

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.**

**"ASMA ALÉRGICA Y NIVELES SANGUÍNEOS
DE INTERLEUCINAS 2, 4, 5, 6, 12 E
INTERFERON GAMMA"**

TESIS DE POSTGRADO

**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 M M U N O L O G Í A C L I N I C A**

P R E S E N T A

DRA. DIANA LYBETH BASTIDA SEGURA

ASESOR

DR. ALFONSO JAVIER MIRANDA FERIA



MEXICO, D.F. 2004



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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





Dr. Mauricio Di Silio López
Subdirector de Enseñanza e Investigación



Dr. Alfonso Javier Miranda Fera
Profesor Titular, Jefe del Servicio de Alergia e Inmunología
Clínica



Dr. Alfonso Javier Miranda Fera
Asesor de Tesis



Dra. Diana Lyzbeth Bastida Segura
Autor de Tesis



AGRADECIMIENTOS

A mi Familia por enseñarme a ser lo que ahora soy.

A mi esposo por estar siempre a mi lado incondicionalmente y darme su amor.

A mis maestros por todas esas cosas otorgadas mas allá de una relación maestro - alumno.

A los pacientes que con su confianza, paciencia, tolerancia y muchas cosas mas han sabido forjar a los médicos que ahora somos.

INDICE

RESUMEN

I.	ANTECEDENTES.....	1
II.	MATERIAL Y METODOS.....	4
III.	RESULTADOS.....	8
IV.	DISCUSION.....	14
V.	CONCLUSION.....	17
VI.	BIBLIOGRAFIA.....	18
VII.	GRAFICAS Y ANEXOS.....	19

RESUMEN

ANTECEDENTES: El asma es una enfermedad inflamatoria crónica del pulmón en la cual participan células cebadas y/o basófilos, linfocitos T, eosinófilos, y las citocinas liberadas que forman el microambiente que produce toda la enfermedad y que puede ser de naturaleza alérgica o atópica. En esta enfermedad alérgica respiratoria se asocia la producción de citocinas Th2 con una respuesta inmune aberrante la cual no es bien conocida, dando como resultado un reclutamiento y activación de un número de células efectoras (células cebadas y eosinófilos) con la subsecuente aparición de síntomas clínicos característicos de la enfermedad.

OBJETIVO: Determinar los valores sanguíneos de interleucinas 2, 4, 5, 6, 12 e interferón gamma en pacientes con asma alérgico estable en etapa crónica en relación con el tiempo de inmunoterapia, y si hay relación en estos niveles de interleucinas con el grado de severidad de asma y con algunos otros parámetros de laboratorio analizados como la subpoblación de linfocitos e inmunoglobulina E.

MATERIAL Y METODOS: Se seleccionaron 41 pacientes de la consulta externa del servicio de Alergia e Inmunología Clínica en un período de 12 meses de 01 de enero del 2002 al 01 de enero del 2003 con diagnóstico de asma alérgica que estuvieran en tratamiento con inmunoterapia, se subdividieron en dos grupos, con menos de 24 meses de inmunoterapia y con más de 24 meses de inmunoterapia, y se compararon con un segundo grupo de 51 sujetos sanos de características similares, sin antecedentes de alergia que sirvió como grupo control, a todos se les tomó muestra de sangre para determinar concentraciones sanguíneas de interleucinas 2, 4, 5, 6, 12 e interferón gamma en el laboratorio de Inmunología.

RESULTADOS: Se encontró diferencias significativas en los niveles de interleucinas 2, 4, 5, 6, 12 comparando al grupo sano con el grupo de asma sin relación con tiempo de inmunoterapia. El grupo control y enfermo presentó en promedio niveles 0 pg/mL de interferón gamma. No se relacionaron los niveles de interleucinas Th2 con el grado de severidad de asma, así como tampoco se encontraron diferencias significativas de las interleucinas sanguíneas tanto Th1 como Th2 en los dos subgrupos de pacientes de acuerdo al tiempo de inmunoterapia. Se encontró en el grupo con asma independiente del tiempo de inmunoterapia niveles aumentados de inmunoglobulina E.

CONCLUSIONES: En nuestro estudio concluimos que los pacientes con asma alérgica tienen predominio de interleucinas Th2 en sangre, y que pesar del manejo con inmunoterapia en fase de mantenimiento persisten elevadas esto nos traduce una falta de regulación del sistema inmune que quizá involucre otros factores. Pero sin lugar a dudas la inmunoterapia continúa siendo uno de los tratamientos específicos más útiles en las enfermedades alérgicas respiratorias esto por su respuesta clínica satisfactoria, menos uso de medicamentos de rescate y la modificación en la severidad y evolución de la enfermedad.

