucho mayor riesgo de desarrollar dermatitis atópica (p = 0.0012), que aquéllos sin historia familiar de atopia. En Taiwan el ácaro del polvo predominante es el Der p 1, y el 90% de los niños asmáticos son sensibles a él. Prevenir una exposición y sensibilización temprana es un paso muy importante para disminuir la creciente prevalencia de enfermedades alérgicas, especialmente para grupos de riesgo.

Influencia de la exposición temprana en la vida sobre la incidencia y remisión de asma en la vida

de Marco R, Pattaro C, Locatelli F, Svanes C, for the EERCS Study Group Verona Italy and Bergen, Norway.
Unit of Epidemiology and Medical Statistics, Department of Medicine and Public Health, University of Verona, Verona; the Section of Respiratory Medicine, Institute of Medicine, University of Bergen, and the Department of Medicine, Haraldsplass Hospital Bergen.

La disminución de las enfermedades infecciosas se ha postulado como una causa del incremento de las enfermedades alérgicas en países industrializados, de acuerdo a la hipótesis de la higiene. La exposición temprana en la vida a infecciones puede dirigir la maduración del sistema inmune de un tipo Th2 a un Th1. Sin embargo, la hipótesis de la higiene se contradice por el hecho de que la prevalencia de enfermedades Th1 se está incrementando y las enfermedades parasitarias mediadas por una respuesta Th2 se asocia negativamente con la prevalencia del asma. El objetivo del estudio es determinar la asociación entre factores congénitos, exposiciones en la infancia e incidencia y remisión del asma en infancia, adolescencia y vida adulta. Para tal objetivo se hizo un análisis retrospectivo del European Community Respiratory Health Survey (ECRHS) de individuos con que se contaba con información de exposiciones tempranas e historia de asma. Éste es un estudio internacional, transversal en 2 etapas de los determinantes de prevalencia y manejo del asma. Se recolectaron los datos de 1991 a 1993 de ECRHS. El estudio comprende varios países, donde se incluyeron muestras de al menos 1,500 hombres y 1,500 mujeres de 20 a 44 años de edad. En la primera etapa se envió un cuestionario a los pacientes, vía e-mail, en la segunda etapa a una muestra menor 20% se realizó un cuestionario a quienes completaron el primero. El análisis incluyó 18,156 individuos que pasaron la segunda etapa en 36 centros de 16 países de Europa, Norte América y Oceanía. Se consideró en remisión aquellos pacientes que no habían requerido ningún medicamento inhalado o tomado para el control del asma en por lo menos 12 meses. La edad de remisión se tomó como el último ataque de asma. Se tomó como exposición temprana si se estuvo en contacto con niños mayores, mascotas, tabaquismo materno, e infecciones en la infancia. Otras variables a considerar fueron el índice de masa corporal clasificado como mayor o menor a 25, IgE total sérica menor o mayor a 100 UI/L, tabaquismo pasivo o activo, sensibilización determinado por IgE específica a *Dermatophagoides pteronyssinus*, Timothy, *Cladosporium herbarum*, trigo, *Parietaria judaica*. Un total de 1,558 de 18,156 (8.6%) tenían asma de larga evolución, la incidencia fue de 2.61/1,000 en hombres y de 2.72/1,000 en mujeres, la incidencia disminuía en hombres con la edad, mientras permanecía estable en mujeres. Las mujeres tenían menos riesgo de desarrollar asma durante la infancia que los hombres, mientras que lo contrario ocurría en la vida adulta. La historia familiar de asma y alergia se asoció positivamente con mayor riesgo de asma en todos los grupos de edad y la asociación fue más fuerte en adolescentes y adultos. La historia familiar se relacionó con menor índice de remisión. El contacto con niños mayores mostró una asociación negativa con la aparición de asma, el cual fue más pronunciado en el asma de aparición en la vida adulta. Contacto con niños mayores también se asoció con mayor remisión de la aparición de asma en niños. Las infecciones de vías respiratorias en la infancia mostró asociación positiva con la incidencia de asma. La fuerza de la asociación disminuyó con la edad. Las mascotas en infancia se asoció negativamente con la inciden-

cia de asma de inicio en la niñez, pero no en la adolescencia o adultez. El tabaquismo materno no tuvo asociación significativa con la incidencia de asma. Cuando se tomó en cuenta la interacción de la historia familiar de asma o alergia y la exposición en la niñez no hubo significado estadístico en la asociación. No hubo diferencia significativa entre los sensibilizados y no sensibilizados para infecciones respiratorias, contacto con niños mayores, mascotas, y tabaquismo materno, sugiriendo que la influencia de la exposición temprana es independiente del estado de sensibilización de pacientes asmáticos. **Conclusiones:** La exposición con niños mayores en la infancia se asocia con disminución en el riesgo de desarrollar asma en cualquier momento de la vida de la persona y con un mayor índice de remisión de asma. Las infecciones respiratorias tienen una fuerte asociación para asma de inicio en cualquier momento de la vida. La historia perental de asma y alergia se asocia con mayor riesgo de desarrollar asma a través de la vida y peor pronóstico para asma del niño o adulto. Estos resultados contrastantes sugieren que la exposición temprana a agentes infecciosos juega un papel bidireccional para conferir protección contra asma en pacientes susceptibles o no. La dirección que tome puede depender del huésped, severidad de la infección, órganos involucrados y tipo de microorganismo, duración y tipo de exposición. Ya que la exposición a agentes infecciosos tiene el mismo efecto en individuos predispuestos genéticamente o no y en sensibilizados o no sugiere que este efecto es causado por la activación de mecanismos reguladores que interfieren con la respuesta inmune Th1/Th2 independiente de la sensibilización. El papel protector de las mascotas puede deberse a estimulación del alergeno que induce tolerancia, este efecto protector se limita al asma de aparición en la infancia.

Éxito y riesgos en la terapia génica en inmunodeficiencias primarias

Chien J, Puck JM.
Genetics and Molecular Biology Branch, National Human Genome Research Institute, National Institutes of Health.

El trasplante de médula ósea puede salvar la vida de un 75 a 90% de los lactantes con inmunodeficiencia combinada severa. La depleción de la médula ósea se emplea para eliminar las células del huésped y evitar el rechazo de trasplante de médula ósea, sin embargo conlleva riesgos. El trasplante de médula ósea se ha empleado con éxito en el tratamiento de inmunodeficiencia severa combinada, síndrome de Wiskott-Aldrich, síndrome de hiper IgE tipo 1, síndrome linfoproliferativo ligado al X y enfermedad granulomatosa crónica. Estos pacientes tienen suficiente inmunidad celular como para presentar rechazo de trasplante. Complicaciones en el trasplante de médula ósea incluyen el fracaso para conseguir que las células madres y linfocitos perduren por tiempo prolongado en el receptor y enfermedad de rechazo de injerto contra huésped. Aunque la producción de células de linfocitos T en el huésped lleva 90 días, se puede extender a 2 años o más para que se lleve a cabo la producción de inmunoglobulinas por los linfocitos B. Más de la mitad de los pacientes que reciben células T haploidénticas, y depleción de médula ósea fallan en alcanzar reconstitución suficiente de linfocitos B como para suspender el tratamiento antibiótico y administración de gammaglobulina. Algunos pacientes con trasplante de médula ósea e imnunodeficiencia severa combinada experimentan infecciones frecuentes, falla de medro, alteración autoinmune, y enfermedad pulmonar crónica. La terapia génica es una tratamiento prometedor para pacientes con inmunodeficiencia primaria debido a que la mayoría son monogénicos. Debido a que el defecto es la mayoría de las veces expresado casi exclusivamente en las células madre de médula ósea, el tratar las células génicamente *in vitro* previo a su trasplante dará lugar a la proliferación de células linfoides funcionales. **Deficiencia de adenosin deaminasa**. La primer enzima identificada como deficiente en inmunodeficiencia común variable, deficiente en todas las células del cuerpo, pero más manifiesto en los linfocitos, ya que con su deficiencia se acumulan metabolitos púricos tóxicos para linfocitos B y T. La terapia génica mostró utilidad *in vitro* desde 1986. *In vivo* también se ha demostrado su utilidad, extrayendo linfocitos T, estimulando su replicación con IL2 e infectados con vectores portadores de ADA, en estos 2 pacientes se demostró expresión de ADA por más de 12 años. **Inmunodeficiencia severa común ligada al X.** En 1993 se demostró que XSCID en su forma más común se encontraba *IL2RG* que codifica para la cadena γ del receptor de IL2. Estas células tienen déficit de células T y NK, y alteración funcional de las células B. Esta molécula llamada cadena γ común es también parte de IL4, IL7, IL9, IL15 e IL21. En estudios preclínicos de transducción retroviral de *IL2RG* en células B restauran la expresión normal de cadena γ para producción de IL2 e IL4. Los niños con terapia retroviral no sólo tenían linfocitos T con cadena γ positiva, sino que respuesta proliferativa normal a mitógenos y antígenos. Se corrigieron células B y NK. La función y expresión de cγ fue normal aún después de 4 años. **Enfermedad granulocítica crónica.** Pacientes con esta enferme-

Vol. 13, Núm. 2 • Mayo-Agosto 2004

dad tienen infecciones piógenas por déficit en actividad de oxidasa de NADPH por defecto en alguna de las 4 proteínas que la forman. Dos terceras partes del defecto son por déficit de gp91 phox. La terapia génica se ha efectuado en modelos murinos para gp91 phox y pg 47 phox. Para verse beneficio clínico en humanos se requiere 5% de actividad normal de NADPH oxidasa. En humanos con tratamiento génico demostró actividad de la enzima de 0.06 a 0.2% en neutrófilos de sangre periférica. Los estudios sugieren que se requiere mieloablación previa o terapia génica más efectiva o ambas para conseguir mejores resultados. **Deficiencia de adhesión de leucocitos tipo 1.** Enfermedad autosómica recesiva ocasionada por deficiencia de CD 18 esencial para la migración de los neutrófilos, para migrar a los tejidos de inflamación. Estos pacientes tienen infecciones bacterianas recurrentes y esperanza de vida más corta. Los estudios de terapia sólo evidenciaron 0.03% de células mieloides que contenían el gen transducido pero sin sobrevivencia de las mismas después de 2 meses. Es probable que se requiera ablación de médula ósea para ver efecto clínico. **WAS:** Alteración hematológica ligada al X caracterizada por eccema, trombocitopenia, y disfunción de células T, B y macrófagos. Cursan con hemorragia severa, infección oportunista, enfermedad autoinmune o linfoma. Estudios preclínicos de transducción retroviral muestran corrección del defecto en ratones y líneas celulares humanas. El tratamiento génico se ha asociado en transformación maligna de 2 pacientes con XSCID por la inserción del factor de transcripción *IL2RG* cerca del gen LOM2 el cual se expresa en células hematopoiéticas y 10% de las leucemias presentan este defecto molecular. Se encuentran involucrados factores ambientales y genéticos. Un paciente tenía antecedentes familiares de cáncer e infección previa de varicela, semanas previas a que descubriera la clona maligna. Otro factor de riesgo que se presentó en ambos pacientes fue su corta edad al momento del tratamiento ya que uno tenía 1 y otro 3 meses de edad a diferencia de los otros pacientes que tenían por lo menos 1 año de edad. **Conclusiones:** Los pacientes con inmunodeficiencias primarias presentan defectos genéticos que se traducen en alteración en la expresión de moléculas importantes para el funcionamiento obtenido resulta adecuado del sistema inmune. En los defectos que se ha demostrado tener una expresión preferencial en células hematopoiéticas de la médula ósea la terapia génica con empleo de vectores, antirretrovirales, con virus ha mostrado evidencia de beneficio en el tratamiento de estos pacientes. En el caso de inmunodeficiencia severa combinada es donde se han obtenido resultados a mayor plazo. Este campo aún está en expansión continua, se requieren aún más estudios, mostrando ser un campo promisorio.

Prueba de penicilina en piel un avance necesario. Muchos años de seguimiento de 568 pruebas negativas a sujetos expuestos a penicilina oral

Macy E, Mangat R, Burchette RJ.
Departments of Allergy and Research and Evaluation, Kaiser Permanente Southern California, and the Department of Allergy and Immunology, University of California at San Diego.

Existen pocos datos publicados sobre reacciones adversas de la penicilina en individuos con prueba en piel negativos pero con historia positiva de alergia a la penicilina. Se desarrolla en este artículo el tipo, la severidad, frecuencia de reacciones adversas asociadas a uso oral de penicilina en personas con historia de alergia a ésta, pero con pruebas de piel negativas. La prueba de sensibilización a la penicilina no se ha realizado extensamente debido a la resensibilización potencial. Hubo un informe de Medelson, se realizó prueba de piel por adelantado, en 219 niños se dio penicilina oral después de una prueba de piel negativa, donde hubo 3 reacciones retrasadas a partir del 7° al 10° día, y todos fueron negativos después de reexaminarse luego de 4 a 7 semanas, los 216 restantes luego de 1 a 9 meses sólo en dos tuvieron pruebas positivas que siguieron siendo positivos 6 meses más adelante de una tercera prueba. Los anteriores estudios tuvieron varias limitaciones. En este estudio se identifican personas de más de 18 años que divulgaron por lo menos una reacción adversa a la penicilina. Las reacciones adversas IgE mediadas con penicilinas orales son muy raras, si se administra ésta a individuos incluso con pruebas positivas en piel no da siempre lugar a una reacción adversa seria. Se sugiere que la mayoría de las reacciones adversas a la penicilina en los individuos con pruebas de piel negativas no pudieran ser IgE mediadas. Dada la carencia de pruebas positivas para las reacciones retrasadas, hay cierta evidencia de que las células T penicilina específicas no pudieran mediar muchas de estas reacciones. Se ha visto reacciones raramente retrasadas positivas con las pruebas intradérmicas de la piel (datos no demostrados) pero no se recogió rutinariamente esta información. Se tomaron en cuenta 568 pacientes, 391 femeninos y 177 masculinos, sólo se vio prueba positiva en un 0.38%, ninguno de los pacientes de este estudio tuvo además reacciones anafilácticas. En resumen se muestra que las pruebas adelantadas de reacción a la penicilina son seguras y si es negativa permite a los individuos con historia de

alergia a la misma utilizar estos antibióticos orales con seguridad.

Inyección incorrecta de alergenos: experiencia de alergólogos y recomendaciones de prevención

Aaronson DW, Gandhi TK.
Finch University School of Health Sciences, The Chicago Medical School, and the Department of Patient Safety, Brigham and Women's Hospital USA.

Introducción: Hay varios informes de fatalidades causadas por la inmunoterapia alergeno específica y por las pruebas cutáneas. Se ha informado de pacientes quienes han recibido inyecciones incorrectas de alergenos. Esto podría causar una reacción anafiláctica y una posible fatalidad. **Objetivo:** Nosotros realizamos un estudio para determinar la experiencia de alergólogos con inyecciones incorrectas e identificar oportunidades para la prevención. Este estudio fue endosado por la Academia Americana de la Alergia, Asma e Inmunología y la Junta de Conciliación de Alergia, Asma e Inmunología. **Métodos:** Nosotros dirigimos un estudio de encuesta a través de los e-mail de 1,717 alergólogos, preguntando si ellos habían tenido una inyección incorrecta de algún alergeno administrada dentro de los últimos 5 años en sus oficinas. Se definió como una inyección incorrecta, como una inyección dada a otro paciente por equivocación o una inyección dada al paciente correcto pero a una dosis incorrecta. **Resultados:** Cincuenta y ocho por ciento de los alergólogos informó un evento en el que un paciente había recibido una inyección de alergeno para otro paciente. Setenta y cuatro por ciento de los alergólogos informó que los pacientes habían recibido una cantidad incorrecta de vacuna. El efecto en los pacientes fue de reacciones locales pero con una fatalidad. Razones específicas dadas para las inyecciones incorrectas eran nombre del paciente similar al de otro paciente que producen una dosis incorrecta.

Type of reaction	No. reported
Local reaction only	1,128
Systemic: no hospital care	443
Systemic emergency department care	59
Systemic: admission to hospital	24
Death	1

Conclusiones: Nosotros concluimos que estas inyecciones de alergenos son una preocupación de seguridad potencial. Hay una variedad de estrategias para la prevención que podrían llevarse a cabo para reducir o eliminar este riesgo, como una enfermera entrenada en la administración de inyecciones de alergenos y tener en cuenta las recomendaciones en él "la inmunoterapia con alergenos parámetros prácticos" para el uso de viales específicos de cada paciente, hojas de dosificación regularizadas, y aplicación de la triple verificación de identidad para asegurarse que es paciente correcto y se está recibiendo la inyección correcta. **Recomendaciones:** Las siguientes recomendaciones se basan en inmunoterapia con alergenos parámetros prácticos Comisión de la Juntura en el Acreditamiento de Organizaciones al cuidado de la salud, pautas, y experiencias de los autores: debe haber una educación médica continua para médicos y enfermeras en administración segura de inmunoterapia con alergenos. Todos los viales deben ser específicos de cada paciente, y el tratamiento con viales comunes de vacuna debe discontinuarse. Formas estandarizadas, como recomendó en "la inmunoterapia con alergenos: parámetros prácticos," 14 debe ser adoptada por todas las prácticas de alergia. Deben usarse tres chequeos de identidad ante un paciente que se da una inyección de alergeno, y sólo debe llamarse a los pacientes por sus primeros y últimos nombres. El individuo que prepara una inyección debe ser el que administre la inyección, y ninguna inyección debe prepararse hasta que el paciente que recibirá la inyección esté en el cuarto. Sólo un paciente debe estar en el cuarto donde se administran las inyecciones en cualquier momento. Todos los pacientes se deben aconsejar para que esperen 20 a 30 minutos después de una inyección de vacuna de alergia. El personal médico debe informar todas las inyecciones incorrectas inmediatamente.

