

11220



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**CENTRO MEDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"
I.S.S.S.T.E.**

**"DETERMINACIÓN DE INTERLEUCINAS E IgG 4
EN PACIENTES CON RINITIS ALERGICA CON
INMUNOTERAPIA Y SIN INMUNOTERAPIA"**

TESIS

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE
E S P E C I A L I S T A E N
A L E R G I A
E I N M U N O L O G Í A C L I N I C A**

P R E S E N T A

DR. BENJAMIN LOPEZ VELÁZQUEZ

ASESORES

**DR. ALFONSO JAVIER MIRANDA FERIA
DR. DAVID ESCARCEGA BARBOSA**



MEXICO, D.F. 2004



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

HOJA DE FIRMAS



Mauricio Di Silvio Lopez

DR. MAURICIO DI SILVIO LOPEZ
SUBDIRECTOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

Alfonso Javier Miranda Feria

DR. ALFONSO JAVIER MIRANDA FERIA
JEFE DE SERVICIO DE ALERGIA E INMUNOLOGIA CLINICA

David Escarcega Barbosa

DR. DAVID ESCARCEGA BARBOSA
ASESOR DE TESIS



Benjamin Lopez Velazquez

DR. BENJAMIN LOPEZ VELAZQUEZ
AUTOR DE TESIS

INDICE

RESUMEN	1
ANTECEDENTES.....	2
MATERIAL Y METODOS.....	6
RESULTADOS.....	9
DISCUSIÓN.....	10
CONCLUSIONES.....	10
ANEXOS.....	11
BIBLIOGRAFÍA.....	12

RESUMEN

ANTECEDENTES

La rinitis alérgica es la manifestación más frecuente de reacción atópica de alérgenos inhalados. Persiste durante varios años si no se trata. Nunca es letal, pero ocasiona considerable morbilidad. La síntesis de IgE está regulada por la herencia, la exposición al antígeno y las citocinas, en particular las células Th2, por medio de la secreción de IL-4 e IL-5 que favorecen la producción de IgE y la inflamación rica en eosinófilos.

En los pacientes alérgicos se inducen varios efectos inmunitarios mediante la terapéutica de desensibilización. El anticuerpo específico bloqueador de la subclase IgG4 puede correlacionar con la mejoría clínica. La inmunoterapia también estimula el número de células que expresan receptores para interferon gamma e IL-2 en la mucosa nasal. También disminuye la producción de IL-4 producida por linfocitos T CD 4 de sangre periférica.

OBJETIVOS

Determinar si existe diferencia de los niveles séricos de IgG4, interferon gamma e interleucinas de pacientes con rinitis alérgica sin inmunoterapia, con inmunoterapia y sanos.

MATERIAL Y METODOS

Estudio observacional, transversal, prospectivo, comparativo y abierto. Se reclutaron 82 pacientes divididos en tres grupos. El primer grupo de 15 pacientes con diagnóstico de rinitis alérgica y pruebas cutáneas positivas sin inmunoterapia. Un segundo grupo de 15 pacientes con diagnóstico de rinitis alérgica, pruebas cutáneas positivas e inmunoterapia. Un tercer grupo de 52 sanos. A todos se les realizó determinación de interleucinas (IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-12) e interferon gamma mediante técnica de ELISA. La determinación de IgG4 se realizó únicamente en los dos primeros grupos.

RESULTADOS

Los valores de IL-4, IL-5, IL-6, e IL-12 fueron mayores en los pacientes con rinitis alérgica en comparación con el grupo de personas sanas. Así mismo hubo diferencia de las concentraciones de IL-5, siendo menor en los pacientes con rinitis alérgica y vacuna en comparación con los pacientes sin vacuna. Los valores de IgG4 e interferon gamma no variaron en los grupos estudiados.

