

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.

PERFIL HORMONAL, CONCENTRACION DE IGE SERICA Y PRUEBAS CUTANEAS
EN MUJERES CON ENFERMEDADES ALERGICAS RESPIRATORIAS

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALIDAD EN:

INMUNOLOGIA CLINICA Y ALERGIA

PRESENTA:

DRA. MARIA ELENA GONZALEZ ORANTES



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.

Índice

Página

Resumen.....	2
Introducción.....	4
Material y método.....	7
Resultados.....	9
Discusión.....	11
Conclusión.....	12
Anexos.....	13
Bibliografías.....	21

Perfil hormonal, concentración sérica de IgE y pruebas cutáneas en mujeres con enfermedades alérgicas respiratorias

Resumen

Antecedentes: Se ha demostrado que en las enfermedades alérgicas existe una correlación positiva entre la concentración de IgE y la reactividad a las pruebas cutáneas a alérgenos; pero aún no se ha determinado en efecto de los niveles séricos de estradiol y de la fase del ciclo del ciclo menstrual en la reactividad de las pruebas cutáneas.

Objetivo: El propósito de este estudio fue investigar si las fases del ciclo menstrual influyen en la reactividad de las pruebas cutáneas.

Material y método: A treinta mujeres en edad reproductiva y posmenopáusicas con enfermedades alérgicas respiratorias, se les realizó determinación de perfil hormonal, concentración sérica de IgE y pruebas cutáneas a aeroalérgenos. Se incluyeron en tres grupos de 10 pacientes cada uno, clasificándose a las mujeres en edad reproductiva de acuerdo a la fase de su ciclo menstrual.

Resultados: Se encontró mayor número de pruebas cutáneas en las mujeres en fase perimenstrual (promedio de 7), pero no fue estadísticamente significativo ($P= 0.15$). Solamente en grupo de mujeres en fase periovulatoria, se encontró una correlación positiva entre el número de pruebas cutáneas y la concentración sérica de IgE ($P= 0.01$)

Conclusión: Este estudio demuestra que la concentración sérica de IgE se correlaciona positivamente con número de pruebas cutáneas a alérgenos, pero que la concentración de estradiol no influye en la concentración de IgE. No encontrándose diferencias estadísticamente significativas en la realización de las pruebas cutáneas en las diferentes fases del ciclo menstrual.

Hormonal profile, serum IgE level and skin tests in women with airway allergic diseases

Abstract:

Background. It has been shown that in allergic diseases there is a positive relationship between serum IgE level and skin test reactivity to allergens, but it has not been clearly determined the effect of serum estrogen levels and menstrual cycle phases on reactivity of skin tests. It appears that estrogens play a role in type-2 cytokine production involved in allergic diseases.

Objective. The objective of the present study was to evaluate if menstrual cycle phases and estrogen levels affect skin test reactivity to allergens.

Material and methods. In twenty fertile age women and ten postmenopausal women with allergic diseases were determined serum estrogen and total IgE levels and skin tests to aeroallergens. Women in fertile age were additionally grouped according with your menstrual cycle phase: periovulatory o perimenstrual.

Results. The number of positive skin tests were higher (mean, 7) in women in the perimenstrual phase, but it was not statistically significant ($p = 0.15$). Also it was observed a relationship between the number of positive skin tests and the serum IgE level in the periovulatory phase group that it was statistically significant ($p = 0.01$).

Conclusion. The present study show that the serum IgE level has a positive relationship with the number of skin tests to allergens, but fail to demonstrate that estrogen level affect serum IgE level and skin test reactivity. There were not statistically significant differences in skin test reactivity in the distinct phases of menstrual cycle.

Introducción

La diferencia de género es uno de los factores predictivos de la salud del ser humano. Comparando hombres con mujeres de la misma edad, el género masculino tiene mayor riesgo de aterosclerosis y de infecciones y en el caso de las mujeres hay mayor riesgo de enfermedades autoinmunes. (4) De la misma forma la función del sistema inmune se asocia al género y aunque los parámetros inmunológicos varían a lo largo de la vida, estos están relacionados, entre otros factores, con el patrón hormonal. (2,3) En estudios realizados en mujeres sanas, en pruebas *in vitro*, de la respuesta inmune se ha observado que está fluctúa durante el ciclo menstrual normal. En diversos reportes se ha demostrado la disminución de la citotoxicidad de las células natural killer, la actividad fagocítica y la respuesta inmune específica en la fase perimenstrual. (1,4)

Las citocinas Th1, como el interferón gamma, y las citocinas Th2, como la interleucina -4 e interleucina -10, juegan un papel crucial en la regulación de las respuestas inmunes celular y humoral. Las alteraciones en el balance de citocinas pueden contribuir a la patogénesis de diversas enfermedades como en el asma, infecciones y enfermedades autoinmunes. (3) Estas alteraciones se observan principalmente en mujeres en edad reproductiva, ya que varias de estas enfermedades tienen exacerbaciones clínicas, durante intervalos específicos del ciclo menstrual, así también se han asociado con el uso de anticonceptivos orales. Esto las predispone a un incremento en la susceptibilidad y/o severidad de una variedad de enfermedades. Se sabe que las citocinas Th2 tiene un papel central en este problema. Puede ser el predominio de una respuesta Th2 en la fase perimenstrual, el mediador importante de estas exacerbaciones. La persistencia de una respuesta Th2 durante todo el ciclo menstrual en mujeres que toman anticonceptivos orales puede explicar, al menos en parte, el deterioro clínico de las pacientes que toman este tipo de medicamentos.