Anafilaxis: una encuesta de seguimiento de 7 años de 46 niños

Cianferoni A, Novembre E, Pucci N, Lombarda E, Bernardini R, Vierucci A.
Allergy and Clinical Immunology Unit, III Pediatric Clinic, University of Florence, Italy.

Antecedentes: Poco es conocido acerca de la frecuencia y de los rasgos asociados con anafilaxis recurrente en población pediátrica. Durante 1994 a 1996, nosotros incluimos a 76 niños afectados por anafilaxis en un estudio prospectivo para analizar sus rasgos clínicos y alérgicos. **Objetivo:** Efectuar un estudio de seguimiento de dichos niños para determinar qué tanto se experimentó recurrencia de anafilaxis. **Métodos:** Después de un intervalo promedio de 7 años, un alergista pediátrico condujo una entrevista telefónica de los pacientes que ha-

Vol. 13, Núm. 2 • Mayo-Agosto 2004

bían sido enrolados en nuestro estudio de 1994-1996. **Resultados:** La entrevista telefónica fue exitosamente completada en 46 (61%) de los 76 pacientes que habían sido incluidos en nuestro estudio de 1994-1996. De estos 46 pacientes, 14 (30%) han experimentado una recurrencia de anafilaxis. Los niños con dermatitis atópica, ya sea durante el estudio de 1994-1996 (64% *vs* 34%; P = .04) o al momento del estudio actual (43% *vs* 16%; P = .03) y aquéllos con urticaria angioedema al momento del estudio actual (93% *vs* 31%; P = .0002) se encontraron con un riesgo significativamente alto de recurrencia de anafilaxis. Además, aquellos niños que fueron sensitivos a al menos un alergeno alimentario durante 1994 a 1996 tuvieron mayor probabilidad de experimentar una recurrencia de anafilaxis (93% *vs* 56%; P < .04). **Conclusiones:** Este estudio sugiere que los pacientes pueden tener un mayor riesgo de recurrencia de anafilaxis si ellos tienen dermatitis atópica, urticaria angioedema, o al menos una prueba cutánea por punción positiva para alergenos alimentarios.

Los anticuerpos antifosfolípidos en pacientes pediátricos y adultos con enfermedad reumática están asociados con infección por parvovirus B19

Von Landenberg P, Lehmann HW, Knoll A, Dorsch S, Modrow S.
Klinik and Poliklinik fur Innere Medizin I, Universitatsklinikum Regensburg, Regensburg, Germany. Abteilung fur Padiastrische Rheumatologie, Reumaklinik Bad Bramstedt, Bad Bramstedt, Germany. Institut fur Medizinische Mikrobiologie und Hygiene, Universitat Regensburg, Regensburg, Germany.

Objetivo: Se diseñó el presente estudio con el objetivo de demostrar una asociación entre la infección por Parvovirus B19 y la presencia de anticuerpos antifosfolípidos en pacientes con enfermedad reumática. **Métodos:** Muestras séricas obtenidas de 88 niños con varias formas de enfermedad reumática juvenil y de 40 adultos con lupus eritematoso sistémico, síndrome antifosfolípido u otra enfermedad reumática, que habían sido previamente analizados y mostraban ser positivos para las IgG aPL, fueron analizados en busca de la presencia de DNA de Parvovirus B19, anticuerpos contra las proteínas virales VP1, VP2 y NS1 y para anticuerpos de clase IgG (anti-CLP, anti-B2GP1 y antifosfatidilserina). Como controles se obtuvieron muestras séricas de 135 niños con enfermedades óseas no inflamatorias o retardo en el crecimiento. **Resultados:** Alrededor de 27% de los 88 niños con enfermedad reumática tenían cantidades detectables de IgG aPL. Catorce (54%) de estos 24 pacientes con IgG aPL positivos mostraron IgG contra VP1/VP2 y el genoma viral, indicando la presencia de infección aguda (2 pacientes) o persistente (12 pacientes). Infección pasada por Parvovirus B19 fue indentificada en 7 (29%) de los 24 pacientes IgG aPL positivos, indicada por la presencia de IgG específica a VP1/VP2 en la ausencia de DNA viral. Tres (12%) no habían sido infectados por el Parvovirus B19, sesenta y nueve (51%) de los 135 controles mostraban IgG específica a VP1/VP2, tres (2%) de estos 135 controles tenían IgG aPL positiva (2 de éstos habían tenido infección pasada por Parvovirus B19). El análisis de Parvovirus B19 en el grupo de 40 adultos aPL positivos mostró que 33 (83%) eran anti-IgG VP1/VP2 positivos y el DNA viral fue detectado en 11 pacientes (28%). Diez de estos 11 pacientes virémicos estaban en el subgrupo de 28 pacientes lúpicos aPL positivos. **Conclusión:** Los anticuerpos antifosfolípidos son preferencialmente encontrados en el suero de niños con ARJ que han sido previamente infectados con Parvovirus B19 y han establecido infección persistente. Pacientes adultos con positividad IgG aPL tienen una alta incidencia de infección persistente por Parvovirus B19. Los autores concluyen que el Parvovirus B19 puede estar directamente implicado en el inicio de reacciones autoinmunes particularmente mediadas por aPL.

***Mycoplasma pneumoniae* y *Chlamydia pneumoniae* en asma: efecto de la claritromicina**

Kraf M, Cassell G, Pak J, Martín R.
Department of Medicine, National Jewish Medical and Research Center and the University of Colorado Health Sciences Center Denver.

Objetivos: Determinar el efecto de la terapia con claritromicina en pacientes con asma. **Diseño:** Rabdomizado, doble ciego, placebo y controlado. **Pacientes:** 55 pacientes con asma estable, se reclutaron en el Hospital General de Denver. **Intervenciones:** A los pacientes se les realizó una evaluación para determinar infección con *Mycoplasma pneumoniae* y *Chlamydia pneumoniae* por PCR y cultivo, seguidos de un tratamiento con claritromicina, 500 Bid, o placebo por 6 semanas. **Mediciones y resultados:** El seguimiento de las variables fueron la unción pulmonar, sinusitis (valorado por TAC), y los mediadores inflamatorios como el factor de necrosis tumoral-alfa, interleucina 2, IL-4, IL-5 y la IL-12 y el RNA mensajero de la IL-12 medido vía hibridación *in situ*, en biopsias de la vía aérea y BAL. El *Mycoplasma* y la *Chlamydia* fueron detectados por PCR en 31 de los 55 asmáticos. El tratamiento resultó con una mejoría

significativa en el FEV1, pero solamente en los pacientes con PCR positivo (2.50 ± 0.16 a 2.69 ± 0.19 L, media ± SEM; p = 0.05). Esto no fue apreciado en los sujetos PCR-negativos (2.59 ± 0.24 a 2.54 ± 0.18 L, p = 0.85) o en sujetos PCR-positivo o negativo que recibieron placebo. Con respecto a la sinusitis no se observaron cambios con el tratamiento con claritromicina la hibridación *in situ* revelaron no significancia diferencia entre la expresión de los mediadores de la base de los tejidos de las vías aéreas o BAL entre los sujetos con PCR-positivo y negativo. Sin embargo, los sujetos con PCR-positivo quienes recibieron claritromicina demostraron una disminución en el factor de necrosis tumoral-alfa (p = 0.006), IL-5 (p = 0.007) e IL-12 (p = 0.0004) y RNA m en BAL y el RNA m del TNF en la vía aérea (p = 0.0009). Los pacientes con PCR-negativos que recibieron claritromicina solamente demostraron una reducción en el TNF-alfa (p = 0.01) y RNAm IL-12 (p = 0.002) en BAL y RNAm de TNF-a en tejido respiratorio (p = 0.004). No hubo diferencia significativa en la expresión de citocinas en los sujetos quienes recibieron placebo. **Conclusiones:** Se soporta la hipótesis que la terapia con claritromicina mejora la función pulmonar, pero solamente en los sujetos con PCR-positivo para *Mycoplasma y Chlamydia pneumoniae*.

Efectos del interferón gamma exógeno en pacientes con rinosinusitis crónica resistente a tratamiento y alteración en la producción del interferón gamma: Un estudio piloto

Jyonouchi H, Sun S, Kelly A.
Departments of Pediatrics and Otolaryngology, School of Medicine, University of Minnesota, Minneapolis.

Objetivos: Evaluar los efectos del tratamiento con interferón gamma exógeno en pacientes con rinitis crónica y evidencia de producción aberrante de interferón gamma (IFN-gamma) y las citoquinas reguladoras. **Métodos:** Se incluyeron 10 pacientes con tratamiento para rinosinusitis crónica resistente a tratamiento (4 hombres y 10 mujeres) los cuales fueron tratados con interferón gamma exógeno (50 µg/m^2), fueron evaluados retrospectivamente mediante evaluaciones de resultados clínicos comparados con hallazgos clínicos y de laboratorio antes del tratamiento con interferón gamma. **Resultados:** La producción alterada de IFN-gamma se sospechó mediante (1) disminución de la producción de IL-12 (n = 1), (2) defectos en las señales del receptor de IL-12 (n = 4), (3) defectos intrínsecos en IL-12 (n = 4) y (4) disminución de la producción de IFN-gamma. Ocho pacientes tuvieron historia de otitis media crónica con cultivos bacterianos positivos de muestras de lavado de los senos. Se reportaron varias reacciones dérmicas adversas a varios antibióticos en 7 pacientes. Asma se registró en 4 pacientes. Los síntomas de sinusitis fueron mejor controlados en los 9 pacientes que recibieron IFN-gamma exógeno por 3 meses. En un paciente el tratamiento con IFN-gamma fue suspendido después de 3 semanas debido a supuesto temblor que más tarde fue diagnosticado como un tic. Se reportaron procedimientos quirúrgicos repetidos y hospitalizaciones en 2 pacientes después del tratamiento con IFN-gamma, debido a otitis media crónica recurrente, mastoiditis, infección del catéter y fuga del tubo G. El tratamiento con IFN-gamma se suspendió en uno de los pacientes anteriores debido a neutropenia que ocurrió después de la infección del catéter. Los efectos secundarios por la utilización del IFN-gamma exógeno fueron generalmente limitados a reacciones dérmicas locales. **Conclusiones:** El interferón gamma exógeno puede ser una opción terapéutica en un subgrupo de pacientes con rinosinusitis crónica resistente a tratamiento y evidencia de alteración de la producción de IFN-gamma.

Mecanismos de inmunoterapia con alergeno

Akdis M, Schmidt-Weber C, Jutel M, Cezmi AA, Blaser K.
Swiss National Science Foundation and Swiss Institute of Allergy and Asthma Research.

Estudiando apicultores quienes son picados frecuentemente por veneno de abeja se ha visto que la respuesta contra el antígeno principal más alergénico del veneno de abeja, la fosfolipasa A2 (PLA) se suprime 7 días después de que han sido picados. Se incrementa la producción de IL10 por las células T y tanto las células Th1 y Th2 son suprimidas. Disminuye la producción de IL4 e IFN gama por las células T específicas para PLA, mientras que se estimula la producción de IL10. IL10 es la principal citocina inflamatoria, existen estudios que demuestran que inhibe la respuesta Th1 y Th2. Se ha relacionado con la inducción de tolerancia. La inmunoterapia específica es la única cura para alergia mediada por Th1. Un incremento en anticuerpos IgG bloqueadores de antígeno, principalmente clase IgG4, la generación de LT CD8 moduladores de IgE, y la reducción en el número de células cebadas y eosinófilos. Existe una disminución en la producción de IL4 e IL5 por los linfocitos T CD4 con incremento de IFN gama. También existe generación de linfocitos T CD4 CD25 que secretan IL10 y TGF beta y suprime la respuesta inducida por aler-

Vol. 13, Núm. 2 • Mayo-Agosto 2004

geno. Las células T CD4 CD25 antes de la terapia no presentan esas propiedades supresoras. En los aeroalergenos se encuentra una respuesta similar donde IL10 y TGF beta son los responsables de la supresión inducida por la inmunoterapia específica. Con incremento de ambas citocinas después de 70 días de tratamiento y disminución de IL5, IL13 e IFN gama. Los linfocitos T CD4, CD25 positivos conteniendo IL 10 incrementaron de 2.5% a 34.2% después de 70 días de tratamiento. IL10 además de generar tolerancia en las células T también regula la formación específica de isotipo, disminuye la respuesta de IgE a un fenotipo predominantemente IgG4. Los individuos con inmunoterapia específica muestran un incremento de IgA e IgG4 paralelo a un aumento en TGF beta e IL10. IL10 regula a la baja la función de los eosinófilos y la actividad y supresión de producción de IL5, inhibe la producción endógena de GM-CSF y la producción de CD40 en los eosinófilos activados y favorece la apoptosis de los eosinófilos. Los estudios moleculares muestran que IL10 suprime sólo los linfocitos F beta inhibe la proliferación de células B y la secreción de anticuerpos. Ha sido implicado en la inducción de switch de clase y secreción de IgA y actúa de manera importante en la respuesta inmune de mucosa. Inhibe la expresión de MCH II en monocitos.

Alergia a alimentos del mar

Ree KL, Lehrer S.
Section of Allergy and Clinical Immunology, Tulane University School of Medicine, New Orleans.

La alergia a alimentos es definida como una reacción de hipersensibilidad por los alimentos que puede producir un rango de síntomas que afectan a la piel, tracto respiratorio y gastrointestinal a través de mediación por IgE y no IgE. La alergia a alimentos no sólo es ingiriéndolos también se puede dar inhalándolos por la vía respiratoria, contacto directo con la piel, la alergia ocupacional durante el contacto directo, el cocinarlos. Se ha estimado que el 50% de las personas que son alérgicas a una especie particular de pescado pudiera ser a una segunda especie y el 75% pudiera ser alérgico a otro tipo de crustáceo. Generalmente se requiere de una alta concentración de alergenos para producir síntomas, se ha demostrado que la administración de antiácidos favorece el mayor desarrollo de alergia inducida por alimentos por la degradación de la proteínas. Se demostró en un estudio de dos grupos a los que consumieron caviar y a un grupo se les administró ranitidina, omeprazol, sucralfato y los que tomaron estos fármacos incrementaron los niveles de IgE para el caviar y reactividad de células T y conteo de eosinófilos y mastocitos en el tracto gastrointestinal. La parvalbumina es la proteína alergenita mayor encontrada en el músculo de pez y anfibios. Una de las primeras y más extensas parvalbuminas caracterizadas es GAD c1 es el mayor alergeno del báltico que regula calcio en el sarcoplasma. En los invertebrados como el crustáceo, moluscos, insectos y arácnidos uno de los mejores conocidos alergenos proteicos es la tropomiosina, la cual es encontrada en el músculo la Pen a 1 de la tropomiosina del camarón en el 85% de los sujetos con alergia al camarón, otro de la tropomiosina no alimento del mar es el aeroalergeno Derp p/Der f 10 en el polvo de las casas y Per a 7 en la cucaracha americana. En algunos casos se ha encontrado reactividad cruzada de la tropomiosina de la cucaracha, polvo de casa y del camarón, esto es soportado por la idea que la preservación homologada natural de tropomiosina en el camarón, cucaracha y polvo casero que conduce la reactividad cruzada entre varios invertebrados.

El rol del eosinófilo en la respuesta de defensa del huésped ante parásitos

Kilon AD, Nutman TB.
Helminth Immunology Section. Laboratory of Parasitic Diseases National Institute of Allergy and Infections Disease, National Institute of Health. Bethesda, Md.