ANTECEDENTES

Los padecimientos atópicos como el asma son un complejo de enfermedades crónicas que incluyen factores ambientales que inducen una respuesta inmunitaria en individuos genéticamente susceptibles. La prevalencia de todos los padecimientos atópicos se ha incrementado enormemente en los países industrializados en los últimos 20 años. (1)

El asma es una enfermedad inflamatoria crónica del pulmón resultado de una reacción inmune adversa, en la que participan células cebadas y/o basófilos, los linfocitos T, los eosinófilos y las citocinas liberadas que forman el microambiente que produce toda la enfermedad y que puede ser de naturaleza alérgica o atópica. Pirquet inicialmente definió el término alergia como la existencia de varias formas de reactividad alterada, específicamente una reacción inmune adversa. Aunque inicialmente usada para referirse a la inmunidad humoral o mediada por anticuerpos, es ahora usada para reacciones celulares. Posteriormente Coca y Cooke definieron atopía como un condición que ocurre en un individuo con asma, fiebre del heno, eccema, historia familiar de alergia y un anticuerpo reagínico demostrado por prueba cutánea. El asma alérgico consiste en una variedad de interacciones influenciadas por factores genéticos y ambientales, el primer paso envuelve a las interacciones ambientales con el sistema inmune, antígenos HLA y la activación de linfocitos T con la producción de interleucinas 4, 5, 6, 10, 13. (2,6).

Las enfermedades respiratorias alérgicas se asocian a la producción de citocinas Th2 con una respuesta inmune aberrante la cual no es bien conocida, amplia evidencia sugiere que el pulmón del asmático es abundante de linfocitos CD4 + productores

predominantemente de citocinas Th2 (IL 4, 13, 5, 9), la sobreproducción de estas citocinas da como resultado el reclutamiento y activación de un número de células efectoras (células cebadas y eosinófilos). (4)

El asma alérgica es una enfermedad caracterizada por un aumento en la capacidad de los linfocitos B para producir Inmunoglobulina E como respuesta a ciertos grupos de antígenos inocuos del medio ambiente (alergenos), que pueden activar al sistema inmunológico después de inhalación, ingestión o penetración a partir de la piel. Es bien sabido que la síntesis de IgE humana resulta de la colaboración entre el subtipo 2 de células T cooperadoras CD4+ y las células B. Aun se desconoce la razón por la cual los alergenos solubles promueven la diferenciación de células Th2. La existencia en el microambiente de IL-4 en ausencia o con bajas concentraciones de INF-gamma parece presentar una condición favorable para el desarrollo de células Th2. En algunos estudios se ha observado que la IL-4 es el factor dominante en la determinación de la polarización de las células Th2 en reposo, en los sitios donde esta el antígeno en ratones y humanos. (1)

En pacientes asmáticos alérgicos se han encontrado niveles elevados de IL 4 y 5 en sangre periférica y elevación de IL-5 pero no IL-4 en pacientes asmáticos no alérgicos. Similares estudios por Leonard et en pacientes asmáticos atópicos con sintomatología importante alérgica tenían una producción significativamente baja de IFN gamma en células mononucleares de sangre periférica con estimulación in vitro de antígeno Dp. Aunque el nivel absoluto de IL-4 no fue correlacionado directamente con actividad de la enfermedad, es quizá el balance producido entre citocinas Th1 y Th2 más importante que los niveles absolutos de las citocinas individuales. (5)

La inmunoterapia es el termino usado para describir a la administración de cantidades que incrementan gradualmente de vacuna con alergenos en personas con

enfermedades alérgicas, en el pasado fue referida como “hiposensibilización o desensibilización”.

La inmunoterapia en contraste con la terapia farmacológica quizá tenga influencia en la historia natural de la enfermedad, previniendo o minimizando en muchos años la enfermedad. En adición previene la extensión de síntomas en particular con el desarrollo de asma. (8)

En individuos que reciben inmunoterapia se ha visto un decremento en la producción de IL-4 y un aumento en la síntesis de INF gamma e IL-2, esto porque la inmunoterapia produce un cambio en las citocinas con una conversión de Th2 a Th1, siendo las citocinas proinflamatorias IL-4 y 5 el blanco de esta terapéutica. (3,7)

La finalidad de esta investigación es conocer las concentraciones sanguíneas de las diferentes interleucinas en estudio en pacientes asmáticos alérgicos estables en etapa crónica, para corroborar que la inmunoterapia continua siendo un tratamiento específico útil en el manejo de asma.