Aunque no se conoce el mecanismo del deterioro clínico en este grupo de enfermedades, se pueden involucrar las alteraciones en el balance de las citocinas. (2, 3, 4)

Un mecanismo potencial de la producción alterada de citocinas, es el efecto directo de las hormonas sexuales, como el estradiol, progesterona, LH, FSH, prolactina, en las células del sistema inmune. Se ha reportado que la progesterona incrementa la producción de citocinas Th2 y una disminución en la producción de citocinas Th1 en estudios *in vivo* e *in vitro*. Las concentraciones de estrógenos séricos se han correlacionado con exacerbaciones perimenstruales del asma (12). El uso de anticonceptivos orales se ha asociado con alteraciones de la función inmunológica, como la supresión de la citotoxicidad de las células natural killer y de la proliferación linfocitaria inducida por mitógenos, así como con exacerbaciones de enfermedades de base inmunológica, por lo que son los cambios en las concentraciones de las hormonas hipofisarias y/o gonadales, lo que puede influir directamente en el balance de citocinas Th1 y Th2 durante el ciclo menstrual. (3,4, 5)

Por otra parte, está bien establecido que los niveles de IgE sérica total es mayor en los hombres que en las mujeres, pero que la regulación de la síntesis de IgE depende de la tendencia de cada individuo a desarrollar una respuesta Th2 frente a alérgenos, ya que son las citocinas Th2 las que estimulan el cambio de isotipo de la cadena pesada de los linfocitos B hacia la formación de la inmunoglobulina E. (6,7) De igual forma se ha demostrado que en las enfermedades alérgicas existe una correlación positiva entre las concentraciones de IgE y la reactividad a las pruebas cutáneas a alérgenos. (8)

El predominio de un perfil Th2, como se da en la fase perimenstrual se debe asociar a mayor positividad de las pruebas cutáneas, en comparación con la fase periovulatoria,

donde además de la tendencia al equilibrio del perfil de citocinas, las concentraciones de IgE, se encontrarían en niveles séricos más bajos. (3,5).

Material y método

Se realizó un estudio observacional, prospectivo, transversal, abierto y comparativo en pacientes de la consulta externa del servicio de Inmunología Clínica y Alergia del Centro Médico Nacional "20 de Noviembre" del ISSSTE, de junio a septiembre de 2006.

Pacientes

Se incluyeron un total de 30 mujeres en edad reproductiva y mujeres posmenopáusicas, con diagnóstico de enfermedad alérgica respiratoria, sin antecedentes previos de inmunoterapia específica a aeroalergenos, con edad promedio de 42.7 años (rango de 16 a 75 años), las cuales se dividieron en tres grupos de 10 pacientes cada uno, clasificándose a las mujeres en edad reproductiva de acuerdo a la fase de su ciclo menstrual. La edad promedio en el grupo de mujeres en fase perimenstrual fue de 35.4 años (rango de 17 a 47 años), en las mujeres del grupo en fase periovulatoria, la edad promedio fue de 34.7 años (rango 17 a 47 años) y en el grupo de mujeres posmenopáusicas la edad promedio fue de 58.1 años (rango de 50 a 75 años). A todas las pacientes se les realizó determinaciones séricas de LH, FSH, estradiol, IgE sérica total y pruebas cutáneas intradérmicas con aeroalergenos.

Pruebas cutáneas intradérmicas

Las pruebas cutáneas intradérmicas se realizaron en la cara lateral externa del brazo, aplicándose un total de 38 pruebas cutáneas, incluyendo un control positivo (histamina) y un control negativo (diluyente de Evans). Los aeroalergenos utilizados fueron de peso/volumen (del Laboratorio Alergomex) e incluyeron pólenes de pasto, árboles y gramíneas, hongos, epitelio de gato y perro, ácaro de polvo, polvo casero, cucaracha y tabaco. La lectura de las reacciones cutáneas se realizó 20 minutos después de la aplicación de los alergenos, con excepción de la lectura del control

positivo (histamina), la cual se realizó a los 10 minutos. La superficie de la roncha fue calculada de acuerdo con la siguiente fórmula:

$$A = \frac{(D1+D2)^2}{2}$$

Donde D1 y D2 representan los parámetros perpendiculares mutuos de la roncha. Los resultados se consideraron positivos cuando fueron iguales o mayores al control positivo.