Introducción: Las infecciones por parásitos son causados por protozoarios unicelulares o helmintos multicelulares (gusanos). Los helmintos tienen diferentes estadíos durante su desarrollo en la infección, cada estadío desarrollado puede tener diferentes identidades antigénicas. Ya que el complejo ciclo de vida del parásito puede ser mantenido solamente a través de pasar por huéspedes intermediarios y definitivos para lo cual el parásito debe de llevar a cabo métodos adaptativos que optimicen la propagación y perpetúen la infección. Un ejemplo de éste es schistosomes y filaria pueden sobrevivir en el tejido del huésped hasta 20-30 años produciendo huevos y larvas. La inmunidad contra la mayoría de los parásitos es dependiente de Cel T Cel B y macrófagos, la infección por parásitos y helmintos induce una respuesta que está caracterizada por IgE a nivel periférico y central similar a una reacción alérgica, sin embargo en este caso induce reacción patológica. **Características generales de la respuesta inmune a parásitos:** La eosinofilia y el incremento de la IGe está asociada con un incremento de las citocinas IL4, IL5, el rol crítico de la IL-5 está siendo claramente demostrado en modelos animales donde la falta de IL5 por sí misma es suficiente para causar infecciones graves de helmintiasis. Otras citoquinas

son necesarias para el reclutamiento de los eosinófilos como IL4, 13, y quimioquinas como RANTES y exotoxinas. Factores de transcripción se han relacionado en la regulación de IL5 incluyendo factor NF, IL6, NF-AT y GATA-3 parece ser que este gen GATA3 juega un papel clave en la eosinofilia inducida por helmintiasis. Los cambios que lleva a cabo el eosinófilo cuando es activado *in vitro* van desde expresión de moléculas de activación CD69, CD25, CD44 y HLA-DRy, aumento de la citotoxicidad celular a través de los gránulos, citoquinas, leucotrienos. La cinética de la eosinofilia no es bien conocida en 55 voluntarios que se les infectó con *Necator americanus* se encontró aumento del conteo de eosinófilos en sangre periférica entre 2-3 semanas después de la infección y el pico máximo entre 7-9 semana. Este incremento fue acompañado de un incremento paralelo del conteo total de leucocitos, otro ejemplo es en la exposición a linfáticos, el cual el pico máximo ocurrió entre la semana 11 y 30 de infección, lo cual es consistente con las diferencias del ciclo del parásito, más interesante es ver la disminución de la eosinofilia aún sin tratamiento, sugiriendo una contrarregulación. **La epidemiología evidencia el rol de los eosinófilos:** A partir de 1939 los eosinófilos fueron postulados como responsables de la respuesta inmune a parásitos, la evidencia inicial fue la evidencia histológica de eosinófilos alrededor de los tejidos infectados por helmintos en biopsia, posteriormente *in vitro* los parásitos eran muertos por eosinófilos en la presencia de anticuerpos, complemento o ambos o producto de los gránulos de los eosinófilos En modelos animales los anticuerpos anti-IL5 previenen la aparición de eosinófila en tejidos periféricos y sangre, sin embargo esto hace que también aumente la susceptibilidad a infecciones por *T spiralis, Trichuria muris, schistosomiasis*. En la infecciones por *Angiostrogylus cantonesis* a nivel de SNC su prolongada supervivencia ha sido relacionada con anticuerpos anti IL-5 o deficiencias del receptor α. En estudios en humanos infectados por Oncocerca la producción de citoquinas en respuesta a la infección parasitaria se han demostrado niveles elevados de IL-5 a través de PBMC's mayor en los pacientes en los cuales es endémica esta enfermedad que en los que tienen infección individual. El mecanismo por medio del cual el eosinófilo protege ante infecciones contra helmintos es complejo, y no del todo entendido peor en la mayoría de los casos involucra respuesta inducida por anticuerpos, complemento o ambos o proteínas gránulos e intermediarios reactivos intermediarios. Los helmintos y los parásitos también son fagocitados y pueden ser muertos solamente si estas células han sido activadas por productos de la respuesta inmune adaptativa. Los eosinófilos que se acumulan en los tejidos después de la infección por helmintos juegan un papel en la defensa innata, por ejemplo la larva de *S. stercolaris* puede ser muerta 72 hrs después de su implantación en el tejido. La asociación entre la severidad de las manifestaciones clínicas y la disminución de la activación eosinofílica puede ser demostrada. Sin embargo los eosinófilos pueden causar daño en los tejidos a través de diferentes mecanismos incluyendo infiltración del tejido (ocupando espacio), fenómenos tromboembólicos causados por hipercoagulobilidad inducida por el eosinófilo y la liberación de gránulos de los eosinófilos y otras sustancias tóxicas. Las proteínas catiónicas eosinofílicas incluyendo proteína básica mayor, proteína catiónica y neurotoxina derivada del eosinófilo son tóxicos para tejidos normales. De esta manera los eosinófilos pueden contribuir a la patogenia de estas enfermedades en modelos animales al introducir antígenos de Oncocerca en la córnea es seguido a las 73 hrs de infiltración eosinofílica corneal un componente característico de la queratitis por Oncocerca, la atenuación de ambas, la respuesta de eosinófilos y la inflamación intraocular es observada en los modelos deficientes de IL-4, y la infiltración eosinofílica y la inflamación corneal es incrementada en los modelos tratados con IL-12. Otros modelos son los granulomas hepáticos que contienen gran cantidad de eosinófilos, esto asociado a respuesta TH2. **Conclusión personal:** Un buen artículo de revisión donde nos da a conocer la gran diversidad de formas en las cuales el eosinófilo influye en la respuesta a parásitos e incluso pudiendo ocasionar daño a los tejidos.

Curso clínico de la neumonía intersticial linfoidea concurrente y la inmunodeficiencia común variable

Scannella ER, Fasanob MB, Larjb M.
Department of Pediatrics, Wake Forest University Baptist Medical Center, Winston-Salem, NC; and the Department of Medicine, Wake Forest University Baptist Medical Center, Winston-Salem, NC. USA.

Antecedentes: La inmunodeficiencia común variable (CVID) es un síndrome heterogéneo, caracterizado por hipogammaglobulinemia, respuesta alterada a anticuerpos y defectos en los linfocitos. Las complicaciones respiratorias incluyen neumonía y bronquiectasias. La neumonía intersticial linfoidea (LIP) y la granulomatosis semejante a sarcoidosis ocurren infrecuentemente. Los raros reportes de casos describen el curso clínico y el manejo de la LIP en la CVID. **Métodos:** Una mujer afro-americana de 19 años de edad se diagnosticó con CVID a la edad de

Vol. 13, Núm. 2 • Mayo-Agosto 2004

10 años, cuando ella se presentó con meningitis estreptocóccica, neumonía, sinusitis y esplenomegalia. Se documentaron hipogammaglobulinemia y respuestas ausentes a anticuerpos, por lo tanto, se inició terapia con IVIG. Las evaluaciones con CT abdominales y de tórax al momento del diagnóstico de CVID mostraron cambios retículo-nodulares pulmonares difusos y linfadenopatía mediastinal, biliar, axilar y abdominal (LAD). La esplenectomía y la biopsia de los nódulos linfáticos revelaron una hiperplasia linfoidea benigna sin granulomas. Los resultados de la biopsia pulmonar a cielo abierto a la edad de 15 años revelaron infiltrados linfocíticos septales y alveolares e interlobulares, consistentes con LIP. Se le iniciaron esteroides orales. El curso clínico incluyó un empeoramiento en el acortamiento de la respiración y hallazgos progresivos de LIP en la CT, además de una enfermedad pulmonar intersticial nodular extensa, en ausencia de infección. Las pruebas de función pulmonar mostraron un defecto restrictivo moderado estable con deterioro progresivo del intercambio gaseoso. La repetición de la valoración inmune reveló IgG >1,100 mg/dL (con el uso de IVIG) con IgA ausente, IgM baja y un número y función de células T normal. Este reporte de caso describe la progresión de la LIP, documentada por una difusión pulmonar de CO disminuida, a pesar de la administración de IVIG (600 mg/kg) cada 21 días durante 9 años y prednisone (10-60 mg cada día) durante 5 años. **Conclusión:** La LIP coexistente con CVID se manifiesta por una enfermedad pulmonar restrictiva avanzada y deterioro del intercambio gaseoso progresivo a pesar del tratamiento agresivo con IVIG y esteroides.

Asociación de IL-12 B como polimorfismo promotor en datos longitudinales de pacientes asmáticos de 7 a 42 años

Khoo SK, Hayden CM, Bapp MR.
School of Pediatris and Child Health, University of Western Australia, Perth, Australia. Department of Respiratory Medicine, Royal Children´s Hospital, Murdoch Children's Research Institute, Melbourne, Australia.

El gen de la IL-12 B que codifica para la cadena P40 de IL 12, como una citosina proinflamatoria que antagoniza la expresión de Th2 y su aumento, pueden jugar un papel crítico en la patogénesis de la inflamación de la vía aérea observada en el asma. Recientemente se ha mostrado un polimorfismo promotor del gen asociado a la severidad del asma en niños pero sólo en heterocigotos. **Objetivo:** Probar la hipótesis de que el polimorfismo promotor de IL-12 B está asociado a susceptibilidad de asma, severidad y su relación con fenotipo, en una cohorte con datos fenotípicos longitudinales de la niñez a la vida adulta. **Métodos:** 401 niños de 7 años (106 niños control; 295 asmáticos) y 83 de 10 años con asma severa se recluyeron de 1957 de una cohorte de nacimiento, se determinó su estado atópico, pruebas funcionales respiratorias a la edad de 7, 10, 14, 21, 28, 35 y 42. A la edad de 42 años, se tomaron muestras de sangre de 244 pacientes pera realizar genotipo y la determinación de IgE plasmática. El genotipo se determinó por medio de fragmentos de restricción de PCR, un método de polimorfismo usando ALu-1 y confirmando en 10% de las muestras con una secuenciación directa. **Resultados:** Los genotipos de IL-12 B se asociaron a susceptibilidad de asma, severidad o atopia, a las edades de 7 y 42 años. Los niveles totales de IgE sérica a la edad de 42 años en un hombre con alelo CTCTAA fue mayor que en esos homocigotos para el alelo GC (p igual 0.42), donde no se encontró ninguna diferencia con mujeres. En todas la edades con una copia de alelo CTCTAA tiene más bajo porcentaje de niveles previos de FEVI y FVC comparado con aquellos que no tienen este alelo; estas diferencias fueron significativas a la edad de 10 y 14 años (p menor de 0.05) y en el subgrupo de asma a la edad de 7 años (p igual a 0.001). **Conclusiones:** En este grupo longitudinal de estudio de sujetos asmáticos con datos comprensivos de la severidad de asma, no se encontró evidencia que sustente la presencia de efecto heterocigoto del polimorfismo de promotor IL-12 B en los niveles de asma en la niñez o en la vida adulta. El polimorfismo no se asoció con susceptibilidad a asma pero el alelo CTCTAA puede estar asociado con niveles elevados de IgE sérica en hombres en la niñez.

Identificación de otras proteasas como un gen principal en el asma

Burton Z.
Journal of Allergy and Clinical Immunology.

Numerosos loci genéticos y genes candidatos han sido identificados como contribuidores en el fenotipo y en la susceptibilidad del asma, el gen específico del asma (o genes) localizados en cada locus de susceptibilidad, los cuales aún son desconocidos. En el presente estudio, los investigadores identificaron el gen responsable de susceptibilidad del asma, localizado en el cromosoma humano 2q14-32. Notablemente, el gen IL-1 es localizado en esta región, y el estudio se realizó en 244 familias con asma atópica, (definida por resultados mediante cuestionarios y por determinación e IgE). Los polimorfismos de un solo nucleótido no fueron encontrados en la IL-1,

pero hubo asociaciones con otros marcadores de microsatélite. La secuencia 462 kb identificado en el SPNs 105 del cromosoma artificial contigua, estableciendo una alta densidad de desequilibrio en el mapeo. Innecesariamente, el alelo 1 fue demostrado para codificar para un polimorfismo en el promotor de un dipeptidil peptidasa DPP, miembro de una familia que pierde la unión de la proteína nuclear en la célula T. Subsecuentemente, los autores clonaron este miembro de la familia DPP, designado DPP10, demostrando que el codón par 3.6-kb cDNA. El DPP 10 está organizado por 26 exones y existen diferentes formas, incluyendo especies transmembrana y una forma soluble. El análisis estructural predictivo que el DPP10 remueve dipéptidos N-terminales en las proteínas, previendo que el penúltima residuo es una prolina, seguido de una serina en el segunda región (aminoácido-posición). Buscando para las citocinas con las que se modifican con el P DPP, incluyendo la eotaxina, RANTES y la IL-18. Hay otra identificación de otra proteasa (ADAM 33), la cual sugiere un rol crítico para activar las proteasas en el desarrollo del asma y en las enfermedad alérgicas. Por lo tanto, los modificadores de estas proteasas podrían en algún momento ayudar a la terapia del asma.

La adición de Zafirlukast a la ceterizina mejora el tratamiento de la urticaria crónica en pacientes con resultados positivos a la prueba cutánea del suero autólogo

Scout EB, Levin L, Berstein JA.
Department of Internal Medicine, Division of Immunology, Cincinnati, Ohio, and the Center for Biostatistical Services, University of Cincinnati College of Medicine, Cincinnati, Ohio.

Antecedentes: Debido a que los leucotrienos tienen potentes efectos locales en la vasculatura cutánea, los antagonistas de los leucotrienos podrían ser efectivos en el tratamiento de la urticaria crónica (UC). **Objetivo:** Un ensayo doble ciego placebo-controlado comparando 10 mg/día de ceterizina en combinación con Zafirlukast 20 mg dos veces/día *vs* Ceterizina 10 mg/día y placebo fue conducido para determinar en qué medida los sujetos con UC se benefician de la terapia añadida con un agente modificador de los leucotrienos. **Métodos:** Pacientes de 12 años de edad o mayores con una historia de UC (más de 6 semanas de duración) que requirieron documentación de 6 o más habones durante al menos 2 días a la semana y una respuesta sub-óptima a la terapia con antagonistas H 1 fueron incluidos en el estudio. Al momento del inicio a todos los pacientes se les realizó la prueba cutánea del suero autólogo (PCSA) para evaluar la potencial presencia de autoanticuerpos contra FcεRI o IgE. Los sujetos que cumplieron los criterios de entrada fueron tratados con ceterizina 10 mg/día y placebo dos veces al día por una semana. Aquellos pacientes con habones persistentes fueron aleatorizados para recibir ceterizina 10 mg/día y zafirlukast 20 mg dos veces/día o ceterizina 10 mg/día y placebo. En cada visita semanal sucesiva se registraron los valores de efectividad (VE) y la escala análoga visual (EAV) por parte del paciente y del médico. El análisis estadístico fue usado generalizando las ecuaciones de estimación para comparar el efecto de la terapia combinada *vs* monoterapia con los puntajes de VE y EAV. **Resultados:** La terapia combinada con zafirlukast demostró una modesta pero significativa mejoría en comparación a la monoterapia con ceterizina en los registros de la EAV en la visita 4 y a lo largo de las visitas de tratamiento 4 a 6. Los sujetos con PCSA positiva que recibieron terapia combinada en comparación con los sujetos con PCSA negativos exhibieron una significativa mejoría en el registro de EAV a lo largo de las visitas 4 a 6. No hubo resultados significativos para los pacientes con resultados negativos para La PCSA. **Conclusiones:** Los resultados de este estudio indican que únicamente pacientes con UC autoinmune positiva (PCSA positiva) refractaria a la monoterapia con antagonistas H1 podrían beneficiarse de la adición del antagonista de los receptores de leucotrieno D4 zafirlukast a su régimen de tratamiento. Estos resultados sugieren que el tamizaje de rutina de los pacientes con UC con PCSA podría ser útil en la elaboración del algoritmo terapéutico en el manejo de la UC.

Una clasificación de plantas comestibles alergénicas

Braitender H, Radauer C.
Departament of Pathophysiology. Medical University of Viena.

Las plantas que son consumidas por los humanos contienen diferentes tipos de proteínas, por ejemplo el número máximo de genes expresados en un endoesperma fue estimado en 4,500 y 8,000. Este mismo número de proteínas pueden ser capaces de excitar una respuesta alérgica en individuos atópicos. Las clasificaciones que existen se han realizado tomando en cuenta su función biológica, por el tipo de familia de proteínas a la que pertenecen. La clasificación más natural es aquella basada en ambas tanto en su propiedad estructural así como en sus funciones de acuerdo a las proteínas que la conforman. La mayoría de las plantas comestibles alergénicas pertenecen al grupo de la superfamilia cupón, y a la superfamilia de la prolamina, muchas plantas tienen

Vol. 13, Núm. 2 • Mayo-Agosto 2004

proteínas relacionadas u homólogas que son las asociadas cuando un paciente tiene alergia al cacahuate y a los cereales. Estas mismas proteínas relacionadas con patogenicidad son las involucradas con reacciones cruzadas en la alergia al latex con reacciones a pólenes y frutas. La superfamilia cupón es una familia de proteínas la cual conserva dos cadenas de dominios cortas y una barrera estructural, dentro de esta familia se incluye a la globulina que es uno de los mayores componentes de las dieta humana, ha sido estudiada en la mayoría de las leguminosas y en particular en la soya y el cacahuate. Leguminosas: son proteínas examéricas que inicialmente son transportadas y ensambladas a través de un sistema secretor trimérico. Los epítopes de la IgE de la cadena ácida G1 se ha encontrado de manera similar epítopes conformacionales en el cacahuate en la posición glicina Ara h3. Cada cadena básica de las 5 subunidades de glicina se han relacionado con formación de IgE en pacientes alérgicos a la soya. La superfamilia de la prolamina fue nombrada así de acuerdo a un esqueleto de cisteína en la secuencia de proteínas, en esta familia se encuentran los cereales, la mayoría de estas proteínas se caracterizan por contener grandes cantidades de prolamina y glutamina. 2's albúmina son un grupo de proteínas presentes en plantas dicotiledonas, son proteínas heterodiméricas que consisten en aproximadamente dos cadenas polipeptídicas de aproximadamente 4-9 Kd. En conclusión, este sistema de clasificación de plantas comestibles alergénicas por familia de proteínas provee una importante herramienta de trabajo para estudiar la estructura funcional de las alergias inducidas por plantas comestibles, este sistema facilita también la predicción de potenciales alergenos y sus reacciones cruzadas, han sido de particular interés de aclarar cuáles son miembros alergénicos y no alergénicos de estas proteínas y entender así el resultado de su potencial efecto alergénico.

Vasculitis

Langford CA.
Immunologic Disease Section, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Bethesda.