MATERIAL Y METODOS

Se trata de un estudio descriptivo, transversal, prospectivo parcial, comparativo y abierto en el que se revisaron expedientes de pacientes con diagnóstico de asma alérgico estable en etapa crónica en tratamiento con inmunoterapia específica pertenecientes a la consulta externa del servicio de Alergia e Inmunología Clínica del Centro Medico Nacional "20 de Noviembre" en el periodo comprendido del 01 de enero del 2002 al 01 enero del 2003, los cuales se dividieron en 2 subgrupos de acuerdo al tiempo de inmunoterapia (ITA): menos de 24 meses de ITA ó más de 24 meses de ITA, comparados con un segundo grupo 51 sujetos sanos de características similares, sin antecedentes de alergia, que sirvió como grupo de referencia. A todos se les tomaron muestras sanguíneas en el laboratorio de Inmunología del Hospital para determinar valores séricos de interleucinas 2, 4, 5, 6, 12 e interferón gamma, muestras que se analizaron por duplicado para minimizar errores.

La hipótesis del trabajo es que en los pacientes sanos esperamos encontrar valores normales de interleucinas Th2. En pacientes asmáticos alérgicos crónicos esperamos encontrar un nivel alto de interleucinas Th2: IL- 4, 5 y 6 con un nivel bajo de interleucinas Th1: IL- 2, 12 e interferón gamma. En relación con el tiempo de inmunoterapia se espera encontrar que en pacientes con mas de 3 años de ITA se encuentre predominio de Th1 sobre Th2.

Los criterios de inclusión fueron pacientes con diagnóstico de asma alérgica realizado por Médico Especialista de Inmunología Clínica y Alergia del Centro Medico Nacional "20 de Noviembre", pacientes con criterios de severidad de asma según las Guías Internacionales de Diagnóstico y Tratamiento del Asma (GINA), pacientes con historia clínica completa, pacientes con comorbilidades asociadas (anexadas en hoja de recolección de datos), pacientes en tratamiento con hiposensibilización específica; los

criterios de exclusión fueron pacientes con historia clínica incompleta, pacientes sin clasificación de severidad de asma, pacientes con asma no alérgica; los criterios de eliminación fueron pacientes que no aceptaron o no acudieron a la realización de la prueba sanguínea de interleucinas, defectos en la obtención, almacenamiento y procesamiento de las muestras sanguíneas.

Se realizó una encuesta en el grupo de pacientes sanos en la que se incluía: antecedentes heredofamiliares o personales de alergia, cáncer, autoinmunidad o inmunodeficiencia, así como edad y sexo. En los pacientes enfermos se recabaron los siguientes datos: edad, sexo, severidad de asma según la GINA, tratamiento farmacológico al momento del estudio. Se revisaron resultados de laboratorio que incluyeron: subpoblación de linfocitos con valores totales de CD4+, CD8+ y relación CD4+/CD8+, niveles sanguíneos de inmunoglobulinas A, E, M, G, eosinófilos en moco nasal y eosinófilos sanguíneos para valorar estado inmunológico de los pacientes.

Se procedió a la toma de muestras en laboratorio de Inmunología para niveles de interleucinas en sangre por técnica de inmunoensayo enzimático tipo sándwich ELISA, las muestras se analizaron por duplicado, los resultados se reportaron en pg/ml.

VARIABLES A ANALIZAR Y SU INTERPRETACION

Variable		Rangos normales
Inmunoglobulina E	Variable cuantitativa	< 100 UI/ml
Inmunoglobulina A	Variable cuantitativa	70 – 400 mg/dL
Inmunoglobulina M	Variable cuantitativa	50 – 230 mg/dL
Inmunoglobulina G	Variable cuantitativa	700- 1600 mg/dL
Eosinófilos moco nasal	Variable cuantitativa	< 10 %
Eosinófilos en sangre	Variable cuantitativa	0 - 700 células/ mm ³
CD3+	Variable cuantitativa	690 – 2540 células/ML
CD4+	Variable cuantitativa	410 - 1590 células/ML
CD8+	Variable cuantitativa	190 – 1140 células/ML
Relación CD4+/ CD8+	Variable cuantitativa	1.5 – 2.5
Interleucina 2	Variable cuantitativa	13.9 - 99.6 pg/ml
Interleucina 4	Variable cuantitativa	0 - 11.5 pg/ml
Interleucina 5	Variable cuantitativa	0 - 11.5 pg/ml
Interleucina 6	Variable cuantitativa	0 - 8.0 pg/ml
Interleucina 12	Variable cuantitativa	0 - 3.7 pg/ml
Interferón gamma	Variable cuantitativa	0 pg/ml

Para el análisis de los resultados se utilizó:

- 1) Estadística descriptiva.
 - a) Medidas de tendencia central: media, mediana.
 - b) Medidas de dispersión: rango, desviación estandar 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 Rao.

RESULTADOS

De los 51 pacientes del grupo control 25 (49%) fueron mujeres y 26 (51%) hombres, la edad promedio fue de 35 años con una mínima de 20 y una máxima de 43 años de edad.

Los niveles de interleucinas encontrados en el grupo control se describen en tabla 1.

TABLA 1: Resultados estadísticos de niveles de interleucinas sanguíneas en el grupo control.