DISCUSIÓN

Las citocinas producidas por los linfocitos Th2 contribuyen al fenómeno inflamatorio y reclutamiento de eosinófilos, lo cual se encuentra documentado participa en la patogenia de las enfermedades alérgicas. Como resultado de la inmunoterapia se espera modificar la respuesta en la producción de citocinas de Th2 a Th1. En el presente estudio se demostró que existen diferencias significativas en los valores de interleucinas entre los pacientes alérgicos y los que no lo son, a pesar de ser la rinitis alérgica un fenómeno local. Es muy probable que lo anterior esté relacionado con la tendencia genética a producir un patrón de citocinas Th2 característico de la alergia. Por otra parte la inmunoterapia con alérgenos modificó de manera significativa las concentraciones de IL-5 que promueve el crecimiento, diferenciación y supervivencia de eosinófilos.

CONCLUSIONES

Los pacientes alérgicos tienen un incremento en los valores de interleucinas Th2 en relación con sanos. La inmunoterapia con alérgenos disminuyó las concentraciones de IL-5, esto de acuerdo con algunos reportes de la literatura. No se observaron cambios en los valores de IgG4.

ANTECEDENTES

La rinitis alérgica es la manifestación más frecuente de reacción atópica de alérgenos inhalados.⁽¹³⁾ Afecta mayoritariamente a pacientes con edades comprendidas entre 15-25 años y es rara en pacientes por encima de 45 años. La prevalencia de la rinitis está aumentando constantemente. La contaminación puede contribuir a la sensibilización alérgica.⁽⁴⁾

Los índices de prevalencia y morbilidad están influidos por la distribución geográfica de las plantas alérgicas habituales y el ácaro del polvo. La enfermedad afecta a ambos sexos de igual manera.⁽¹³⁾ aunque hay algunos estudios que señalan mayor prevalencia de rinitis en niños que en niñas. Esto podría estar determinado genéticamente, ya que los niveles de IgE al nacimiento son más altos en los niños⁽⁴⁾

La influencia ambiental durante el primer año de vida es fundamental en el comienzo de la enfermedad alérgica. La rinitis es más frecuente en personas nacidas durante primavera y verano. La rinitis alérgica persiste durante varios años si no se trata. Nunca es letal, pero ocasiona considerable morbilidad y ausentismo en la escuela y el trabajo⁽¹³⁾

Es probable que la mayor parte de los procesos de sensibilización alérgica sucedan en etapas tempranas de la vida cuando el sistema inmunitario es inmaduro.⁽⁴⁾

El término atopia se refiere a la propensión heredada de responder inmunitariamente a muchos alérgenos habituales de presencia natural, inhalados o ingeridos, con la producción continua de anticuerpos IgE. La rinitis y el asma alérgicas son las manifestaciones más frecuentes de enfermedad clínica posterior a la exposición ambiental.⁽¹³⁾

Por lo tanto, los individuos que tienden a padecer reacciones de hipersensibilidad inmediata se denominan atópicos y frecuentemente tienen más IgE en la sangre y más receptores de Fc para la IgE por mastocito que los sujetos no atópicos.⁽¹⁾

La síntesis de IgE está regulada por la herencia, la exposición al antígeno y las citocinas de las células T. En particular las células Th2, por medio de la secreción de IL-4 e IL-5 que favorecen la producción de IgE y la inflamación rica en eosinófilos.^{(1) (12)}

Las células T CD4 se han clasificado típicamente en dos subgrupos funcionalmente distintos: Th1 y Th2. Las células Th1 producen INF gamma, IL-2 y factor de crecimiento transformante beta, que promueven el desarrollo de células T citotóxicas y macrófagos y estimulan la inmunidad celular, mientras que las células Th2 producen IL-4, IL-5, IL-9, IL-10 e IL-13, que promueven las respuestas inmunitarias humorales, características de la atopia.⁽²⁾⁽³⁾⁽⁴⁾⁽⁸⁾⁽¹²⁾