La vasculitis se caracteriza por inflamación de los vasos sanguíneos. La inflamación puede condicionar aneurismas, hemorragia o ruptura de los vasos sanguíneos e isquemia tisular. Los citocinas median cambios en la expresión y función de las moléculas de adhesión con activación inapropiada de los leucocitos y células endoteliales. Arteritis granutomatosa de aorta y vasos mayores, preferencia por ramas extracraneales de arteria carótida. Con frecuencia involucra arteria temporal. Pacientes mayores de 50 años asociado a polimialgia reumática. Inflamación gronulomatosa de aorta y vasos mayores. Usualmente ocurre en menores de 50 años. Inflamación necrotizante de arterias de pequeño y mediano calibre sin glomerulonefritis o vasculitis en arteriolas, capilares o vénulas. Arteritis que involucra arterias de pequeño, mediano y gran calibre en asociación con síndrome de linfonodos mucocutáneos. Las coronarias se involucran con frecuencia. Lo aorta y venas pueden estar involucradas. Usualmente ocurre en niños. Inflamación granulomatosa que involucra tracto respiratorio, y vasculitis necrotizante que afecta vasos de pequeño y mediano calibre (capilares, vénulas, arteriolas y arterias). Lo glomerulonefritis necrotizante es común. Inflamación granulomatosa rica en eosinófilos que involucra el tracto respiratorio y vasculitis necrotizante que afecta los vasos de pequeño y mediano calibre asociado con asma y eosinofilia. Vasculitis necrotizonte con pocos o ningún depósito inmune que afecta vasos pequeños (capilares, vénulas, arteriolas). Vasculitis con depósitos inmunes predominantemente IgA afecta vasos pequeños (capilares, vénulas y arteriolas). Típicamente involucra piel, intestino, glomérulo, asociado con artralgias o artritis. Vasculitis con depósitos inmunes crioglobulinémicos, afecta vasos pequeños (capilares, vénulas o arteriolas) asociados con crioglobulinas en suero. Piel y glomérulos se encuentran involucrados con frecuencia. Angitis leucocitoclástica cutánea sin vasculitis sietémica o glomerulonefritis. Los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA) han sido estudiados en la vasculitis. Se han identificado 2 tipos ANCA dirigidos contra los serin proteasa 3 (PR3) que causa patrón de inmunoflurescencia citoplásmica (cANCA) sobre neutrófilos fijados con etanol. Y ANCA dirigidos contra mieloperoxidasa del neutrófilo (MPO) que origina inmunofluorescencia perinuclear (pANCA). ANCA se ha asociado fuertemente entre granulomatosis de Wegener (GW) y PR3/cANCA (sensibilidad 28-92% y especificidad de 80-100%). En pacientes con sinusitis y sedimento urinario nódulos pulmonares y/o infiltrados en quienes se ha descartado infección, el valor predictivo positivo de PR3/cANCA para GW excede 90%. Otras vasculitis como la arteritis de células gigantes, arteritis de Takayasu, enfermedad de Behçet no se asocian con ANCA. Los niveles de ANCA varían durante el curso de la GW. Los pacientes con enfermedad activa tienen los niveles más altos en comparación con los pacientes en remisión. **Arteritis de Takayasu:** Vasculitis granulomatosa que afecta aorta, sus ramas principales y la arteria pulmonar. Se presentan síntomas sistémicos como fatiga, molestar, pérdida de peso, diaforesis noctur-

Vol. 13, Núm. 2 • Mayo-Agosto 2004

na, fiebre, artralgias, mialgias, pero pueden estar ausentes en 13 a 80% de los pacientes. A la EF con soplo, pulsos disminuidos, TA asimétrica, regurgitación valvular, sensibilidad arterial en carótida. Hipertensión en 32 a 93% de los pacientes contribuye a lesión cardiaca, renal o cerebral. 45% tienen recaídas, y 23% nunca alcanzan la remisión. Lo sobrevida a los 15 años se estima en 83%. La mortalidad se da por la progresión de retinopatía, hipertensión, regurgitación aórtica y aneurismas. El arteriograma es importante para diagnóstico y determinar la extensión de lo lesión, los hallazgos son estenosis de los vasos, oclusión o aneurismas. Lo actividad de la enfermedad se establece por los síntomas clínicos, VSG y cambios en la arteriografía. Sin embargo estos últimos pueden no observarse hasta en un 44% de los pacientes que se consideran que están inactivos. El tratamiento es 1 mgkd de prednisona. Ésta es efectiva en 25 a 100% de los pacientes. Un 52 a 60% alcanzan la remisión. La inmunosupresión se considera para pacientes en quienes los glucocorticoides no fueron suficientes, con metrotexate a 15 a 25 mg/sem junto con glucocorticoides. La ciclofosfamida se reserva para pacientes con enfermedad activa que no responden o son intolerantes al metrotexate. El tratamiento quirúrgico se considera en pacientes con lesiones que ocasionan isquemia. Como hipoperfusión cerebral, hipertensión renovascular, claudicación, reparación de aneurismas, insuficiencia valvular. **Arteritis de células gigantes ACG:** Vasculitis gronulomatosa de vasos grandes que afecta preferencialmente las ramas extracraneales de la carótida. Causa más común de vasculitis sistémica, ocurre casi exclusivamente en mayores de 50 años, con predominio mujeres:hombres 2:1. Los síntomas incluyen cefalea, dolor en mandíbula o lengua, claudicación, o fiebre, síntomas constitucionales. Lo polimialgia reumática se caracteriza por dolor y rigidez matutina en los músculos proximales de hombro y cadera, se presenta en 40 a 50% de los casos. A la EF nodularidad, sensibilidad, ausencia de pulsos en arteria temporal. La complicación más temida es pérdida de lo visión por arteritis de los vasos involucrados en la visión. Se manifiesta por diplopia, ptosis, ceguera permanente o temporal. Generalmente es autolimitada y la mortalidad es poco frecuente. La VSG se encuentra elevada en 80% de los pacientes. La biopsia de la arteria temporal muestra infiltración panmural de células mononucleares que puede ser granulomatosa, con histiocitos y mononucleares. La biopsia es positiva en 50 a 80% de los casos, en coso de ser negativa la primera biopsia se debe considerar biopsia del lado contralateral. El tratamiento con glucocorticoides previene la afectación ocular, se emplea prednisona de 40a 60 mg/d, y se disminuye paulatinamente. La VSG generalmente disminuye aunque puede permanecer elevada sin que se correlacione con la actividad de la enfermedad. Recaídas que requieren reiniciar con prednisona se presentan en 26 a 90% de los pacientes. Pacientes con afectación visual deberán recibir solumedrol 1 g/d por 3 a 5 días. **Granulomatosis de Wegener:** Vasculitis granulomatosa necrotizante que afecta vasos de mediano calibre. Puede aparecer a cualquier edad y afectar hombres y mujeres en igual proporción. GW es una enfermedad multisistémica que tiene predilección por tracto respiratorio alto, bajo y riñón. La inflamación de la mucosa nasal y de los senos resulta en isquemia cartilaginosa con perforación del septo nasal. La radiografía pulmonar puede mostrar nódulos solitarios o múltiples cavidades, infiltrado en vidrio despulido. La glomerulonefritis se presenta en 20% de los pacientes al momento del diagnóstico pero puede desarrollarse hasta en un 80% de los pacientes en el curso de la enfermedad. El involucro renal se puede detectar por sedimento urinario, ésta es asintomática y rápidamente progresiva. Las recaídas se presentan en 50% de los pacientes. El diagnóstico es por biopsia en tejido no renal, que demuestra inflamación granulomatosa, necrosis y agregados de neutrófilos, vasculitis granulomatosa. La biopsia pulmonar da el diagnóstico en 91% de los pacientes. Lo biopsia de los vías aéreas superiores es menos invasiva pero da el diagnóstico en sólo 21% de los casos. La histología renal muestra glomerulonefritis focal, segmentario, necrotizante, con pocos complejos no inmunes. El tratamiento con glucocorticoides (PDN 1 mgkd) se debe combinar con agentes citotóxicos (CFM 2 mgkd). Con este tratamiento 91% tienen mejoría y hasta 75% alcanzan la remisión. En enfermedad fulminante 1gd de solumedrol en dosis divididas en un periodo de 3 días. En combinación con 3 a 4 mgkd de CFM por 3 días, y posteriormente se reduce a 2 mgkd. Existen estudios donde la CFM al alcanzar la remisión es reemplazada por agentes menos tóxicos como mefrotexate 20 a 25 mg/sem o azatioprina 2 mgkd. Se administran por 1 a 2 años cuando el paciente alcanza la remisión y posteriormente se disminuye hasta suspenderlo. El mefrotexate también puede darse como inductor de la remisión excepto con enfermedad renal o hepática. **Polianglitis microscópica (MPA):** Se caracteriza por vasculitis necrotizante en vasos pequeños con pocos o ningún depósito no inmunes. Se caracteriza por glomerulonefritis, hemorragia pulmonar, mononeuritis, fiebre. De curso agudo y severo. La supervivencia a 5 años se estima en 74%. Los recaídas se presentan en 34% de los pacientes. El diagnóstico con biopsia muestro vesculitis necrotizonte de va-

Vol. 13, Núm. 2 • Mayo-Agosto 2004

sos de pequeño y mediano calibre; sin inflamación granulomatosa. Lo biopsia pulmonar revela capilaritis, hemorragia en el espacio alveolar. La biopsia renal es similar a la de GW. Pacientes con involucro renal, pulmonar o nervioso deben recibir CFM a 2 mgkd y PDN 1 mgkd. **Poliarteritis nodosa (PAN):** Las manifestaciones más frecuentes son hipertensión, fiebre, síntomas musculoesqueléticos y vesculitis que involucra nervios, tracto gastrointestinal, piel, corazón, y vasos renales no glomerulares. La sobrevida a los 5 años se estima en 80%. Las recaídas son poco frecuentes y se presentan en -10% de los pacientes. PAN se diagnostica por biopsia, o arteriografía. La biopsia revela inflamación necrotizante, que involucra arterias de pequeño y mediano calibre con neutrófilos abundantes, cambios fibrinoides y alteración de la lámina elástica interna. La arteriografía es para evaluar la circulación renal y visceral, se observan aneurismas, estenosis. Pacientes con alteración en SNC, gastrointestinal, cardiaco, que ponen en peligro lo vida deben recibir 2 mgkd de CFM y PDN. Pacientes sin enfermedad grave únicamente prednisona y la CFM se agrega cuando no hay remisión. PAN puede presentarse en pacientes con VHC, VHB, HIV. **Síndrome de Churg-Strauss (CSS):** Es una enfermedad rara caracterizada por asma, fiebre, hipereosinofilia y vasculitis sistémica. Afecta 3 de cada millón en cualquier edad y sin predominio de sexo. Tiene 3 fases: prodrómica con rinitis alérgica y asma, caracterizada por eosinofilia periférica e infiltrado tisular de eosinófilos, finalmente vasculitis que puede afectar nervio, pulmón, corazón, tracto gastrointestinal y riñón. Se caracteriza por frecuentes exacerbaciones de asma y recaídas de enfermedad vesculítica en 26% de los pacientes. El pronóstico depende de los factores de severidad de los sitios involucrados. En quienes tienen más de 2 sitios afectados la supervivencia es de 63% comparado con 88% en quienes tienen solo uno. El involucro cardiaco es lo principal causa de muerte y es factor de mal pronóstico. Las característicos histológicas incluyen infiltrados eosinofílicos, granuloma alérgico extravascular, vasculitis necrotizante de pequeños vasos. La prednisona 1 mgkd es efectiva. El asma puede persistir aún después de la remisión de la vesculitis y puede ser un factor que impida la suspensión del esferoide. Lo combinación de PDN y CFM se reserva para pacientes con enfermedad severa que pone en peligro la vida. **Vasculitis leucocitoclástica cutánea:** Lo vesculitis cutánea es la manifestación de vasculitis más frecuente. Las lesiones tienen la característica de púrpura palpable, puede haber pápulas necróticas, y lesiones ulcerativas. Histológicamente hay inflamación de los vasos pequeños en la dermis con leucocitoclasia. En más de 70% de los casos existe una causa subyacente como exposición a medicamentos, infecciones, malignidad, enfermedad de tejido conectivo, o manifestación de una vasculitis sistémica. El diagnóstico se establece hasta haber descartado otras causas. El curso varía desde un solo episodio hasta múltiples recaídas. La progresión a vasculitis sistémica es infrecuente. El tratamiento una vez descartadas otras causas es con el agente menos tóxico, los esteroides pero no existe un consenso para una dosis óptima. Otros agentes son colchicina, AINEs, antihistamínicos, dapsona. Los agentes citotóxicos se reservan en enfermedad severa. **Vasculitis crioglobulinémica:** Las crioglobulinas son inmunoglobulinas poli o monoclonoles que se precipitan en frío. Se presentan en conjunto con otros procesos como neoplasias linfoides o de células plasmáticas, infección crónica o enfermedad inflamatoria. De 34 a 71% de los pacientes no se encuentra otra causa conocida coma crioglobulinemia esencial. La mayoría de estos casos se deben a VHC. Se asocia con vasculitis, caracterizada por púrpura palpable, artritis, debilidad, neuropatía y glomerulonefritis, asociado con pobre pronóstico y falla renal. La terapia con INFα y ribavirina se emplea cuando se asocia a VHC. En casos severos se ha empleado, PDN, CFM, metrotexate, azatioprina, que mejoran la vesculitis, pero puede incrementar la viremia por VHC. **Púrpura de Henoch-Schönlein:** Vasculitis de vasos pequeños que afecta predominantemente a niños, cursan con antecedente de infección de vías respiratorias. Se manifiesta por púrpura palpable, artritis, involucro gastrointestinal y glomerulonefritis. Los síntomas gastrointestinales incluyen dolor tipo cólico, vómito e intususcepción. La enfermedad renal se caracteriza por hematuria y proteinuria, presente en 20 a 50% de los niños, 2 a 5% progresan a insuficiencia renal. Las recurrencias ocurren en más de 40% de los casos, en los primeros 3 meses del episodio inicial. El pronóstico es excelente, la mortalidad es de 1 a 3%. La biopsia de piel muestra vasculitis leucocitoclástica con depósito de IgA en las paredes de los vasos. Es autolimitada. Los esteroides disminuyen la sintomatología, riesgo de intususcepción. Su beneficio en enfermedad cutánea o renal no está probado. Glucocorticoides en combinación con agentes citotóxicos puede ser de utilidad en pacientes con glomerulonefritis y enfermedad renal progresiva. **Kawasaki:** Enfermedad vasculítica primera causa de alteración cardiaca en niños. 80% ocurre en menores de 5 años y con preponderancia en niños 1.5 veces más que en niñas. Inicia como enfermedad febril aguda, seguida en 1 a 3 días de exantema, inyección conjuntival, y cambios en la mucosa. 50 a 75% tienen adenopatía. Edema de extremidades ocurre en

Vol. 13, Núm. 2 • Mayo-Agosto 2004

fases tempranas. Alteraciones coronarias aparecen 1 a 4 semanas después del inicio de la fiebre, se presenta en 15 a 25% de los niños que no reciben inmunoglobulina. La IgV2g/kg disminuye la presencia de aneurismas coronarios, disminuye la fiebre e inflamación en miocardio. Aspirina 80 a 100 mgd. Monitorización con EKG y ecocardiograma 2 a 4 semanas después del inicio de la enfermedad. **Enfermedad de Behçet:** Enfermedad inflamatoria multisistémica que afecta vasos de cualquier calibre. Se caracteriza por úlceras orales, y al menos 2 o más de los siguientes: úlceras genitales recurrentes, lesiones oculares, lesiones cutáneas, prueba de patergia positiva. Los manifestaciones más severas son inflamación gastrointestinal y ulceración, ceguera, meningoencefalitis. La lesión en vasos grandes ocurre en 7 a 38% de los pacientes, y puede incluir trombosis, oclusión, aneurismas periféricos o de arterias pulmonares. Remite y recae con frecuencia. La mortalidad ocurre por perforación gastrointestinal, ruptura vascular, enfermedad del SNC en 4% de los casos. Las manifestaciones mucocutáneas se pueden tratar con glucocorticoides tópicos o intralesionales, dapsona o colchicina. La enfermedad en SNC y ocular requiere tratamiento agresivo con inmunosupresión con ciclosporina, azatioprina y clorambucil.

Manifestaciones oculares de enfermedades autoinmunes

Sayjal JP, Lundy DC.
Director of the Glaucoma Service at Naval Medical Center, San Diego Ca. Ophthalmology resident at Naval Center Medical San Diego Ca.

La artritis reumatoide, la artritis reumatoide juvenil, el síndrome de Sjogren, las espondiloartropatías seronegativas, el lupus eritematoso sistémico, la esclerosis múltiple, la arteritis de células gigantes y la enfermedad de Graves son enfermedades autoimunes comúnmente encontradas por los médicos familiares. Estas enfermedades autoinmunes pueden tener unos efectos sistémicos y oculares devastantes. Los principales síntomas oculares incluyen ojo rojo, ojo seco, sensación de cuerpo extraño en el ojo, prurito, fotofobia, dolor y cambios visuales y en ocasiones pérdida total de la visión, por lo que los médicos deben de tener un alto índice de sospecha ante la presencia de los síntomas previos para identificar precozmente una enfermedad autoinmune. El examen oftalmológico incluye agudeza visual, reacción pupilar, motilidad ocular, prueba de confrontación de campos, inspección externa y examen oftalmoscológico directo con tinción de fluoresceína, prueba de Schimers o prueba con fenilefrina. En general, el manejo de los efectos sistémicos con antiinflamatorios no esteroideos, corticoesteroides y agentes inmunosupresores son suficientes para aliviar los síntomas oculares. Cuando la función visual es amenazada, la terapéutica quirúrgica puede ser requerida. El diagnóstico temprano y una pronta terapéutica o referencia con el oftalmólogo puede prevenir las complicaciones oculares y sistémicas. En la AR aproximadamente el 25% puede tener manifestaciones oculares, las cuales incluyen queratoconjuntivitis sicca, escleritis, epiescleritis, queratitis, ulceración corneal periférica y menos comúnmente coroiditis, vasculitis retiniana, nódulos epesclerales, edema de mácula. En la ARJ acontece aproximadamente el 80% de las uveítis de los niños, el diagnóstico tardío puede ocasionar cataratas, glaucoma y ceguera. Aunque la uveítis puede ser vista en todas las formas de ARJ, es más frecuente en la forma pauciarticular. La mayoría de los pacientes pueden ser asintomáticos o con visión desenfocada. A la exploración física puede haber disminución de la agudeza visual, bandas queratopáticas, sinequias, cataratas o aumento de la presión intraocular, la terapia es con agentes ciclopléjicos, esteroides, anti-inflamatorios no esteroideos o agentes inmunosupresores. **Conclusiones:** Las enfermedades autoinmunes son frecuentemente encontradas por los médicos familiares, por lo que es importante no solamente entender los efectos sistémicos de estas enfermedades sino también de sus manifestaciones oculares. Las complicaciones oculares involucran a la cornea pero también puede afectar la conjuntiva, uvea, esclera, retina y estructuras adyacentes. La mayoría de estas enfermedades van a necesitar la referencia con el especialista.