<i>Interleucina</i>	$\bar{x} \pm S$	<i>Rangos</i>	<i>Referencia pg/ml</i>
IL-2	59.3 \pm 25.7	9 - 113	13.9 - 99.6
IL-4	1.4 \pm 3.7	0 - 17	0 - 11.5
IL-5	2.1 \pm 4.9	0 - 23	0 - 11.5
IL-6	1.1 \pm 2.7	0 - 13	0 - 8.0
IL-12	0.3 \pm 1.7	0 - 12	0 - 3.7
IFN- gamma	0 \pm 0	0	0

De los 41 pacientes con asma alérgica 31 (75.6%) fueron mujeres y 10 (24.4%) fueron hombres.

En cuanto a la edad se encontró una mínima de 3 años y una máxima de 63 años, con una edad promedio de 35 años.

El número de pacientes con menos de 24 meses de ITA fue de 21 (51.2%) y con más de 24 meses de ITA fue de 20 (48.0%).

De los pacientes estudiados 1 tiene diabetes mellitus (2.4%), 1 tiene antecedentes de cáncer (2.4%), 2 antecedentes de poliposis nasal (4.95), 9 tienen alergia a diversos fármacos (22%), 3 tienen enfermedades autoinmunes inactivas (7.3%), 2 inmunodeficiencias no clasificadas (4.9%), otros 2 infecciones crónicas (4.9%), 35 rinitis alérgica (85.4%), 8 son obesos (19.5%) y solo 1 no tiene ninguna enfermedad (2.4%). (Gráfica 1).

El promedio de Inmunoglobulina E encontrado en 29 pacientes fue de 150 UI/mL, con rango de 7 - 1740 UI/ ml, describiéndose en detalle en tabla 2.

TABLA 2: niveles de Inmunoglobulina E sérica encontrados en 29 pacientes con asma alérgica.

<i>Variable</i>	$\bar{X} \pm s$	<i>Rango</i>	<i>Referencia</i>
IgE UI/ml	373 ± 393	7 - 1740	< 100 UI/ml

El promedio de Inmunoglobulina A encontrado en 32 pacientes fue de 218mg/dL, con un rango de 39 - 365 mg/dL.

El promedio de Inmunoglobulina M encontrado en 32 pacientes fue de 134 mg/dL, con un rango de 64 - 496 mg/dL.

El promedio de Inmunoglobulina G encontrado en 33 pacientes fue de 1180 mg/dL, con un rango de 135 - 1700 mg/dL.

Se recabó el resultado de eosinófilos en moco nasal en 33 pacientes con un promedio de 0% (rango de 0 - 95 %).

Los eosinófilos en sangre reportaron resultados en los 41 pacientes con un promedio de 400 células/mm³ (rango 100 - 2000 células/mm³).

La subpoblación de linfocitos en 20 pacientes reportó CD3+ totales con resultados de una mediana de 1378 células/ mL (rango de 848 –5540 células/ mL); CD4+ totales con una mediana de 969 células/ mL (rango de 201 – 3388células/ mL); CD8+ totales con una mediana de 454 células/ mL (rango de 203 - 1998 células/mL) y una relación CD4/CD8 con mediana de 2 (rango de 0 - 5), describiéndose en tabla 3.

TABLA 3: Resultados de la subpoblación de linfocitos en 20 pacientes con asma alérgico.

<i>Subpoblación linfocitaria</i>	$\bar{X} \pm S$	<i>Rango</i>	<i>Referencia cel/. L</i>
CD3	1790 ± 1235	848 - 5540	690 – 2540
CD4	1111± 785	201 - 3388	410 - 1590
CD8	689 ± 525	203 - 1998	190 – 1140
Relación CD4/CD8	2.0 ± 0.9	0 - 5	1.5 – 2.5

El tratamiento farmacológico que estaban recibiendo los pacientes al momento del estudio: 2 esteroides orales (4.9%), 2 con metotrexate (4.9%) incluido 1 paciente con manejo de esteroides orales, 18 estaban con antihistamínicos (43.9%), 14 con montelukast (34.1%), 6 con teofilina (14.6%), 4 con ketotifeno (9.8%), 2 con glicofosfopeptical (4.9%), 1 con factor de transferencia (2.4%) y 11 pacientes sin ningún tratamiento.

En la clasificación de acuerdo a la severidad de asma se clasificaron en 1 como asma leve intermitente, 2 leve persistente, 3 moderada persistente y 4 severa, descritos en tabla 4.

TABLA 4: Clasificación de la severidad del asma en los subgrupos de pacientes de acuerdo al tiempo de inmunoterapia (ITA).

<i>Severidad</i>	<i>Grupo < 24 meses ITA</i>	<i>Grupo > 24 meses ITA</i>	<i>Total</i>
Leve Intermitente	12	10	22 (53.7%)
Leve persistente	4	2	6 (14.6%)
Moderada persistente	2	9	11 (26.8%)
Severa persistente	2		2 (4.9%)

No se encontró relación entre los niveles de interleucinas 2, 4, 5, 6 y 12 con el grado de severidad de asma .