El proceso de la rinitis alérgica inicia con la sensibilización. Después de la exposición inicial de la mucosa nasal al alérgeno el antígeno es captado y fagocitado por la célula presentadora de antígeno. El fragmento del antígeno fagocitado es reconocido por los linfocitos Th2 los cuales producen IL-4 e IL-5. La IL-4 juega el papel más importante en la producción de IgE específica ya que estimula al linfocito B para la producción de la misma. La IL-5 induce expansión clonal de eosinófilos. La IgE específica se fija a los receptores de alta afinidad de las células cebadas de la mucosa nasal.^{(3) (14)}

Una vez sensibilizado, la reexposición al alérgeno lleva a la fijación del mismo al receptor de alta afinidad de IgE de las células cebadas. Una reacción cruzada induce la liberación de mediadores (histamina, prostaglandinas, leucotrienos) por parte de estas células. Estos mediadores estimulan glándulas, nervios y vasos induciendo los síntomas de rinitis alérgica. (rinorrea, estornudos, prurito y obstrucción nasal).⁽¹⁴⁾

Algunos estudios han demostrado que existe un incremento de IL-4 e IL-5 , mediante la determinación en secreciones nasales de dichas interleucinas después de la época de polinización y pruebas de provocación con alérgenos ⁽¹⁰⁾, esto también ha sido demostrado en modelos murinos.^{(3) (9)}

Un hecho importante descrito es que las citocinas liberadas por los linfocitos Th2 y otras células pueden circular al hipotálamo e inducir fatiga, irritabilidad y déficit neurocognitivo que comúnmente se presentan en los pacientes con rinitis alérgica.⁽¹²⁾

Inmunoterapia es el término utilizado para describir la aplicación de extractos alérgicos incrementando la dosis gradualmente , otros términos que se refieren al mismo hecho son hiposensibilización y desensibilización. El paciente que ha recibido inmunoterapia reducirá sus síntomas o estarán ausentes cuando se exponga al alérgeno ambiental.^{(7) (11)}

Es una alternativa que debe tenerse en cuenta cuando los pacientes no responden a cualquier combinación de medidas de evitación alérgica y tratamiento farmacológico.^{(3) (4) (7) (14)}. Y en contraste con la terapia farmacológica puede influir en la historia natural de la enfermedad previniendo o minimizando muchos años los síntomas. Además de evitar la progresión de rinitis alérgica a rinosinusitis.⁽¹¹⁾

En los pacientes alérgicos se inducen varios efectos inmunitarios mediante la terapéutica de desensibilización. (eliminación del anticuerpo IgE específico) o inmunización (inducción de anticuerpos bloqueadores IgG). Algunos estudios sugieren que la cantidad del anticuerpo bloqueador de la subclase IgG4 puede correlacionar con la mejoría clínica más que las otras subclases de IgG. La presencia de anticuerpos bloqueadores en el suero se conserva mientras se apliquen las inyecciones de sostén, después la concentración cae gradualmente una vez que se detiene el tratamiento.⁽¹³⁾

La selección del alérgeno debe ser apropiada y la dosis la adecuada. Las dosis óptimas que proveen un beneficio máximo han sido establecidas para algunos alérgenos.⁽¹¹⁾

En la inmunoterapia específica convencional se administran una serie de inyecciones subcutáneas en dosis progresivamente crecientes de alérgeno hasta alcanzar la dosis de mantenimiento. (4) La eficacia de la inmunoterapia en rinitis alérgica se ha confirmado mediante una serie de ensayos clínicos cuidadosamente controlados.⁽⁴⁾

Los cambios serológicos causados por la inmunoterapia han sido definidos pero tienen una relación inconsistente con la mejoría clínica. Los mencionados en la literatura son un incremento de la IgE específica del alérgeno al inicio de la inmunoterapia, los cuales disminuyen conforme avanza el tratamiento.⁽¹¹⁾