Enfermedad de Kawasaki refractaria

Freeman AF.
Children's Memorial Hospital, University Chicago, IL.

El tratamiento inicial estandarizado para la enfermedad de Kawasaki en los EUA es una dosis única de gamaglobulina intravenosa a 2 gr por kg, más aspirina 80-100 mg.kg.día. El rol del tratamiento con esteroides es controversial. Los esteroides se han usado en la terapia en forma de terapia de rescate posterior a la falla con GGIV y la aspirina. Más estudios han documentado la mejoría clínica con el uso de los esteroides pero otros han sugerido que aumentan el riesgo para desarrollar anormalidades coronarias. En una muestra realizada en Boston, en Massachussets se manejó una dosis de pulso de metilprednisolona intravenosa agregado a

Vol. 13, Núm. 2 • Mayo-Agosto 2004

la dosis de GGIV y la aspirina en la forma inicial del tratamiento y se confirmó que la resolución es más rápida con el uso de la terapia esteroidea. 33 niños fueron rabdomizados en el día 4-10 (media de 7 días) de evolución de la enfermedad con aplicación de GGIV a 2 g/kg dosis más aspirina en promedio de 10 horas de su valoración, con o sin pulso de metilprednisolona en bolo, a la dosis de 30 mg.k posterior a la aplicación de GGIV. En el grupo en que se aplicó la metilprednisolona tuvieron un tiempo más corto de fiebre en promedio de 1 *vs* 1.9 días, la estancia hospitalaria fue menor: 1.9 *vs* 3.3 días y la VSG y la PCR disminuyeron en promedio a las 6 semanas. Las dimensiones de las arterias coronarias posterior al tratamiento no difirió en forma significativa entre los dos grupos aunque el número de los grupos fue pequeño. Por lo que se requiere hacer un estudio multicéntrico y así evidencia la justificación en forma rutinaria el uso de los esteroides en la terapia inicial. Se refieren además como factores de riesgo para desarrollar aneurismas coronarios: masculino, edad menor de 1 año, fiebre por más de 14 días o recurrente, hemoglobina menor de 10 g/dL, leucocitosis mayor de 30 mil, VSG mayor de 101 mm/h, y persistencia de elevación de PCR y de VSG mayor de 30 días, así como bandemia, y la plaquetopenia, hipoalbuminemia y por último se han agregado una elevada cuenta de neutrófilos y la presencia de fiebre incluso un día después de la aplicación de la GGIV en que se incrementa el riesgo hasta en un 13.8%. No hay una guía de manejo para los pacientes que no responden al tratamiento con GGIV y aspirina. Esto es importante por el gran riesgo de aneurismas coronarios como secuela incrementada por la fiebre prolongada. Algunos han propuesto predictores de no respuesta a la GGIV, como la anemia, PCr alta así como la DHL, de esto se ha propuesto el agregar el manejo como se describe al inicio del artículo, con metilprednisolona en bolo y si con esto no hay respuesta, están otras alternativas como el uso de ciclofosfamida, ciclosporina A y últimamente se ha utilizado el inflixiniab: Remicade, reporte de 7 casos en que se utilizó a 5 mg/kg en infusión. Con subsecuente normalización de la afección de coronarias (3 de 7).

Biología de prostaglandinas en la enfermedad inflamatoria intestinal

Wallace J.
Department of Pharmacology and Therapeutics, University of Calgary, Canada.

Las prostaglandinas juegan un papel importante en la mediación de muchos aspectos en la defensa de la mucosa gastrointestinal. Este rol fue primeramente demostrado con las drogas antiinflamatorias no esteroideas, que se han caracterizado por efectos ulcerogénicos en el tracto gastrointestinal superior, inhibiendo la síntesis de las prostaglandinas y en la disminución de la capacidad del estómago para producir prostaglandina contribuyendo en la generación de úlceras. Demostraciones subsecuentes que cuantifican las prostaglandinas pueden proteger el tracto superior e inferior del intestino. En mamíferos las prostaglandinas son producidas por el ácido araquidónico, son liberados de la membrana de los fosfolípidos a través de la acción de la fosfolipasa A2 o fosfolipasa C. La liberación del ácido araquidónico puede ser debido al ser metabolizado por enzimas severas, terminando en eicosanoides. Las prostaglandinas tienen 20 carbonos producidos por el ácido araquidónico a través de la enzima ciclooxigenasa COX, con 2 isoformas e inhibidor selectivo. Las prostaglandinas consideradas como mediador proinflamatorio, éstas son vasodilatadores, relacionados con otros mediadores que pueden contribuir a la formación de edema, responden a los nervios sensitivos sensoriales para responder al estímulo del dolor, consideradas como antiinflamatorias. La inhibición de las prostaglandinas no sólo contribuye a la generación de úlceras en el tracto gastrointestinal alto, pero también puede exacerbar la lesión en la mucosa en el intestino delgado y colon. Los mecanismos que ejercen las PG como acciones citoprotectoras no son establecidas firmemente, es conocido que estas sustancias pueden estimular moco y secreción de bicarbonato, mantienen flujo sanguíneo de la mucosa a través de mecanismos que no son entendidos, la resistencia de células epiteliales por lesión inducidas por citotoxinas. Los efectos antiinflamatorios de PG son atribuidos por las acciones de este grupo de mediadores en los componentes de la mucosa inmune en el epitelio. La mucosa gastrointestinal contiene un número sustancial de inmunocitos, incluyendo macrófagos, neutrófilos, eosinófilos. La densidad de estas células en la lámina propia existen varias consideraciones a lo largo del tracto gastrointestinal, algunos de estos inmunocitos actúan como centinelas de las señales de entrada dentro de la lámina propia para los patógenos. Las PG pueden relajar el músculo vascular. Cuando esta relajación ocurre con un incremento de la permeabilidad del endotelio vascular como lo pueden producir mediadores como la bradicinina, histamina o lecotrieno C 4 con la facilidad de extravasación de anticuerpos, factores de coagulación y factores de crecimiento. Otro evento en la interfase de componentes y el

Vol. 13, Núm. 2 • Mayo-Agosto 2004

endotelio vascular es la expresión de moléculas de adhesión en el endotelio vascular o circulación de leucocitos o ambos. Esta expresión es un componente esencial de la migración de leucocitos fuera de los vasos sanguíneos y de la infección.

Participación gastrointestinal en la púrpura de Henoch-Schönlein

Esaki M, Matsumoto T, Nakamura S.
Departments of Medicine and clinical Science and Anatomic Pathology, Graduate School of Medical Sciences, Japan.

Introducción: El diagnóstico de la púrpura de Henoch-Schönlein es difícil, especialmente cuando los síntomas abdominales preceden a las lesiones cutáneas. El objetivo de este estudio fue determinar la distribución de la participación gastrointestinal en la púrpura de Henoch-Schönlein. **Métodos:** Hallazgos radiográficos o endoscópicos de todo el tracto gastrointestinal, fueron respectivamente revisados en 7 pacientes con púrpura de Henoch-Schönlein. También se analizaron los hallazgos histopatológicos y se correlacionaron con los hallazgos de la esofagogastroduodenoscopia y colonoscopia. **Observaciones:** El duodeno y el intestino delgado fueron los más frecuentemente involucrados (6 pacientes, en cada sitio). Las radiografías de contraste del intestino delgado demostraron pliegues mucosos engrosados o moteados pequeños de bario. Los hallazgos de la endoscopia gastroduodenal fueron múltiples: úlceras irregulares, hiperemia y petequias en la mucosa del duodeno. En cuatro pacientes la segunda porción del duodeno fue la predominantemente afectada. Lesiones ulceradas acompañadas por hematomas protruyentes se detectaron en cuatro pacientes quienes tenían vasculitis leucocitoclástica diagnosticada por histopatología. **Conclusiones:** La endoscopia esofagogastroduodenal parece tener la mayor utilidad diagnóstica en pacientes en quienes se sospeche tener púrpura de Henoch-Schönlein con participación gastrointestinal.

Conceptos actuales en el tratamiento del asma en niños

Szefler SJ, Wohlberg H, Lambert H.
Chair in Pharmacokinetics, Divisions of Clinical Pharmacology and Allergy and Immunology, Department of Pediatrics, National Jewish Medical and Research Center, Denver, and Department of Pediatrics and Pharmacology, University of Colorado Health Sciences Center, Denver, Colorado, USA.

Propósito de la revisión: El propósito de esta revisión es presentar la literatura actual relacionada con el manejo del asma de la niñez. **Resultados recientes:** El asma persistente ahora se considera una enfermedad inflamatoria de las vías aéreas. Los corticoesteroides inhalados se reconocen como la medicación a largo plazo preferida del control. Las nuevas clases de medicaciones se han introducido durante los 5 años pasados, incluyendo los antagonistas de leucotrienos, los B2 agonistas de largo plazo, los corticoesteroides inhalados combinación con b2 agonistas de largo plazo, y anti-IgE (omalizumab). La investigación también se está orientando a entender el inicio temprano del asma. **Conclusiones:** El manejo del asma de la niñez ahora se está dirigiendo al reconocimiento temprano y a la intervención temprana. Actualizaciones recientes en los clínicos pronto darán las pautas de la enfermedad del asma para considerar la intervención con la terapia antiinflamatoria, corticoesteroides preferiblemente inhalados, en los niños que tienen exacerbaciones frecuentes del asma y un perfil del riesgo para el asma persistente. En niños con asma persistente, los corticoesteroides inhalados se reconocen como la terapia antiinflamatoria preferida. Los sistemas del cuidado médico que han adaptado este acercamiento han reconocido las ventajas de hospitalizaciones y visitas al departamento de urgencias reducidas. La investigación continua es necesaria para identificar el asma en un primer tiempo y así poder dirigir intervenciones para interrumpir el desarrollo de esta enfermedad.

Receptor tipo toll e inmunidad adquirida

Chandrashekhar P, Medzhitov R.
Howard Hughes Institute, Section of Immunobiology, Yale Universlty School Medicine.

El sistema inmune innato es capaz de reconocer patrones moleculares conservados en los microorganismos o bien productos de su metabolismo (PAMP's), a través de receptores de reconocimiento de patrones (PRR). Entre éstos se encuentra el receptor tipo toll, importante en la iniciación de una respuesta inflamatoria aguda. Los mecanismos de tolerancia central y periférica previenen la reacción de autoinmunidad, esto se lleva a cabo a través de moléculas coestimuladoras y células presentadoras de antígeno. La señal coestimuladora está dada por la interacción CD80/CD86. La expresión de estas moléculas coestimuladoras puede ser inducida por la presencia de agentes infecciosos. Dicha interacción activa a las células T contra algún agente infectante pero no contra péptidos autólogos. En este proceso los TLR juegan un papel importante. La función de los TLR está dirigida

Vol. 13, Núm. 2 • Mayo-Agosto 2004

contra los procesos microbianos agudos. La activación de los macrófagos a través de TLR lleva a la producción de citocinas IL1, 1L6, TNF y quimiocinas, necesarias para llevar a cabo la respuesta inflamatoria. TLR3, TLR4, TLR7 y TLR9 están involucrados en el reconocimiento de patrones virales y en la producción de interferón tipo 1, el cual induce la transcripción de proteínas para la eliminación del virus. Las células dendríticas expresan moléculas coestimuladoras al interactuar con TLR. Además los TLR contribuyen a la activación de linfocitos T cooperadores al controlar su supresión por LTr. Las citocinas secretadas por las células dendríticas al interactuar con TLR son importantes para que los linfocitos Th superen la supresión ejercida por los linfocitos Tr. La interacción de las células dendríticas con TL también favorece la secreción de IL12, para el desarrollo de una respuesta Th1, y secreción de INF gamma. Además de la inducción del isotipo IgG2 e IgG1. Los TLR pueden jugar un papel en la autoinmunidad, por ejemplo TLR9 reconoce CpG DNA viral, en caso de existir células apoptoicas que no se eliminan correctamente pueden liberar cromatina que active a los TLR9. Otro mecanismo son las infecciones crónicas, que al estimular de manera persistente pueden hacer que IL6 libere la supresión de Tr hacia linfocitos Th autorreactivos.

Mecanismos de la inmunoterapia

Stephen JT, Francis JN, Nouri-Nouri-Aria De Kayhan, Durham SR.
Upper Respiratory Medicine National Heart and Lung Institute Imperial College. United Kingdom.

La inmunoterapia de la inyección del alergénico es altamente eficaz en pacientes cuidadosamente seleccionados con enfermedad IgE-mediada y representa el único tratamiento inmunomodulador antígeno específico. Se han visto varias ventajas de la inmunoterapia como, mejorar la calidad de vida, además de prevenir nuevas sensibilizaciones y reducir la progresión de la rinitis y asma. Las citocinas son importantes en la inflamación alérgica, las células TH1 producen IFN gamma e IL2, mientras que las células TH2 producen principalmente IL4, ILS e IL13, las células TH2 caracterizan respuestas alérgicas humanas y están en las superficies mucosas. Hubo muchas investigaciones para poder determinar el cambio de TH2 a TH1, lo que se vio es el aumento de niveles de IL10, entonces la pregunta surge si juega un papel en la inducción de la tolerancia clínica. También se debe investigar el efecto de la inmunoterapia con relación a los receptores de LT. La IL 10 tiene un número de características antialérgicas documentadas durante la inmunoterapia, éstas incluyen la modulación de la producción de IL4 en favor de IgG4, suprimiría la producción de citocinas proalérgicas e induciría un estado hiposensibilizante. Se vio además este papel con el factor de crecimiento B. Hay algunas observaciones que indican que para el desarrollo de IgG4 después de la inmunoterapia pudiera requerir la exposición a epítopes de la LT y LB. Además se ha visto que los coadyuvantes son importantes en la inmunoestimulación. En conclusión, se indica que la inmunoterapia es altamente eficaz en pacientes seleccionados con enfermedad y sensibilidad IgE-mediada a una o un número limitado de alergénicos, es el único tratamiento inmunomodulador antígeno específico, modifica la historia natural de la enfermedad alérgica, inhibe las respuestas alergénico inducidas en piel, nariz y pulmón, aumenta los niveles de IgG principalmente IgG4 bloqueando los efectos IgE, altera TH1-TH2 a favor de TH1, induce IL10 que van a producir células T reguladoras que se ha detectado en sangre como en mucosa nasal, teniendo las IL10 propiedades antialérgicas y promoviendo ésta IL10 la producción de IgG4 por los LB. La eficacia y seguridad de la inmunoterapia se mejoran con una respuesta directa en la respuesta de las células LT.

Predicción de desarrollo de tolerancia a la leche en niños con hipersensibilidad a la leche de la vaca

Timo V, Sinikka H, Juntunen-Backman K, Kirsti K, Timo K, Riitta K, Pertti K.
Central Laboratory Turku University Hospital Turku Skin and Allergy Hospital. Development Center and the Institute of Biomedicine Pharmacology University of Helsinki, Finland.

La hipersensibilidad a la leche de la vaca ocurre en cerca de 2% a 3% de la población infantil. Se ha visto que un 53 a 62% es IgE mediada. En diversos estudios se ha observado que esta alergia a la proteína de la leche de vaca persiste generalmente hasta los 3 años de edad en el 13 al 49% de los niños con esta afección. Hay informes que están en conflicto de la utilidad de la prueba del pinchazo de la piel (prick) o de los niveles específicos del anticuerpo de IgE en predecir la persistencia de la alergia de la leche de la vaca. El propósito de este estudio fue determinar si el prick, IgE total, o los anticuerpos de IgE a las proteínas de la leche de vaca en la infancia podría predecir el desarrollo de tolerancia clínica en niños a la leche de vaca. Se siguieron a los niños hasta los 4 años. El estudio incluyó 180 niños con hipersensibilidad a la leche de vaca, siendo diagnosticados antes de los 12 meses de edad, el estudio fue realizado doble ciego control, se seleccionaron a

Vol. 13, Núm. 2 • Mayo-Agosto 2004

los niños al azar, a unos ofrecieron una fórmula infantil a base de soya o una fórmula extensamente hidrolizada. Los productos de la leche de vaca fueron eliminados hasta que se confirmó la tolerancia en la prueba de desafío, durante los dos primeros años de vida de los niños se dio fórmula a base de soya o una fórmula extensamente hidrolizada. La prueba de prick fue realizada al mismo tiempo que se hizo la prueba de desafío al igual que la IgE y IgE específica a la leche. Se ha documentado que en los pacientes que se hacen tolerantes a la leche de vaca, las concentraciones de IgE específicas son inicialmente bajas y van disminuyendo perceptiblemente con el tiempo en comparación de pacientes que conservan su sensibilidad clínica. En este estudio las concentraciones IgE específicas a la caseína y a las B lactoglobulinas eran más bajas a la hora del diagnóstico en niños tolerantes en comparación de los niños alérgicos. En este estudio el prick, la IgE específica fueron casi idénticos a los niveles demostrados para predecir el desarrollo de tolerancia al huevo. Se encontró en este estudio que en las madres que dieron seno materno de más larga duración tuvieron una hipersensibilidad a la leche de vaca más prolongada tal vez por el paso de citocinas que realcen la persistencia de ésta. La conclusión demuestra que una hipersensibilidad persistente está relacionada con la alergia IgE mediada con síntomas inmediatos en la infancia. Una prueba prick negativa e IgE baja está a favor de tolerancia a la leche de vaca a los 4 años de edad.