No se encontraron diferencias significativas entre el grupo control y grupo de asma para niveles de interferón gamma ya que el mínimo, media y máxima en todos fue de 0.

En relación a los niveles sanguíneos de las diferentes interleucinas analizadas se encontraron diferencias significativas entre el grupo control y el grupo de asma alérgico independiente del tiempo de inmunoterapia, descritas en tabla 5 y gráfica 2.

TABLA 5. Resultados comparativos de interleucinas en sangre entre el grupo control y el grupo enfermo independientemente del tiempo de inmunoterapia.

<i>Interleucina</i>	<i>Pacientes</i>		<i>Controles</i>		<i>Referencia pg/ml</i>	<i>Valor de p</i>
	$\bar{X} \pm S$	<i>Rangos</i>	$\bar{X} \pm S$	<i>Rangos</i>		
IL-2	126 ± 53	0 -207	59.3 ± 25.7	9 -113	13.9 - 99.6	p < 0.000001
IL-4	170 ± 69.9	65 - 257	1.4 ± 3.7	0 -17	0 - 11.5	p < 0.000001
IL-5	30.5 ± 25	13 -114	2.1 ± 4.9	0 -23	0 - 11.5	p < 0.000001
IL-6	37.2 ± 26	0 -115	1.1 ± 2.7	0 -13	0 - 8.0	p < 0.000001
IL-12	24 ± 50.8	0 - 319	0.3 ± 1.7	0 - 12	0 - 3.7	p < 0.000001

Tampoco se encontró diferencia significativa entre los niveles sanguíneos de las interleucinas estudiadas con el tiempo de inmunoterapia, especificaciones tabla 6 y gráfica 3.

TABLA 6. Niveles sanguíneos de interleucinas en los dos subgrupos de pacientes con asma de acuerdo al tiempo de inmunoterapia.

INTERLEUCINA	< 24 MESES DE ITA		>24 MESES DE ITA		Valor de p
	$\bar{X} \pm S$	Rango	$\bar{X} \pm S$	Rango	
IL-2	138 ± 53.6	0 - 207	115 ± 51.7	13 - 207	p = 0.082
IL-4	170 ± 66.6	65 - 243	170 ± 74.9	67 - 257	p = 0.989
IL-5	27 ± 22.8	13 - 114	34 ± 28.8	15 - 108	p = 0.366
IL-6	31.2 ± 25.1	0 - 71	43.5 ± 26.2	7 - 115	p = 0.130
IL-12	16.8 ± 9.2	0 - 34	31.7 ± 9.2	0 - 319	p = 0.398

DISCUSIÓN

En el estudio se observó que el asma alérgico es mas frecuente en mujeres que en hombres, siendo la edad media de presentación los 35 años de edad.

El modelo ideal de estudio seria una población con asma alérgica sin comorbilidades asociadas que nos pudieran dar alteraciones en la regulación de linfocitos Th1 y Th2, pero por las características de la población tratada en un tercer nivel de atención medica es difícil encontrar pacientes con estas características, ya que la mayoría son referidos por sus multiples patologías que hacen mas difícil realizar su diagnóstico en forma oportuna, modifica la presentación de la enfermedad y genera necesidades adicionales de tratamiento e incluso potenciales interacciones en el manejo, de esta forma encontramos a la rinitis alérgica como la comorbilidad más frecuente, coincidiendo con diferentes estudios que reportan que cerca de un 90% de los pacientes con asma padecen esta enfermedad, ya que presentan mecanismos fisiopatologicos comunes, que todavía estan en discusión, pero en los que hay predominio de linfocitos Th2; en la alergia a fármacos el repertorio de citocinas producidas por los linfocitos T CD4 determina la forma que tomara la respuesta inmune, esto es puede haber predominio de Th1 o de Th2, esto relacionado con el tipo de fármaco; la obesidad se encontro también como segundo lugar de prevalencia y esta al igual que la diabetes mellitus se asocian a producción de citocinas proinflamatorias de predominio Th1; el cáncer se asocia a niveles bajos de interferón gamma, interleucina 4 e interleucina 2, con un predominio de Th2, aunque en los pacientes en estudio se encuentra inactivo; las inmunodeficiencias encontradas en estos pacientes no cumplen criterios para su clasificación encontrando solo una inversión de la relación neutrofilos/linfocitos secundarias por uso de fármacos

(inmunosupresores) o infecciones crónicas que también producen citocinas proinflamatorias (IL-6, FNT alfa) como defensa del sistema inmunológico; en la poliposis nasal o nasosinusal alérgica o no se presentan cambios inflamatorios parecidos a la rinitis con actividad de eosinófilos y producción de citocinas Th2; en la autoinmunidad hay predominio de citocinas Th1.