La inmunoterapia estimula una respuesta de IgG. De hecho, si los anticuerpos IgG no pueden ser detectados en pacientes con inmunoterapia indican que la dosis es inadecuada. No está claro como los anticuerpos IgG funcionan para disminuir el daño en la respuesta alérgica. Al parecer es a través de una acción bloqueante y de acuerdo con esta teoría, la IgG compite y bloquea la fijación del alérgeno a la IgE específica.⁽⁷⁾

La inmunoterapia también estimula el número de células que expresan receptores para interferon gamma e IL-2 en la mucosa nasal. También disminuye la producción de IL-4 producida por linfocitos T CD 4 de sangre periférica. ⁽⁶⁾⁽⁷⁾.

Un estudio Japonés de 51 pacientes con rinitis alérgica y 8 voluntarios sanos fue realizado para demostrar los cambios en el patrón de citocinas con y sin inmunoterapia. 39 de los 51 pacientes habían recibido inmunoterapia y 12 de ellos no.

El estudio se realizó a partir de cultivo de células mononucleares periféricas y después de 96 horas de incubación, se midió en el sobrenadante de los cultivos la concentración de IgE, IL-5, INF gamma, y factor de necrosis tumoral alfa. Se demostró que los niveles de IgE e IL-5 fueron inversamente proporcionales a la duración en años de la inmunoterapia. Los niveles de IL-5 fueron significativamente más bajos en los pacientes que respondieron de manera adecuada a la inmunoterapia. ⁽⁵⁾

OBJETIVOS

Determinar si existe diferencia de los niveles séricos de IgG4, interferon gamma e interleucinas de pacientes con rinitis alérgica sin inmunoterapia, con inmunoterapia y sanos.

MATERIAL Y METODOS

Estudio observacional, transversal, prospectivo, comparativo y abierto. El universo del estudio se integró por 82 pacientes, 30 con diagnóstico de rinitis alérgica que acudieron a consulta al servicio de Inmunología Clínica y Alergia del Centro Médico Nacional "20 de Noviembre" y 52 voluntarios sanos. Se integraron tres grupos. El primer grupo de 15 pacientes (18.3%) con

diagnóstico de rinitis alérgica y pruebas cutáneas positivas sin inmunoterapia . Un segundo grupo de 15 pacientes (18.3%) con diagnóstico de rinitis alérgica, pruebas cutáneas positivas e inmunoterapia. Un tercer grupo de 52 pacientes sanos (63.4%).

Cuadro 1. Características demográficas de los grupos de estudio.

<i>Grupo</i>	<i>Edad</i>	<i>Mujeres</i>	<i>Hombres</i>
Sanos	34.96 ±9.67	25 (48.1%)	27 (51.9%)
Con vacuna	37.53 ±21.82	11 (73.3%)	4 (26.7%)
Sin vacuna	37.93 ±3.39	11 (73.3%)	4 (26.7%)

CRITERIOS DE INCLUSION

Para el grupo sin vacuna:

- Diagnóstico clínico de rinitis alérgica.
- Pruebas cutáneas positivas a pólenes, hongos y/o inhalables.
- Sin tratamiento con inmunoterapia.

Para el grupo con vacuna.

- Diagnóstico clínico de rinitis alérgica.
- Pruebas cutáneas positivas a pólenes, hongos y/o inhalables.
- Tratamiento con inmunoterapia en forma no interrumpida, con dosis y concentración de mantenimiento.

CRITERIOS DE EXCLUSION

Para los dos primeros grupos y el grupo testigo

- Otras enfermedades con trasfondo alérgico (asma, urticaria y/o angioedema, dermatitis atópica, alergia a alimentos y a medicamentos).
- Enfermedades autoinmunes.
- Inmunodeficiencias.
- Edad menor a 5 años y mayor de 60.
- Tratamiento sistémico con esteroides.
- Enfermedades crónico-degenerativas.
- Tratamiento con inmunosupresores.
- Neoplasias.