Apnea y bradicardia debidas a anafilaxia a la glicoproteína del tabaco en el conejo lactante

Gershan WM, Becker CG, Forster HV, Besch NS, Lowry TF.
Department of Pediatrics, Medical College of Wisconsin. Children's Hospital of Wisconsin. Milwaukee. USA.

Introducción: La exposición prenatal y posnatal al humo de cigarrillo está asociado con un riesgo incrementado del Síndrome de Muerte Súbita del Lactante, sin embargo la causa exacta de esta entidad nosológica permanece desconocida. La glicoproteína del tabaco (TGP), un grupo de glicoproteínas purificadas de las hojas curadas del tabaco y presente en el humo del cigarrillo, ha sido demostrada como causa de anafilaxia con profundos efectos cardiacos y pulmonares en conejos adultos que fueron neonatalmente sensibilizados a la TGP y posteriormente sometidos a reto. Se intentó en este estudio determinar en qué proporción este fenómeno de anafilaxia se presentaba en conejos lactantes que fueron neonatalmente sensibilizados. **Material y métodos:** En el día 1 de vida, 12 animales fueron sensibilizados a la TGP (0.1 mg en 0.25 mL Alum) vía inyección intraperitoneal seguidos por un estímulo adicional por la misma vía y en la misma cantidad en el día 30 de vida (TGP-S). Siete animales recibieron solamente inyección intraperitoneal de la TGP en preparación de antígeno libre de aluminio y actuaron como controles. Todos los animales fueron sometidos a reto mediante inyección intraperitoneal de TGP en el día 42 ± 2. El ritmo cardiaco y la frecuencia respiratoria fueron registradas durante 2 minutos previos y 5 minutos después del reto. El ritmo cardiaco basal promedio (aprox 260/min) y la frecuencia respiratoria basal promedio (aprox 120/min) fueron similares en todos los animales. **Resultados y conclusión:** Siete de los sujetos que recibieron dosis inicial con aluminio y refuerzo en el día 30 desarrollaron apnea (1.9-4.7 seg) en los 60 segundos consecutivos a la inyección IV de TGP, mientras que ninguno de los controles la presentó. El mismo grupo de sujetos presentó bradicardia en un rango de depresión del ritmo cardiaco que varió de 260 a 220 latidos/min contra los controles en los que el ritmo cardiaco permaneció constante (aprox 250/min). Los autores de este estudio concluyen que algunos conejos sensibilizados a la TGP durante el periodo neonatal desarrollan apnea y bradicardia secundarias a la inyección IV de TGP. Estos estudios sugieren que la exposición a humo de cigarrillo puede estar asociada de forma importante con el Síndrome de Muerte Súbita Infantil mediante un mecanismo de anafilaxia.

Alertas de salud y drogas: la droga para el asma Zafirlukast (Accolate): Eventos hepáticos serios

Wooltorton E.
Department of Pathology, Queen's University, Kingston, Ontario, Canada. Canadian Medical Association Journal.

Razones para presentación: Zafirlukast es un antagonista de los receptores de leucotrienos oral usado en el tratamiento del asma crónica. Desde que la droga se comercializó primero en 1996, se han informado más de 100 casos de disfunción hepática significativa a nivel mundial, incluyendo 14 de insuficiencia hepática. En algunos casos, ningún síntoma o signos de disfunción hepática fue informado antes de que ocurriera la lesión hepática severa. Diez casos, ninguno fatal, han sido reportados en Canadá. El número creciente de eventos adversos hepáticos incitó recientemente al fabricante de la droga, Astra Zeneca, a advertir a los profesionales de la salud sobre este raro pero potencialmente severo evento adverso. **El medicamento:** El zafirlukast compite se-

Vol. 13, Núm. 2 • Mayo-Agosto 2004

lectivamente por los receptores de los leucotrienos D4 y E4 ambos implicados en la fisiopatología del asma. La droga no alivia el broncoespasmo agudo, pero en cambio se usa para la profilaxis y el tratamiento del asma crónica en los pacientes mayores de 12 años de edad. Se ha reconocido que varias drogas interactúan con el Zafirlukast, incluyendo la warfarina eritromicina, ASA, teofihina y terfenadina. Según la monografía del producto, otros efectos adversos asociados con la droga incluyen la hipereosinofilia, anormalidades hematológicas (por ejemplo, equimosis, sangramientos y agranulocitosis), edema, artralgias y mialgias. **Lo que se debe hacer:** Zafirlukast no debe prescribirse a los pacientes con trastornos hepáticos. Debe advertirse a los pacientes que reciben la droga de estos raros efectos adversos hepáticos pero potencialmente serios y debe insistirse en reportar inmediatamente cualquier síntoma relacionado, incluyendo dolor en el cuadrante superior derecho, náuseas, vómitos, anorexia, fatiga, letargo, síntomas parecidos a la gripe, prurito o ictericia. Deben monitorizarse los niveles séricos de transaminasas de manera periódica y la droga debe ser suspendida si se desarrollan efectos hepatotóxicos. En la mayoría de los casos, la disfunción hepática leve parece revertir después de la interrupción de la droga, pero en algunos casos la condición progresa a hepatitis fulminante o a insuficiencia hepática a pesar de la detección temprana del problema y la interrupción de la medicación. Es incierto en qué a medida este efecto adverso es compartido con otros miembros de la clase de los inhibidores de los receptores de leucotrienos, incluyendo el montelukast.

Mejorar la persistencia de recambio con propionate fluticasone y salmeterol en un solo inhalador comparados con otras terapias de control

Stuart WS, Stempel DA, Meyer J, Stanford RH, Jacqueline R. Carranza R.
University of Nevada School of Medicine, Reno, Nev. USA

Antecedentes: La mejor adhesión a los corticosteroides inhalado (ICSs) también ha sido asociado con disminución de morbilidad y mortalidad asociadas al asma. **Objetivo:** El propósito de este estudio era evaluar persistencia de recambio de medicación del paciente con propionate del fluticasone (FP) y combinado con salmeterol en un solo inhalador (FSC), FP y salmeterol en combinación de 2 inhaladores separados, FP y montelukast en combinación, FP como monoterapia, y montelukast como monoterapia. **Métodos:** Nosotros realizamos un estudio retrospectivo, observacional, de 24 meses (12-meses básico y 12-meses continuación) del banco de datos médicos y de farmacias que son usadas para el control de los pacientes. Nosotros identificamos 2,511 sujetos de 12 años de edad o más grandes con gran demanda de medicación para el asma (la Clasificación Internacional de Enfermedades, Novena Revisión, 493XX): 563 pacientes recibieron fluticazona y salmeterol, 224 recepción FP además de salmeterol, 75 recepción FP, además de montelukast, 798 recepción FP sólo, y 776 montelukast sólo. Se compararon las proporciones del recambio de FP, como una medida de adhesión, nosotros comparamos la cohorte que contenía FP durante un periodo de 12 meses de seguimiento. Además, se compararon proporciones del recambio entre FSC, un inhalador, y montelukast, una medicación oral. **Resultados:** El uso de medicación para el asma durante 12 meses y los pacientes demográficos eran comparables entre las cohortes. Pacientes en la cohorte de FSC obtenía significativamente más recambios comparados con el número de recambios de FP en las otras cohortes (4.06 para FSC *vs* 2.35 para FP más salmeterol, 1.83 para FP el más montelukast, y 2.27 para FP solo) por arriba del mes 12, pacientes que toman FSC tenían persistencia del recambio similar comparada con pacientes que toman el montelukast de modificador de leukotriene oral (4.51). **Conclusión:** La utilización FSC podría aumentar el recambio y persistencia de los esteroides inhalados comparada con FP sólo en un inhalador, FP en combinación con salmeterol de 2 inhaladores separados, y FP en combinación con montelukast. Además, FSC en un inhalador empolvado seco tenía proporciones del recambio similares comparadas con agente del asma oral, montelukast. Use un solo inhalador que contiene ambos un corticoesteroide inhalado (FP) y un broncodilatador de acción prolongada (salmeterol) podría aumentar la probabilidad que los pacientes están consiguiendo terapia de esteroides inhalados más óptima, así como los beneficios del broncodilatador de acción prolongada, con adhesión del paciente comparable a un agente oral.

Involucro neurológico como un factor pronóstico malo en síndrome antifosfolípido catastrófico

Olguín O, Lara B.
Clinical Epidemiology Research Unit, Hospital Especialidades CMN SXXI IMSS, Ciudad de México.

En 1992 Asherson introdujo el término de síndrome antifosfolípido catastrófico para describir un grupo de pacientes que compartían características clínicas tales como 1. Evidencia clínica de múltiples (tres o

más) órganos involucrados y/o 2. Evidencia histopatológica de múltiples oclusiones vasculares. La definición ha cambiado con el tiempo y actualmente se considera como una forma acelerada de síndrome antifosfolípido que ocurre en algunos pacientes que desarrollan rápidamente eventos trombóticos que involucran muchos órganos, con predominancia en vasos pequeños. Se pueden identificar factores precipitantes en 22 a 35% de los pacientes, tales como fármacos, procedimientos quirúrgicos, y suspensión de la anticoagulación. El tratamiento es empírico con anticoagulación como la principal modalidad, seguida de esteroides, plasmaféresis, ciclofosfamida y gammaglobulina. Muchos pacientes han recibido una combinación de éstos. El órgano más afectado es el riñón en 78% seguido de pulmón 66% y SNC 56%. Existe una serie donde se reportó involucro a SNC de manera predominante, con 50% de mortalidad, siendo ésta de origen cardiaco principalmente. En una revisión de casos en la Cd. de México se revisaron autopsias de pacientes donde existía trombosis reciente en al menos 3 órganos, que contaran con VDRL falso positivo, TTP prolongado, anticoagulante lúpico positivo o anticuerpos anticardiolipinas. Se incluyeron 12 pacientes, 7 mujeres y 5 hombres con una edad media al fallecimiento de 33.4 (15-68). 58% (7) pacientes tenían el dx de SAF primario y 42% (5) tenían otra condición autoinmune asociada. De éstos, 4 tenían lupus y 1 esclerosis sistémica. La edad media del diagnóstico de SAF al fallecimiento fue de 4.1 años (0-8). El tiempo promedio de la admisión al fallecimiento fue de 23.9 días (12 h a 90 días). El SNC se afectó en el 100% de los casos, seguido de riñón y venas periféricas (58%), pulmón (25%), gastrointestinal (17%), y arterias periféricas sólo 1 caso (8%). La trombosis de vasos pequeños fue el hallazgo más consistente reportado en los 12 pacientes con afectación a SNC. Vasos periféricos (venas o arterias) en los 8 pacientes, pulmón en 3 de 6 y corazón en 1 de 5. En todos los casos el EVC fue la causa de fallecimiento. Los autores identificaron factores de riesgo para que se presentara el SAF catastrófico como son infecciones, intervención quirúrgica y trasplante renal. El involucro neurológico se asoció fuertemente con microangiopatía trombótica y debe ser considerada como causa potencial de fallecimiento en estos pacientes.

Rinitis vasomotora, actualización

Devyani L, Corey JP.
University of Chicago, Section of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Chicago, Illinois, USA.

Propósito de la revisión: Esta revisión fue conducida para examinar los nuevos datos sobre rinitis vasomotora, un problema clínico común. **Resultados recientes:** Las publicaciones recientes destacan avances en el estudio de la patofisiología de la rinitis vasomotora. La evaluación microscópica y ultracitoquímica electrónica de la mucosa nasal en rinitis vasomotora demuestra un papel que emerge de neuropéptidos y del óxido nítrico en la patogénesis de la rinitis vasomotora. El ozono, el humo del cigarrillo, y otros factores ambientales pueden accionar los mecanismos neurogénicos que conducen a la rinitis vasomotora. Las pruebas objetivas han documentado la presencia de la disfunción autonómica hipoactiva. Tales gravámenes también sugieren la disfunción autonómica como acoplamiento posible entre la rinitis vasomotora y la enfermedad por reflujo gastroesofágico. Las publicaciones recientes proponen análisis de la secreción nasal de la proteína como herramienta de diagnóstico posible. La revisión de la medicina basada en la evidencia de los resultados del tratamiento demuestra que los aerosoles tópicos como el azelastine, el budesonide, y el ipratropium como ventajosos en la rinitis vasomotora. **Conclusión:** Una comprensión mejor del papel del óxido nítrico y de los neuropéptidos en la patogénesis de la rinitis vasomotora ha abierto nuevas líneas en la investigación, el diagnóstico, y el manejo. El diagnóstico clínico se puede ayudar por el análisis de proteínas secretoras nasales. Los tratamientos eficaces incluyen el antihistamínico, los anticolinérgicos, y aerosoles nasales esteroides.

Manifestaciones hepáticas de las enfermedades reumáticas autoinmunes

Abraham S, Begum S, Isenberg D.
Centre for Rheumatology. London.

Las manifestaciones hepáticas de las enfermedades autoinmunes incluyen la hepatitis activa crónica, la cirrosis biliar primaria, la colangitis esclerosante primaria y la hiperplasia nodular regenerativa. Estas enfermedades son raras y pueden ocurrir concomitantemente o seriadamente. Una revisión realizada entre 1966 y 2001 sobre las enfermedades reumáticas que involucran manifestaciones hepáticas en 238 pacientes con LES incluyeron hepatomegalia en un 39%, esplenomegalia en un 6%, ictericia en un 24% y en el 21% de los pacientes fueron definidos como enfermedad hepática en base a historia hepática anormal en dos o más pruebas de función hepáticas anormales. Estas anormalidades fueron primariamente documentadas en LES y otros factores causales como hepatitis viral, toxicidad a drogas fueron excluidas. Los datos histológicos en estos pacientes fueron esteatosis (12 casos), cirrosis y hepatitis activa crónica en

edigrafic.com

Vol. 13, Núm. 2 • Mayo-Agosto 2004

4 casos, granulomas hepáticos y necrosis centrolobulillar en 3 casos, hepatitis crónica persistente y microabcesos en 2 casos y en un caso hemocromatosis, colestasis, cirrosis biliar primaria y cambios reactivos no específicos. En 9 pacientes (4.4%) de los que tenían LES tuvieron enfermedad hepática crónica, cirrosis, hepatitis activa crónica y cirrosis biliar primaria, 3 de ellos murieron por falla hepática en el tiempo de la revisión.

Asma, rinitis y otras enfermedades respiratorias, avances en las enfermedades de la vía aérea superior y la inmunoterapia con alergenos

Harold SN.
National Jewish Medical and Research Center USA.

La evidencia para una sola vía aérea continúa aumentando. Los retos nasales con alergenos incrementan la inflamación de la vía aérea inferior y el tratamiento con corticosteroides nasales reduce la inflamación de la vía aérea inferior. La inflamación respiratoria alérgica podría incluso extenderse sintéticamente para involucrar órganos no respiratorios. Se han reportado enteritis eosinofílica y esofagitis eosinofílica durante las estaciones de polen en pacientes con rinitis alérgica estacional. La sinusitis hipertrófica crónica (CHS) se encuentra en la mayoría de pacientes con asma. En forma similar al asma, la histología de la CHS se caracteriza por daño epitelial, engrosamiento de la membrana basal e inflamación eosinofílica. El epitelio dañado podría explicar las exacerbaciones bacterianas agudas vistas en los pacientes con CHS. Los estudios han ampliado la evidencia de la seguridad y eficacia de los antihistamínicos de segunda y tercera generación en los niños más pequeños y en los pacientes con rinitis perenne pero continúa mostrando mejoría de los puntajes de síntomas por encima de los vistos con placebo de menos de 20%. Los estudios en relación al uso de antihistamínicos en el primer trimestre del embarazo en casi 500 mujeres (65% ingiriendo loratadina) no revelaron aumento en las complicaciones del embarazo o en las anomalías congénitas. Las pruebas cutáneas por punción positivas al abedul en adultos jóvenes asintomáticos predijeron el desarrollo posterior de rinitis alérgica clínica. Una curva dosis-respuesta se demostró para la inmunoterapia con el extracto de caspa de gato. Los mejores resultados fueron en sujetos que recibieron una dosis que contiene 15 µg del alergeno principal del gato Fel d 1 (equivalente a aproximadamente 2,500 unidades bioequivalentes de alergeno). Se ha demostrado repetidamente que tanto la inmunoterapia tópica intranasal como las altas dosis de inmunoterapia sublingual son seguras y eficaces en estudio doble-ciego, placebo-controlados. Las células T reguladoras CD4 + CD25 + que secretan IL-10, TGF o ambas parecen importantes en los individuos normales y en pacientes tratados con inmunoterapia a base de alergenos en mantener o restaurar el equilibrio normal TH1/TH2 y la supresión global de ambos fenotipos.

Alergia al látex en niños con atresia esofágica

Gentili A, Ricci G, Di Lorenzo FP, Pigna A, Masi M, Baroncini S.
Department of Paediatric Anaesthesia and Intensive Care, S. Orsola Malpighi Hospital, Bologna University, Italy.