Se encontraron niveles elevados de inmunoglobulina E en los pacientes con asma alérgica crónica independientemente del tiempo de inmunoterapia lo que coincide con los reportes publicados por Benjaponpitak en el cual no se encontró correlación entre la eficacia del tratamiento con inmunoterapia con alérgenos y el cambio en los niveles séricos de IgE, esto pudiera ser posible porque los pacientes estudiados son alérgicos a múltiples alérgenos y son tratados solamente con algunos de ellos, continuando el estímulo para la producción de IgE, y por otra parte que esta inmunoglobulina no sea un parámetro sensible para medir la eficacia de la inmunoterapia. ⁽⁷⁾

Al grupo de enfermos en los que se determinaron inmunoglobulinas A, M, G, eosinófilos en sangre y en moco nasal y subpoblación de linfocitos se encontraron en valores normales.

El tratamiento farmacológico mas utilizado al momento del estudio fue de antihistamínicos (disminuyen la producción de citocinas Th2) y antileucotrienos (disminuye la producción de IL-5 y el número de eosinófilos en la vía aerea)

En los niveles sanguíneos de interleucinas entre los pacientes sanos y enfermos independientemente del tiempo de inmunoterapia, si se encontraron diferencias estadísticamente significativas de interleucinas Th2, esto coincide con la mayoría de la literatura en la que se describe en los pacientes con enfermedad alérgica existe una alteración en la regulación del sistema inmunológico con un predominio de estas interleucinas, dando vital importancia a la IL-4 ya que si la célula Th0 se encuentra en

un entorno donde predomine esta interleucina se inducirá diferenciación a Th2, caracterizándose por las síntesis elevada de IL-4 y IL-5 y la síntesis de IgG1 e IgE. ⁽⁹⁾

No se encontraron diferencias significativas entre los diferentes tipos de interleucinas en sangre relacionadas con la severidad del asma, así como tampoco se encontraron diferencias significativas entre los niveles sanguíneos de interleucinas y el tiempo de inmunoterapia, esto se contrapone a lo reportado por Jutel que observo un decremento en los niveles de IL4 y de IL-5 con un incremento en la secreción de interferón gamma en pacientes con inmunoterapia con alergenos en la fase de mantenimiento, esto tomando en cuenta en primer lugar que por el costo de los reactivos y no se pudieron tomar niveles de interleucinas en sangre antes del tratamiento con inmunoterapia en estos pacientes, y en segundo lugar que la técnica para la obtención de estas muestras es nueva en nuestro hospital lo que podría conllevar a fallas en el procesamiento de muestras. ⁽¹⁰⁾

CONCLUSIONES

En la patogenía del asma alérgico la inflamación juega un papel muy importante, debido a su relación con la gravedad de la enfermedad, entre los mecanismos participantes en este proceso inflamatorio se destaca las citocinas Th2 las cuales contribuyen a directamente con la inflamación y al reclutamiento de eosinófilos células importantes en la fisiopatología del asma.

A pesar de los grandes avances en el campo de la alergia, aun no se conoce con exactitud lo que ocurre en el periodo crónico del asma ni el mecanismo por el cual la inmunoterapia específica produce una mejoría clínica, disminución de medicación de rescate y sobre todo mejoría o detención en la progresión de la enfermedad, aunque uno de los mecanismos propuestos es el cambio de respuesta inmune de Th2 a Th1, que no se encontro en nuestros pacientes esto quizá por la existencia de las comorbilidades que podrían contribuir a la perpetuación del desequilibrio de citocinas a pesar de la mejoría clínica.