A todos se les realizó determinación de interleucinas (IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-12) e interferon gamma mediante técnica de ELISA. La determinación de IgG4 se realizó únicamente en los dos primeros grupos .

Para el análisis de los resultados se utilizó:

- 1) Estadística descriptiva.
 - a) Medidas de tendencia central: media, mediana.
 - b) Medidas de dispersión: rango, desviación estándar y varianza.
 - c) Tablas de frecuencia.
- 2) Estadística inferencial.
 - a) Anova de 1 y 2 factores.
 - b) Anova de Kruskal- Wallis.
 - c) Test de homogeneidad de la varianza de Bartlett.
 - d) Anova de Roa.

RESULTADOS

Los valores de IL-2, IL-4, IL-5, IL-6 e IL-12 fueron mayores en los pacientes con rinitis alérgica en comparación con el grupo de personas sanas, con diferencia significativa ($p < 0.05$)

Cuadro 2.-Valores de interleucinas en los grupos de estudio

<i>Interleucina</i>	<i>Sanos</i>	<i>Rango (pg/ml)</i>	<i>Con vacuna</i>	<i>Rango (pg/ml)</i>	<i>Sin vacuna</i>	<i>Rango (pg/ml)</i>
IL-2	59.84 ± 26.63	9-131	100.86 ± 39.61	0-140	78.40 ± 47.57	0-140
IL-4	1.44 ± 3.71	0-17	106.40 ± 69.79	58-262	89.80 ± 14.81	64-112
IL-5	2.09 ± 4.92	0-23	12.73 ± 7.29	6-32	22.20 ± 9.82	11-45
IL-6	1.11 ± 2.72	0-13	29.20 ± 24.98	0-88	27.33 ± 30.78	0-91
IL-12	3.11 ± 20.05	0-143	94.80 ± 144.29	0-358	18.26 ± 16.17	0-64

Cuadro 3. Sanos vs rinitis alérgica

<i>Interleucina</i>	<i>Valor de p</i>
IL-2	< 0.0004
IL-4	< 0.000001
IL-5	< 0.000001
IL-6	< 0.000001
IL-12	< 0.000001

Los valores de IL-5 fueron mayores en los pacientes con rinitis alérgica sin vacuna en comparación con los pacientes con rinitis alérgica y con vacuna con diferencia significativa ($p < 0.05$).

Cuadro 4. Con vacuna vs sin vacuna

<i>Interleucina</i>	<i>Valor de p</i>
IL-2	0.16
IL-4	0.12
IL-5	< 0.001
IL-6	0.63
IL-12	0.83

Los valores de IgG4 no variaron en los dos grupos comparados . El interferon gamma en todos los grupos resultó en niveles no detectables.

DISCUSIÓN

Las citocinas producidas por los linfocitos Th2 contribuyen al fenómeno inflamatorio y reclutamiento de eosinófilos, lo cual se encuentra documentado participa en la patogenia de las enfermedades alérgicas. Como resultado de la inmunoterapia se espera modificar la respuesta en la producción de citocinas de Th2 a Th1. En el presente estudio se demostró que existen diferencias significativas en los valores de interleucinas entre los pacientes alérgicos y los que no lo son, a pesar de ser la rinitis alérgica un fenómeno local. Es muy probable que lo anterior esté relacionado con la tendencia genética a producir un patrón de citocinas Th2 característico de la alergia. Por otra parte la inmunoterapia con alergenos modificó de manera significativa las concentraciones de IL-5 que promueve el crecimiento, diferenciación y supervivencia de eosinófilos.

CONCLUSIONES

Los pacientes alérgicos tienen un incremento en los valores de interleucinas Th2 en relación con sanos. La inmunoterapia con alergenos disminuyó las concentraciones de IL-5. No se observaron cambios en los valores de IgG4 ni de interferon gamma.