Antecedentes: Frecuentemente se encuentra la alergia al látex en los niños y los pacientes con espina bífida y anormalidades urogenitales han sido considerados con riesgo para la sensibilización de látex. El objetivo del estudio fue el de evaluar la incidencia de sensibilización al látex en los pacientes con atresia esofágica y sometidos a tres o más procedimientos quirúrgicos y, además, el de identificar los posibles factores de riesgo en el proceso de sensibilización de látex. **Métodos:** Un total de 20 pacientes fueron analizados: 19 muchachos y una muchacha. Los tipos de atresia esofágica fueron como sigue: tipo I en tres niños, tipo II en dos sujetos y tipo III en 15 niños. Fueron considerados como factores de riesgo que pueden implicarse en el proceso de sensibilización a los procedimientos quirúrgicos y anestésicos, el manejo en una unidad de cuidados intensivos, la edad, el tipo de atresia esofágica. las malformaciones congénitas asociadas y las clasificaciones pronósticas de Waterston y Montreal. **Resultados:** Cinco pacientes (25%) fueron considerados sensibilizados al látex (grupo 1) y 15 (75%) fueron considerados como no sensibilizados (grupo 2). Entre los cinco pacientes sensibilizados, tres habían reportado reacciones al látex, mientras que los otros dos presentaron sólo sensibilización IgE específica. El número de procedimientos quirúrgicos, las horas totales de cirugía, el número de drenajes, el total de días de drenaje y el total de días con catéter venoso central fueron significativamente mayores en el grupo 1 que en el grupo 2. Las dos clases de atresia esofágica con riesgo más alto (Waterston C y Montreal II) se relacionaron a la alergia al látex. **Conclusiones:** La atresia esofágica, sobre todo en los casos de manejo prolongado, debe ser considerada como un riesgo para el desarrollo de alergia al látex.

Farmacogenética del citocromo P450 como un predictor de toxicidad y de respuesta clínica al pulso de ciclofosfamida en la nefritis lúpica

Takada K, Arefayene M.
National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and skin Diseases, NIH, Bethesda, Maryland. Indiana University School of Medicine, Indianapolis.

Objetivo: El pulso de ciclofosfamida es el tratamiento de elección para las nefritis lúpicas severas. Sin embargo, no todos los pacientes responden a la terapia, y un aspecto particular es la toxicidad gonadal. La ciclofosfamida es un producto que requiere activación por las enzimas del citocromo P450 (CYP). Conducimos un estudio de cohorte retrospectivo para valorar los polimorfismos genéticos en relación a las enzimas que son asociadas con la toxicidad, la respuesta clínica de la ciclofosfamida en los pacientes con nefritis lúpica. **Métodos:** 62 pacientes con nefritis lúpica proliferativa tratados con ciclofosfamida fueron genotipificados por variantes alélicas comunes de CYP 2B6, 2C19, 2C9 y 3ª5. Nosotros examinamos esta asociación entre los genotipos y la evolución clínica en los siguientes puntos: desarrollo de falla ovárica prematura, estadio de la enfermedad renal, nivel de creatinina sérica y el logro de la respuesta renal en forma completa. **Resultados:** Observamos las frecuencias de las variantes alélicas CYP2B6*5, CYP2C19*2, CYP2C9*2 y CYP3A5*3 fueron del 12.1%, 25%, 4% y 75.8% respectivamente. Los pacientes quienes tuvieron CYP2C19*2 heterocigotos u homocigotos tuvieron un significante riesgo bajo de desarrollar falla ovárica prematura (riesgo relativo de 0.10; 95% de intervalo de confidencia 0.02-0.52), después ajustamos por edad y el número total de pulsos de ciclofosfamida recibidos. En el análisis de sobrevida, los pacientes homocigotos para CYP2B6*5 (n = 3) o CYP2C19*2 (n = 4) tuvieron una alta probabilidad de llegar a un estadio final a nivel renal (P = 0.0005) y de doblar el nivel de creatinina (P = 0.0005), así como una baja probabilidad para llegar a una remisión completa (P = 0.051). **Conclusión:** La determinación de los genotipos enzimáticos del citocromo P540 pueden ser evaluados para predecir factor de riesgo para falla prematura ovárica en los pacientes con nefritis lúpica tratados con ciclofosfamida. La asociación de estos genotipos con la respuesta renal necesita aún ser evaluados con un nuevo estudio.

Expresión genética de la mucosa nasal en pacientes con rinitis alérgica con y sin pólipos nasales

Fritz SB, Terrell JE, Conner ER, Kukowska-Latallo JF, Baker JR.
Center of Biologic Nanotechnolgy, Division of Allergy and Clinical Immunology, and Department of Otolaryngology. The University of Michigan.

Introducción: Los pólipos nasales son un problema común que dificulta el diagnóstico y tratamiento en parte por que la causa de los pólipos nasales es desconocida, existen reportes que refieren una posible predisposición genética. Se estima que en la población general el número de pólipos nasales está en un rango de 4.3%, los pacientes con pólipos nasales se manifiestan con congestión nasal progresiva (100%), hiposmia (75%), rinorrea (75%), dolor facial (35%) los cuales son frecuentemente confundidos con RA y sinusitis crónica. Los pacientes con obstrucción mecánica causada por pólipos nasales frecuentemente requieren polipectomía, sin embargo después de la cirugía muchos de los pacientes tienen recurrencia de sus pólipos. En un estudio de 200 pacientes a los que se les realizó polipectomía, 115 tuvieron recurrencias. Los pacientes son masculinos, FQ, intolerancia a la aspirina, asma y disquenecia ciliar primaria se ha relacionado con un aumento de la prevalencia de pólipos nasales, se refiere que hasta el 14% de los pacientes tiene una historia familiar positiva y se ha relacionado con el HLA-A1B8 y HLA-A74. **Métodos:** 20 adultos entre 22-77 años (edad media de 37 años) fueron incluidos, 10 pacientes con RA con pólipos nasales y 10 con RA y sin pólipos. Siete de 10 con pólipos y 4 de 10 sin pólipos fueron masculinos, los pólipos nasales fueron diagnosticados por medio de nasoendoscopia. Se tomó biopsia de la mucosa de la parte superior del meato medio. Posteriormente se aisló RNA de la biopsia de la mucosa nasal y se corrió por medio de PCR y fluorescencia. **Resultados:** Se monitorizó la expresión de 12,000 genes humanos, 34 genes fueron identificados con diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos, uno de los genes identificados fue la mamglobin el cual fue encontrado expresado 12 veces más en la mucosa nasal de los pacientes con RA y poliposis nasal *vs* los sujetos con RA sin pólipos nasales; este gen está involucrado también en CA de mama. **Discusión:** Los eosinófilos pueden contribuir a la remodelación de los pólipos nasales pero ésta no es la única causa de la producción de los mismos. El descubrimiento más importante en este estudio es sobre expresión de la mamglobin en la mucosa del pólipo, ésta es una glicoproteína de 10Kd, su función es desconocida, los miembros de su familia son pequeñas proteínas secretoras epiteliales que pueden ser modulados por procesos inflamatorios o ligandos esteroideos. Hasta

Vol. 13, Núm. 2 • Mayo-Agosto 2004

ahora proteínas y UNAM de la mamglobin ha sido detectado en tejido de CA mamario, células tumorales cancerígenas en circulación o nódulos linfáticos metaplasma mamaria apocrinas. La mamglobin está sobreexpresada en 50% de las líneas celulares de tumor de CA de mama y 23% de los CA mama primario pero no correlaciona con el grado de tumor ni su histología. El gen de la mamglobin ha sido encontrado en el cromosoma 11q12.3-q13.11.3. Esto es de particular interés ya que se ha encontrado que la subunidad B que codifica para el receptor de alta afinidad de la IgE ha sido mapeado en el cromosoma 11q13.1.

Presentación e historia natural de la inmunodeficiencia causada por el factor nuclear κB mutación moduladora esencial

Orange JS, Jain A, Ballas ZK, Schneider LC, Geha RS, Bonilla FA.
Department of Immunology Children's Hospital Boston; the National Institutes of Health Bethesda and the University of Iowa, Iowa City USA.

Antecedentes: Un número creciente de defectos genéticos raros son asociados con immunodeficiencia y disminución de la habilidad de activar la transcripción génica a través del factor nuclear kapa B. Las mutaciones hipomórficas en el modulador esencial del NFκB (NEMO) daña o altera la función del NFκB y se asocia a inmunodeficiencia y displasia ectodérmica (ED), así como aumento de la susceptibilidad de infección por micobacterias atípicas. Objetivo: Nosotros buscamos investigar la historia natural clínica e inmunológica de pacientes con mutación del gen nemo con inmunodeficiencia (NEMO-ID). **Métodos:** Se evaluaron pacientes con infección bacteriana severa y ED o sensibilidad inexplicada para micobacterias, se evaluaron para búsqueda de la mutación del gen nemo. Las investigaciones del laboratorio y los datos clínicos fueron acumulados retrospectivamente y prospectivamente y revisados. **Resultados:** Nosotros les hemos dado un diagnóstico de NEMO-ID a 7 muchachos; 6 tuvieron displasia ectodérmica, y 5 tenían la mutación del gen en el décimo exón del NEMO. Nuestra incidencia estimada de inmunodeficiencia por mutación del gen NEMO es de 1:250,000 recién nacidos vivos masculinos. Todos los pacientes tenían antecedentes de enfermedades piógenas serias a lo largo de su vida, y la edad promedio de inicio de infección era 8.1 meses. La mayoría de los muchachos tenía enfermedad por micobacterias (edad promedio, 84 meses), y una minoría tenía infecciones por herpes virus. Los estudios inmunológicos iniciales mostraron hipogamaglobulinemia (IgG media, 170 mg/dL) con niveles de IgM e IgA variables (media, 41 mg/dL IgM) (media, 143 mg/dL IgA). Dos pacientes tenían aumentados los niveles de IgM, y 5 tenían aumentado los niveles de IgA. Todos los pacientes evaluados tenían cuentas linfocitarias normales pero disminución de la respuesta proliferativa, disminución de la respuesta específica de anticuerpos, y disminución de la función de las células NK. Dos pacientes murieron de las complicaciones por la enfermedad por micobacterias (edades 21 y 33 meses). **Conclusión:** La inmunodeficiencia por mutación del gen nemo es una inmunodeficiencia combinada con susceptibilidad temprana a las infecciones bacterianas piógenas y susceptibilidad tardía a infección por micobacterias. Las características clínicas específicas de mutaciones particulares del gen nemo en estos pacientes proporcionan una visión del papel de este gen en la función inmune.

Expresión de receptores de interleucina 4 en pacientes con asma bronquial sometidos a inmunoterapia específica

Kowal K, Osada J, Zukowski S, Dabrowska M, DuBuske L, Lukaszyk AB.
University Medical School of Bialystok, Bialystok, Poland.
Immunology Research Institute of New England, Fitchburg, Massachussets, USA.

Introducción: Tanto interleucina 4 e interleucina 13 son citocinas cruciales para el desarrollo de reacciones alérgicas y ha sido demostrado su papel en la inmunomodulación de la función de monolitos y macrófagos. Para evaluar la expresión de receptores de IL-4 (IL-4R) en monocitos de sangre periférica y en el suero de pacientes con asma bronquial sometidos a inmunoterapia específica se diseñó el presente estudio. **Métodos:** El estudio fue implementado en 17 pacientes con asma con una historia clínica típica y resultados en las pruebas de Prick a alergenos de *Dermatophagoides pteronyssinus*. Cinco pacientes asmáticos que declinaron el uso de inmunoterapia fueron usados como grupo comparativo. Diez sujetos saludables sirvieron como controles negativos. Análisis de citometría de flujo fue efectuado en muestras de sangre completa usando anticuerpos monoclonales marcados contra CDI4 y CD36 como marcadores de monocitos y contra CD 124 cadena a del IL-4R. Los niveles séricos de IL-4R solubles fueron evaluados usando técnica inmunoenzimática. **Resultados:** Comparados con los controles, los pacientes asmáticos antes de la inmunoterapia específica tenían una media aritmética porcentual más alta ± SD de células CDI4-positivas que coexpresaban CD124 (3.5% ± 1.8% *vs* 18.6% ± 7.9% p <0.01).

Luego de la inmunoterapia la media porcentual ± SD de células CDI4 que coexpresaban CD124 decayó a 8.1% ± 5.1%, valor que era significativamente más bajo que antes de la inmunoterapia ($p < 0.01$) pero todavía significativamente más altos que los controles ($p = 0.01$). Los cambios en la expresión de CD124 estaban asociados con regulación al alza de CDI4 y regulación a la baja de CD36 en los monocitos de sangre periférica, sugiriendo que las señales mediadas por IL-4/IL-13 pueden ser importantes para la regulación fenotípica y fisiológica de los monocitos en pacientes con asma que están bajo inmunoterapia. **Conclusión:** Cursos cortos de inmunoterapia específica están asociados con disminución en la expresión de IL-4R en monocitos de sangre periférica, lo cual puede causar a su vez disminución de los efectos mediados por IL-4/IL-13 en pacientes sometidos a inmunoterapia específica.

Evaluación crítica de los factores pronósticos del asma en la infancia

Van Bever HP, Desanger KN, Hagendorens M.
Department of Pediatrics, University of Antwerp, Belgium.

Existe una convincente evidencia que el asma de la niñez tiene un espectro de condiciones diferentes que se manifiesta por síntomas de obstrucción bronquial, con la presencia de factores de riesgo que pueden ejercer una acción pronóstica. **Sexo:** El sexo masculino ha demostrado ser un factor de riesgo para el asma de niños menores de 14 años, mientras que el sexo femenino es un factor de riesgo para el asma de adultos, por otro lado en lo que se refiere a la función pulmonar, el sexo masculino tiene una mayor incidencia de asma de déficit de la función pulmonar, lo que sugiere un pronóstico más pobre. **Status atópico:** La expresión de la atopia está genéticamente determinada pero también depende de la exposición a diferentes disparadores ambientales que incluyen alergenos, virus y contaminación. La presencia de enfermedad alérgica agregada se ha asociado con el asma persistente en niños pequeños. i**nfecciones respiratorias:** La mayoría de los episodios de disnea ocurren en los primeros años de la vida, en particular asociada a infección de las vías respiratorias bajas secundarias a la infección por el virus sincicial respiratorio, la relación de esta infección con el asma persistente no es tan clara. Los estudios recientes han demostrado que el uso de antibióticos está asociado con un riesgo mayor de desarrollar asma y enfermedades alérgicas, especialmente en niños quienes están predispuestos a respuesta de atopia. **Contaminación ambiental:** El rol de la contaminación en el pronóstico del asma es limitado, así mismo no se ha documentado que sea un factor de riesgo para el desarrollo del asma, sin embargo lo que sí se ha documentado es la relación entre la contaminación y la persistencia de los síntomas de obstrucción nasal. **Tabaquismo:** Es un factor de riesgo para la presencia de síntomas respiratorios, hiperreactividad bronquial y disminución de la función pulmonar, por otro lado no hay evidencia de que el tabaquismo ejerza un efecto en el pronóstico del asma. **Hiperreacción bronquial:** Su relación con el asma es menos clara en los primeros años de vida, pero está asociada con la incapacidad de crecimiento de la función pulmonar en niños y una acelerada disminución de la función pulmonar en adultos. **Rol del tratamiento antiinflamatorio.** El uso de esteroides inhalados es efectivo en el mejoramiento de la expresión clínica del asma lo que va a evitar el decremento de la función pulmonar. **Conclusiones:** Es difícil poder determinar el curso clínico del asma bronquial, sin embargo un número de factores han sido descritos para poder describir el pronóstico del asma.

Aptitud del residente de medicina familiar sobre asma bronquial

Barragán EML, Segura MNH, Guido BR, Torres SAB.
Unidad de Medicina Familiar 28, Servicio de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital de Especialidades “Bernardo Sepúlveda” Centro Médico Nacional Siglo XXI. IMSS. México, D.F.

Introducción: La Iniciativa Global para el Asma (GINA) enfrenta con eficacia y efectividad la atención al paciente asmático. Se ha demostrado que el conocimiento y adecuado manejo de las Guías de GINA por los médicos residentes mejora su aptitud y reduce de manera importante la morbi-mortalidad del asma. **Objetivo:** Evaluar en los residentes de medicina familiar su aptitud sobre Asma Bronquial antes y después de una estrategia educativa. **Material y métodos:** Participaron residentes de medicina familiar de 1o., 2o. y 3er año de las UMF No. 21 y No. 28. Se realizó un taller sobre asma bronquial de 3 horas de duración y se aplicó el mismo cuestionario antes y después para evaluar su aptitud. Se utilizó estadística descriptiva y prueba de T de Student. **Resultados:** Se incluyeron 64 residentes de medicina familiar, la media de calificación previa al taller fue de 4.25 ± 1.60 y posterior al taller una media de 6.00 ± 1.71. En la evaluación inicial no hubo diferencias significativas entre los grupos por año de residencia, sin embargo los residentes de 1er. año en la evaluación posterior mostraron mayor aptitud. En general se obtuvo un incremento del 42% sobre los conocimientos previos, con una $p < 0.05$. **Conclusiones:** Con la realización del taller de Asma bronquial

Vol. 13, Núm. 2 • Mayo-Agosto 2004

se incrementa la aptitud del residente de medicina familiar, principalmente en los de primer año. No se encontraron diferencias en los resultados iniciales entre los residentes de los diferentes grados. No hubo diferencia entre ambas sedes.

Prueba de Shelley modificada. Experiencia de 165 casos sospechosos de alergia a medicamentos

Díaz TMT, Segura MNH, Mora NA, Rodríguez CE, Almeida AVM.
Medicina Familiar UMF No. 28 "Gabriel Mancera", Servicio de Alergia e Inmunología Clínica. Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI. México D.F.