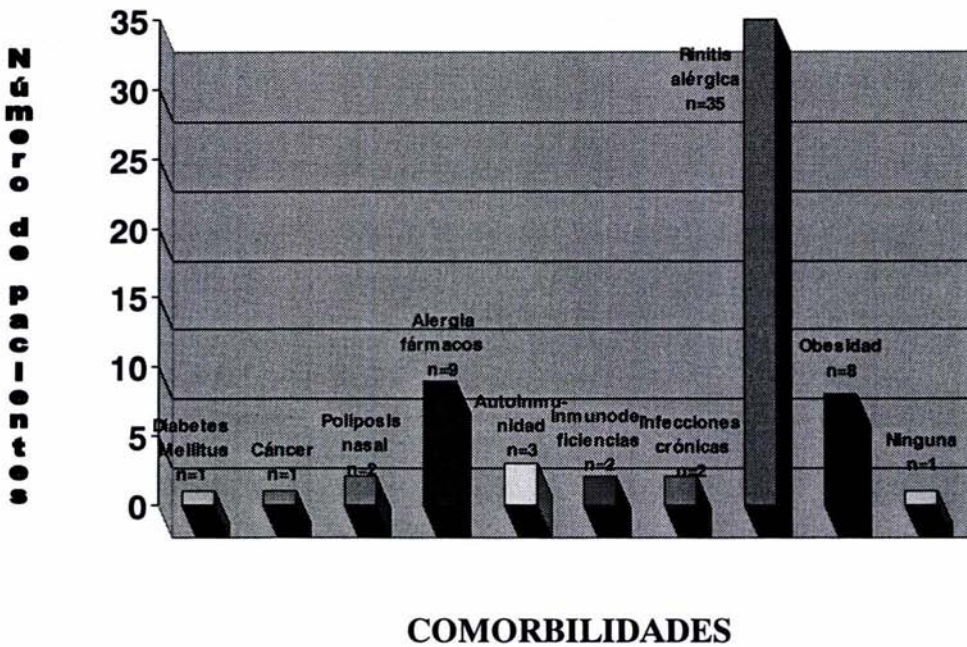
Debido a la falta de información y gran discrepancia en los resultados, esto quizá por la etiología multifactorial de esta enfermedad y la participación de múltiples genes (ya que pertenece junto con la diabetes mellitus, neoplasias, Alzheimer y otras patologías a un grupo de enfermedades genéticas complejas) modulados por factores ambientales hacen del asma una enfermedad de complejidad clínica y fenotípica que nos encamina a continuar investigando tanto en el campo clínico como en el de la biología molecular y celular para tratar de comprender mejor la fisiopatología del asma y su interacción con el sistema inmune para el desarrollo de nuevos tratamientos de las enfermedades alérgicas.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Rojas R. E, Martinez J. N, Reyes S.A. Teoría Th2 en alergia: actualidades y futuras direcciones. *Revista Alergia México* 2003; 50: 64-70.
2. Aguilar A. D, Serrano E, Estrada P. S y cols. Linfocitos T cooperadores-1 en pacientes con asma extrínseca. *Revista de Alergia México*. 2002;49: 139- 142.
3. Peter J. B. Cytokine - directed therapies for asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 160-167.
4. Wills-Karp M. IL-12 - IL-13 axis in a allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2001; 107:56-63.
5. Colavita M. A, Reinach A. J, Peters S. P. Contributing factors to the pathobiology of asthma. The Th1/Th2 Paradigm. *Clinics in Chest Medicine*. 2000; 21: 78-92.
6. Blumenthal B. J, Blumenthal N. M. Genetics of asthma. *Medical Clinics of North America*. 2002; 86: 190-197.
7. Benjaponpitk S, Oro A, Maguire P. y cols. The kinetics of change in cytokine production by CD4+T cells during conventional allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 1999; 103: 13-28.
8. Reisman E. R, Tronolone J. M. Immunotherapy, introduction and Overview. *Immunology and Allergy Clinics of North Americ*. 2000; 20: 30-39.
9. Zubeldia E. R. Tratamiento de las enfermedades alérgicas con secuencias inmunomoduladoras del ADN. *Alergol Immunol Clin*. 2001;16: 13-22.
10. Creticos S. P. The consideration of immunotherapy in the treatment of allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2000; 105: 201-223.

GRAFICA 1.

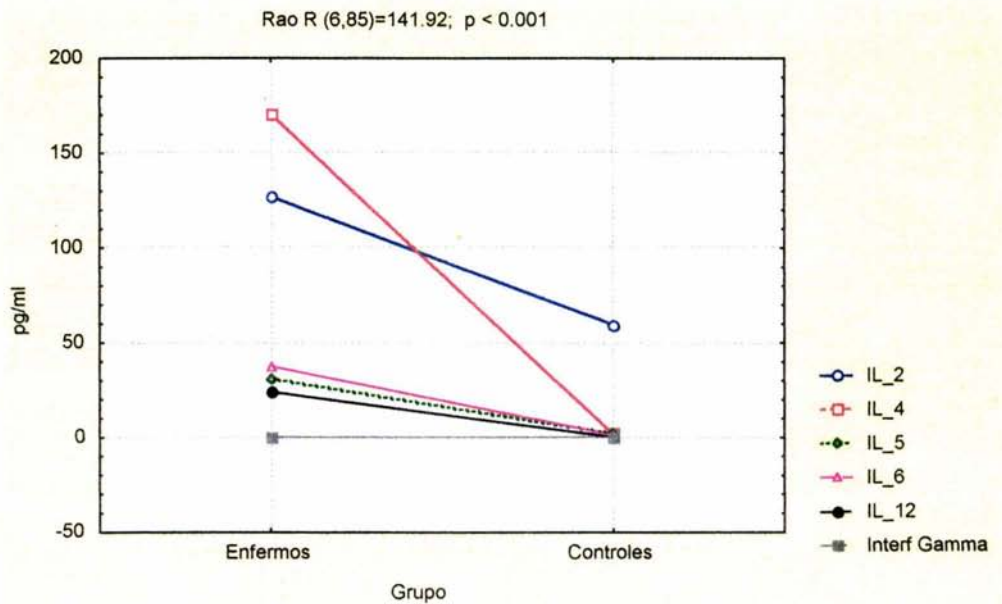
Comorbilidades en pacientes con asma alérgico del servicio de Alergia e Inmunología Clínica del periodo de enero del 2002 a enero 2003