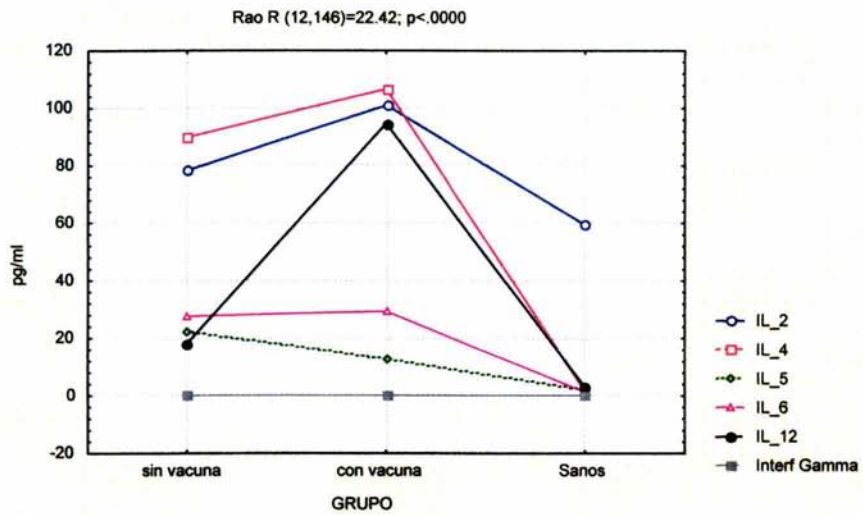


Fig 1. Comparación de los valores de interleucinas e interferon gamma entre los tres grupos de estudio.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Abbas Abul K., Lichtman Andrew H., Pober Jordan S: *Inmunología Celular y Molecular*. Cuarta Edición. Ed McGraw-Hill-Interamericana de España. 2002. pp 460.
- 2.- Baraniuk James N: Rhinitis. *Immunology and Allergy Clinics of North America* 20:2,2000.
- 3.- Grayson Mitchel H: Lessons from allergic rhinitis versus asthma pathogenesis and treatment. *Immunology and Allergy Clinics of North America*. 22:4,2002.
- 4.- Holgate Stephen T., Church Martin K., Lichtenstein Lawrence M : *Alergia*. Segunda Edición. Ed Hardcourt.2002, pp 74,176,179,180,287.
- 5.- Kakinoki Y: Pollen immunotherapy inhibits T helper 1 and 2 cell responses, but suppression of T helper 2 cell response is a more important mechanism related to the clinical efficacy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 126:1,2000.
- 6.- Ledford Dennis K: Efficacy of immunotherapy. *Immunology and Allergy Clinics of North America*. 20:3,2000.
- 7.- Li James T. Immunotherapy for allergic rhinitis. *Immunology and Allergy Clinics of North America* . 20:2, 2002.
- 8.- Mohapatra Shyam S: Novel Immunotherapeutic approaches for the treatment of allergic diseases. *Immunology and Allergy Clinics of North America*. 20:3,2000.
- 9.-Okano M: Interleukin 4 independent production of Th2 cytokines by nasal lymphocytes and nasal eosinophilia in murine allergic rhinitis. *Allergy*. 55:8,2000.
- 10.-Rapp J: Levels of interleukin 4, interleukin 5, tryptase and eosinophil cationic protein of nasal lavage fluid in pollen allergic rhinitis. *Orv Hetil*. 141:35,2000.

- 11.- Reisman Robert E. Immunotherapy. Immunology and Allergy Clinics of North America. 20:3, 2000.
- 12.- Skoner David P: New perspectives on Pediatric allergy rhinitis. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 108:1, 2000.
- 13.- Stites P. Daniel, Terr Abba I., Parslow Tristram G: Inmunología Básica y Clínica. Novena Edición. Ed Manual Moderno. 2000. pp 469, 969-972.
- 14.- Virant Frank S: Allergic rhinitis. Immunology and Allergy Clinics of North America. 20:2, 2000.