Objetivo: Mostrar la frecuencia de alergia a fármacos evaluada a través de la Prueba de Shelley modificada. **Antecedentes:** La frecuencia de alergia a medicamentos es de 5-10%, en la población general. La prueba de Shelley, es un método *in vitro* para su diagnóstico y se considera positiva cuando es igual o mayor al 20%. **Material y métodos:** Se incluyeron 165 casos con diagnóstico clínico para alergia a medicamentos a quienes se les realizó prueba de Shelley modificada para uno o varios medicamentos. El estudio se realizó a todos los pacientes que acudieron al Servicio en el periodo comprendido del 01 de enero al 31 de diciembre del 2002. **Resultados:** El 88% (145 pacientes) fueron positivos, y 12% (20 pacientes) negativos lo cual correlacionó con los hallazgos clínicos. Predominó el sexo femenino 2:1 con edad promedio de 45 años. Los medicamentos que causaron reacciones de hipersensibilidad en orden de frecuencia fueron los antibióticos (sulfas, penicilinas, quinolonas) analgésicos (ASA, naproxen, diclofenaco) antihipertensivos (enalapril, captopril, verapamilo) y otros con 95, 170, 48 y 97 casos respectivamente. Los cuadros clínicos más frecuentes fueron: urticaria, angioedema, choque anafiláctico y eritema fijo medicamentoso. **Conclusiones:** La Prueba de Shelley es útil para apoyar el diagnóstico de alergia a medicamentos. Los antibióticos son la causa más común y el cuadro clínico más frecuente fue la urticaria.

Alternativa de tratamiento en pacientes con TB pulmonar e hipersensibilidad a antifímicos. Reporte de un caso

González PMC, Tinajero CO, Montero MP.
HE CMN SXXI.

Los medicamentos que provocan daño hepatocelular se han estudiado ampliamente. En algunos casos la toxicidad es resultado de una reacción química entre el fármaco y alguno de sus metabolitos en el hígado. En otros casos es resultado de un daño mediado por procesos inmunes o hipersensibilidad, el fármaco actúa como hapteno. Este tipo de hepatotoxicidad ocurre después de un periodo de sensibilización de 1-5 semanas. De manera característica se presenta fiebre, rash cutáneo y eosinofilia. **Presentación del caso:** Masculino de 37 años originario de Chiapas, carga genética para DM y HAS. Traumatismo ocular hace 8 años con desprendimiento de retina; colecistectomía en 1999; atendido en UCI el mismo año por dengue hemorrágico, con antecedentes transfucionales positivos sin complicaciones; apendicectomía en 2000. Tabaquismo ocasional. Etilismo positivo llegando a la embriaguez dos veces al mes suspendido un año antes del ingreso. Grupo A rh positivo. No alérgicos. Inicia padecimiento en febrero 2002 con malestar general, rinorrea hialina, tos seca en accesos, no disneizante, no emetizante, picos febriles no cuantificados de predominio nocturno, pérdida ponderal de 5 kg en un mes. Se obtiene baar positivo, inicia tratamiento en su HGZ con rifater, etambutol y vitamina B6 el mes de mayo. En junio presenta lesiones caracterizadas por habones y prurito, se describe ictericia generalizada, hepatalgia, eritrodermia, cuadro febril y datos de insuficiencia hepática aguda, se decide cambio del esquema de tratamiento utilizando: Estreptomicina y ciprofloxacino. Presenta nuevamente reacción alérgica caracterizada por edema laríngeo e insuficiencia respiratoria, se suspende tratamiento y se envía a este hospital. **Interconsulta al servicio de alergia:** En noviembre se realizan pruebas de exposición a medicamentos sospechosos con resultados positivos de hipersensibilidad (eosinofilia periférica y rash) para. Isoniacida, rifampicina y etambutol. Con pirazinamida se observa elevación de PFH's al doble de su valor de referencia. El paciente queda sin tratamiento para lograr mejoría en los resultados de función hepática y continúa bajo vigilancia. Abril 2003: Se logra normalización de las PFH y se hospitaliza al paciente para inicio de tratamiento médico antifímico. Se administra isoniacida 300 mg al día presentando rash y eritema, se agrega antihistamínico. Posteriormente se suma al tratamiento pirazinamida 500 mg sin cambios clínicos por lo que se aumenta dosis 1 gr al día, a las 48 hrs elevación de transaminasas dos veces el valor de referencia, presenta prurito y eritema generalizado. Se inicia PDN 20 mg y se ajusta dosis. Se reducen dosis de pirazinamida a 500 mg al día agregándose etambutol 1 gr al día y ciprofloxacino 500 mg al día. Con la suma del esteroide al tx comienza la normalización de las PFH y se logra control definitivo del

prurito y del rash. Se retira de manera gradual el uso de esteroides al conseguir resultados de laboratorio normales. El paciente continúa hasta la fecha actual tolerando el tratamiento antifímico: Isoniacida 300 mg al día, pirazinamida 500 mg al día, etambutol Igr al día, iprofloxacino S00 mg al día junto con el uso de hidroxicina 10 mg c-12 hrs.

Evaluación de un programa de educación en asma para médicos de primer nivel de atención

Ruiz JE, González DSN, Galindo RG, Arias CA.
Centro Regional de Alergia e Inmunología Clínica, Prevención y Tratamiento, Hospital Universitario Dr. José E. González.

Antecedentes: La Guía Internacional para el Diagnóstico y el Tratamiento del Asma publicada por el comité de expertos de la Global Iniciative for Asthma (GINA), tiene como objetivo reducir la prevalencia, mortalidad y morbilidad del asma, y constituye un esfuerzo Internacional coordinado por la Organización Mundial de la Salud. Existen diversos estudios sobre los beneficios de los pacientes y médicos que han conseguido gracias a la aplicación de las GINA. Se ha demostrado, además, que es posible influir en forma favorable en la evolución del asma mediante la implementación de programas educativos. **Objetivo:** Demostrar que la Implementación de Cursos Educativos sobre Asma incrementa el conocimiento de los médicos sobre el asma y la aplicación de los Criterios de la Guía Internacional para el Diagnostico y Tratamiento del Asma. **Material y métodos:** Se aplicó un Cuestionario del Programa de Educación en Asma para Latinoamérica avalado por el GINA Advalsory Committe a 60 médicos generales, familiares y pediatras que participaron en XVI Curso de Educación Integral para el paciente con asma del Centro Regional de Alergia e Inmunología clínica del Hospital Universitario "Dr. José E. González" de Monterrey Nuevo León, cada médico participante respondió, al inicio y al final del curso, un cuestionario validado, cuyas preguntas reúnen conocimientos generales y específicos sobre el diagnóstico y tratamiento del asma de acuerdo a los lineamientos de las CINA. **Resultados:** De los 60 médicos incluidos, 38 eran médicos generales, 12 médicos familiares y 9 pediatras. El promedio de aciertos en el cuestionario aplicado antes del curso fue de 36%, y del aplicado después fue de 51%. Los resultados obtenidos en el cuestionario aplicado al final del curso muestran una mejoría del 41%. **Conclusiones:** La implementación de Cursos de Educativos dirigidos especialmente a médicos de primer nivel de atención, incrementan los conocimientos sobre generalidades del asma y la aplicación de los criterios de la Guía Internacional para el diagnóstico y tratamiento del asma.

Evaluación de un programa de educación en asma para médicos de primer nivel de atención

Félix BJA, Arias CA, González DSN, Buenfil LJA, Canseco GC.
Centro Regional de Alergia e Inmunología Clínica, Prevención y Tratamiento, Hospital Universitario Dr. José E. González.

Antecedentes: El asma es una de las enfermedades crónicas más comunes en la infancia, con una prevalencia creciente que varía de un 5 hasta un 30% en diferentes poblaciones. En los niños es causa de múltiples internamientos, y puede interferir de manera importante con sus actividades diarias como la asistencia a la escuela y su participación en deportes. Sin embargo se sabe muy poco acerca de los conocimientos que los maestros de educación primaria de nuestro país tienen sobre esta enfermedad. Se han realizado estudios en algunos países, con la finalidad de investigar el conocimiento de los maestros acerca del asma, sin embargo estos estudios adolecen de ciertas características metodológicas puesto que no utilizan cuestionarios validados y la selección de los centros no fue aleatorizada. **Objetivo:** Validar un cuestionario sobre conocimientos acerca del asma mediante un estudio piloto, para su uso en la investigación de conocimientos sobre el asma en maestros de educación primaria en Monterrey, N.L. **Material y métodos:** Se realizó un estudio observacional, transversal y descriptivo, mediante la aplicación en forma aleatoria de un cuestionario a un grupo de maestros de escuelas de educación primaria de Monterrey, Nuevo León. El cuestionario es una traducción y adaptación del cuestionario de 13 preguntas empleado para evaluar el nivel de conocimientos relativos al asma en padres de familia, dentro del Programa Nacional de Educación en Asma de los EUA. Inicialmente se realizó la traducción del cuestionario base por dos expertos bilingües, a continuación se llevó a cabo la revisión de los reactivos individualmente y se ponderó cada uno en forma porcentual al establecer su valor esperado. Se asignó una escala para las respuestas tipo Likert. **Análisis estadístico:** Los datos fueron analizados con el programa de software JMPv 3.2.6 y SPSS 10.0. Utilizando estadística descriptiva y la consistencia interna del cuestionario fue estimada con el coeficiente de correlación de alfa de Cronbach. **Resultados:** Se aplicaron un total de 179 cuestionarios. 6 de las 13

Vol. 13, Núm. 2 • Mayo-Agosto 2004

preguntas fueron contestadas correctamente en más del 90% de los maestros. El promedio de respuestas correctas fue de 10 con un rango de 6 la mínima a 12 la máxima. Al preguntar si el asma es una enfermedad frecuente en los niños 83% de los maestros respondieron estar de acuerdo, el 97% respondió estar de acuerdo que el humo del cigarro puede empeorar el asma, además el 43% respondió estar de acuerdo que el asma puede desaparecer espontáneamente al llegar a la adolescencia y el 27% respondió estar de acuerdo que el asma es una enfermedad psicológica o emocional. La consistencia interna de confiabilidad fue adecuada con un coeficiente de Cronbach de 0.69. **Conclusión:** Para obtener datos confiables a través del uso de cuestionarios es necesario que éstos hayan sido sometidos a un proceso de validación, nuestro cuestionario de acuerdo al análisis de consistencia interna demostró confiabilidad, con lo que se obtiene su validación.

Estudio multicéntrico sobre ácaros en tres provincias de Cuba

Aguila de la Coba RO, García RRG, Torre MF, Perez PM, Morales M.
Hospital Pediátrico Docente del Cerro. Ciudad Habana. Cuba. Hospital Ntra. Sra. de la Candelaria, Tenerife, España.

La prevalencia del asma registra un aumento significativo en las últimas décadas hecho que ha incrementado el interés de reducir la exposición de los pacientes asmáticos a los alergenos. En las regiones geográficas donde se encuentran una gran exposición a los ácaros, la asociación entre exposición, sensibilización y presencia de asma es muy fuerte. Existen evidencias de que una reducción radical de la exposición a los ácaros del polvo doméstico reduce los síntomas por lo que se busca reducir los niveles de alergenos en las casas. Se estudiaron 86 pacientes de ambos sexos hasta 16 años en tres provincias Ciudad de la Habana, Cienfuegos y Camagüey portadores de asma y/o rinitis con historia compatible a la etiología de ácaros. Se utilizó la técnica de Prick-test para probar los extractos de siete tipos de ácaros y se realizó determinación de Ige específica por el método de RAST. El análisis estadístico se hizo con números absolutos, medidas de resumen y de dispersión. Se procesaron los datos y analizaron con el paquete de programa SPSS versión 11. Se obtuvo como resultado que la positividad del estudio se comporta de manera semejante en las tres provincias y las correlaciones entre las pruebas cutáneas y la IgE específica fueron muy pequeñas para aceptarlas como que existen debido posiblemente al tamaño de la muestra. Se concluye que el género Dermatophagoides es el predominante en nuestro medio coincidiendo con lo reportado en otros países y la Blomia es el otro ácaro no Dermatophagoides que con mayor frecuencia sensibiliza a estos pacientes. Este estudio fue realizado en colaboración con los laboratorios CBF LETI de España.

Calidad de vida en pacientes con asma bronquial alérgica de acuerdo a su severidad

Mejía GP, Segura MNH, Espínola RGA, Torres SB.
Unidad de Medicina Familiar 28, Hospital de Especialidades, Hospital de Cardiología, Centro Médico Nacional Siglo XXI. Instituto Mexicano del Seguro Social. México, D.F.

Introducción: La calidad de vida se deteriora en los pacientes asmáticos, se han diseñado cuestionarios específicos para evaluar la calidad de vida en estos pacientes. No existen reportes en población mexicana, donde se compare el impacto en calidad de vida en correlación con la severidad del asma de acuerdo a las guías del GINA. **Objetivo:** Determinar el impacto de la severidad del asma en calidad de vida, de una muestra de población mexicana, que consultan a un centro de tercer nivel de atención. **Métodos:** De enero a marzo del 2004 se entrevistó a 50 pacientes con asma bronquial alérgica, del servicio de Alergia e Inmunología Clínica, de acuerdo con las guías de GINA, se clasificaron por su severidad. Se les aplicó un cuestionario específico para pacientes asmáticos, con el AQLQ(S), validado para idioma español y población mexicana. **Resultados:** Se evaluó y analizó los cuatro dominios principales de los cuestionarios de la calidad de vida, mostrando que los pacientes que presentaron mayor deterioro en su calidad de vida fueron los que presentaron asma severa, especialmente en los dominios de función emocional (37%) y en el estímulo ambiental (36%). Asimismo los que presentaron menos alteración en la calidad de vida fueron los que presentaban asma leve intermitente con 76 y 71% respectivamente. **Conclusiones:** Los resultados mostraron una relación directamente proporcional entre el deterioro en la calidad de vida y la severidad del asma en los pacientes.

Pruebas cutáneas positivas y frecuencia de aeroalergenos en una población del Distrito Federal

Espinosa LFD, Segura MNH, Torres SAB.
Unidad de Medicina Familiar No. 28 y Hospital Ángeles, Clínica Londres. México D.F.

Introducción: En la ciudad de México con un clima subtropical la vegetación ha cambiado por la defo-

Vol. 13, Núm. 2 • Mayo-Agosto 2004

restación, la ornamentación y otros manifestándose como variación en la concentración y tipos de pólenes, por eso la importancia de actualizar en forma periódica las pruebas cutáneas recomendándose cada 5 años en la población alérgica. **Objetivo:** Conocer la frecuencia de positividad de pruebas cutáneas aplicadas a pacientes alérgicos en el Distrito Federal. **Material y método:** 211 pacientes divididos en 2 grupos, menores de 18 (108) años y mayores de 19 años (103) se les realizó pruebas cutáneas con multitest de reactivos estandarizados, con resultados valorados de acuerdo a estándares internacionales de enfermedad alérgica. **Resultados:** La media de edad fue de 17 y 34 años. Dentro de las patologías encontradas se observó que en ambos grupos es similar la frecuencia de enfermedades encontrándose principalmente 2 patologías asociadas del 92 al 98%, pero se observó que en el grupo menor de 18 años es importante la presencia de más de tres patologías al momento del diagnóstico. De las pruebas cutáneas la frecuencia en el primer grupo fue de Dermatofagoides en el 91%, Lolium 19%, Phleum 18%, Salsola 14%, Polvo 13% y Alternaria en 12%. En el grupo mayor de 19 años fue Dermatofagoides 83%, Phleum 15%, Fraxinus 13%, Lolium 13%, Alternaria 12% y Ligustrum 11%. **Conclusiones:** En ambos grupos el aeroalergeno más común son los dermatofagoides, por lo que las medidas de control ambiental mejoran la calidad de vida de estos pacientes.

Prevalencias de asma en adolescentes cubanos por diferentes criterios clínicos.

Fabré OD, Barroso UIM, Varona P.
Hospital Pediátrico Universitario Juan Manuel Márquez, Instituto Nacional de Higiene, Epidemiología y Microbiología (INHEM).

Introducción: A pesar del desarrollo alcanzado en los conocimientos sobre el asma, su diagnóstico sigue siendo eminentemente clínico y sus prevalencias muy dependientes del criterio asumido como caso. Tratando de salvar esta problemática se han instrumentado diversas encuestas, siendo el ISAAC, la más reciente. De este último se han reportado limitaciones que incluyen inconsistencia, bajos valores en la especificidad y del valor predictivo positivo en el criterio diagnóstico empleado. **Objetivos:** Estimar las prevalencias de asma de cinco criterios diagnósticos según síntomas respiratorios. **Método:** Se tomaron los datos del ISAAC, Fase I, realizado en el 2003 en el centro cubano, Playa-Marianao. Se encuestaron 3,024 adolescentes de 13 a 14 años. Las prevalencias se estimaron según cinco criterios clínicos que combinan síntomas respiratorios relacionados con el asma. Se presentan las estimaciones con un 95% de confiabilidad. **Resultados:** El 17.6% [16.3 a 19.0] se refirió sibilancia en los últimos 12 meses y el 4.3% [3.4 a 4.8] presentar cuatro o más episodios de sibilancia en igual periodo. Con el criterio III hubo una prevalencia de 13.5% [12.3 a 14.7] y bajo el criterio IV se detectó un 7.9% [6.9 a 8.9]. La prevalencia según criterio V fue de 4.7% [4.0 a 5.5]. **Conclusiones:** Al incluir requisitos para el diagnóstico se produjo un decremento en la prevalencia y fueron apreciables las diferencias de una definición a otra. Lo que induce a pensar que es conveniente usar definiciones que incluyan más de un síntoma que contribuya a disminuir errores en el diagnóstico.

edigraphic.com