ESTA TESIS NO SALE DE LA BIBLIOTECA

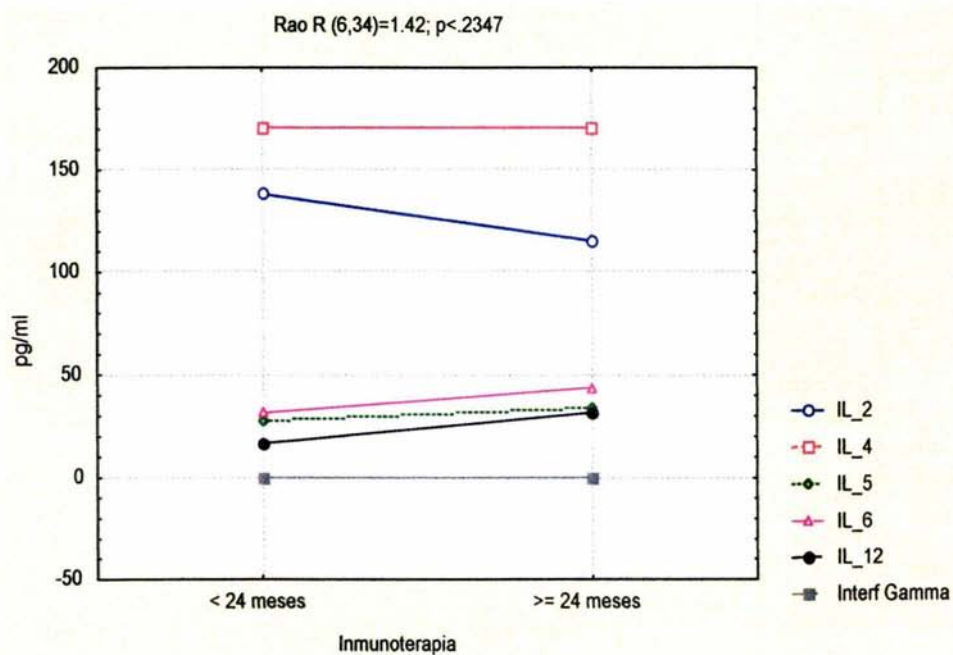
GRAFICA 2.

Niveles de interleucinas sanguíneas entre el grupo sano y el grupo con asma alérgico en el servicio de Alergia e Inmunología Clínica de enero 2002 a enero 2003.



GRAFICA 3.

Comparación de los niveles de interleucinas sanguíneas en pacientes con asma alérgico de acuerdo al tiempo de inmunoterapia.



HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

NOMBRE:

AFILIACIÓN:

NUM.

OCUPACIÓN:

1.-EDAD _____ AÑOS

2.-SEXO 1)FEM 2)MASC

3.- TIEMPO DE INMUNOTERAPIA _____ MESES

4.-CLASIFICACION DE ASMA 1)LEVE INTERMITENTE

2)LEVE PERSISTENTE

3)MODERADA PERSISTENTE

4)SEVERA PERSISTENTE

5.-COMORBILIDADES 1()

6.-COMORBILIDADES 2()

7.-COMORBILIDADES 3 ()

8.-COMORBILIDADES 4 ()

1. DM 2. CANCER 3. POLIPOSIS NASAL O NASOSINUSAL 4. ALERGIA FÁRMACOS
5. AUTOINMUNIDAD 6. INMUNODEFICIENCIAS 7. INFECCIONES CRÓNICAS 8. RINITIS
ALERGICA 9. OBESIDAD 10. NINGUNA

9.-IgE

10.-IgA

11.-IgM

12.-IgG

13.-Eosinofilos moco nasal

14.-Eosinofilos sangre

15.-CD3+

16.-CD4+

17.-CD8+

18.-RELACION CD4/CD8

19.-IL-2

20.-IL-4

21.-IL-5

22.-IL-6

23.-IL-12

24.-INF Gama

25.-TRATAMIENTO UTILIZADO 1()

26.-TRATAMIENTO UTILIZADO 2()

27.-TRATAMIENTO UTILIZADO 3 ()

28.-TRATAMIENTO UTILIZADO 4 ()

29.-TRATAMIENTO UTILIZADO 5 ()

1.- ESTEROIDES ORALES 2.- METOTREAXTE 3.- ANTIHISTAMINICOS 4.-KETOTIFENO

5.-TEOFILINA 6.-MONTELUKAST 7.-INMUNOL 8.-FT.