Pruebas serológicas

Se determinaron las concentraciones séricas de LH, FSH, estradiol y de IgE sérica total, que en el caso de las mujeres en edad reproductiva se tomaron en la fase perimenstrual y en la fase periovulatoria, de acuerdo al grupo correspondiente. Los niveles de IgE sérica total se reportaron en UI/ml, considerándose como positivos los valores ≥ 100 UI/ml. Los valores séricos de LH, FSH y estradiol se reportaron en UI/L.

Análisis estadístico

Se utilizó el programa Statistic versión 6 y EpiInfo versión 6 para el análisis estadístico de los resultados. Se obtuvieron medidas de tendencia central y medidas de dispersión. Se utilizó la prueba de Pearson para el análisis de correlación y la prueba T de Student para los valores de P.

Los valores de $P < 0.05$ se consideraron estadísticamente significativos.

Resultados

Se incluyeron en el estudio a un total de 30 pacientes del sexo femenino, con diagnóstico de enfermedad alérgica respiratoria (rinitis y asma), dividiéndose de acuerdo con la fase del ciclo menstrual (grupo perimenstrual y grupo periovulatorio) y mujeres en etapa posmenopáusica. Cada uno de los grupos estaba formado por diez pacientes.

En el grupo de mujeres en fase perimenstrual el número promedio de pruebas cutáneas positivas fue de 7 (rango de 2-15); en el grupo de mujeres en fase periovulatoria fue de 6 (rango 1-14). En las mujeres posmenopáusicas el promedio fue de 4 (rango 1-7).

Las concentraciones séricas de estradiol en las mujeres en fase perimenstrual fue en promedio de 209.6 UI/L; en las mujeres en fase periovulatoria fue de 666.0 UI/L. En el grupo de mujeres posmenopáusicas el promedio fue de 157.6 UI/L.

En relación a las concentraciones séricas de IgE total, el promedio en el grupo de mujeres en fase perimenstrual fue de 78.3 UI/ml; en el grupo en fase periovulatoria fue de 128.1 UI/ml. En el grupo de mujeres en fase posmenopáusica fue de 138.5 UI/ml.

El porcentaje de pacientes con cifras de IgE sérica total consideradas como anormales positivas fue de 30% (3/10) en el grupo de pacientes en fase perimenstrual; en las mujeres en fase periovulatoria de 40% (4/10) y de 50% (5/10) en las mujeres en fase posmenopáusica.

Al comparar el número de pruebas cutáneas positivas y las concentraciones séricas de estrógenos entre los tres grupos se encontró mayor número de pruebas positivas en

las mujeres en fase perimenstrual, pero no fue estadísticamente significativo con respecto a los demás grupos de estudio (grupo en fase perimenstrual: $P = 0.15$, grupo en fase periovulatorio: $P = 0.762$, grupo en fase posmenopáusica: $P = .132$).

Con respecto a la relación entre el número de pruebas cutáneas positivas y las concentraciones séricas de IgE total, se encontraron los niveles séricos más altos en el grupo de mujeres posmenopáusicas (promedio de 138.5 UI/L), pero el número de pruebas cutáneas positivas en este grupo fue el más bajo (promedio de 4), sin encontrarse diferencias significativas con respecto al grupo de la fase perimenstrual (grupo en fase perimenstrual: $P = 0.15$, grupo en fase posmenopáusica: $P = .25$).

Solamente en el grupo de mujeres en fase periovulatoria, se encontró una correlación significativa entre el número de pruebas cutáneas positivas y las concentraciones séricas de IgE total ($P = 0.01$).

Discusión

En las mujeres en edad reproductiva, las exacerbaciones de enfermedades como el asma, se presentan principalmente en el periodo perimenstrual. (2, 3, 9) Las alteraciones inmunológicas asociadas son la presencia de un perfil de citocinas Th2, las cuales se relacionan al proceso inflamatorio en las enfermedades alérgicas (5). Considerando lo anterior la realización de las pruebas cutáneas a alérgenos en la fase perimenstrual se debería correlacionar, dado el perfil de citocinas predominante, con mayor reactividad o número de pruebas cutáneas positivas, evidenciando la sensibilidad a mayor número de alérgenos, la cual hipotéticamente no se observaría en el periodo periovulatorio, dado que en esta fase del ciclo menstrual, el perfil de citocinas es predominantemente Th1.

En el presente estudio no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la realización de las pruebas cutáneas a alérgenos en la fase perimenstrual y la fase periovulatoria; sin embargo el número de pacientes por grupo de estudio fue pequeño, por lo que se necesitará de un estudio con un mayor número de pacientes para poder valorar la importancia de realizar las pruebas cutáneas a alérgenos en determinada fase del ciclo menstrual.

Además la sensibilidad y especificidad de las pruebas cutáneas también depende de otros factores, como lo son la calidad del alérgeno utilizado, si contienen las concentraciones adecuadas de los principales determinantes antigénicos y, de la calidad de la técnica utilizada por el personal encargado de la aplicación de las pruebas cutáneas.

Conclusiones

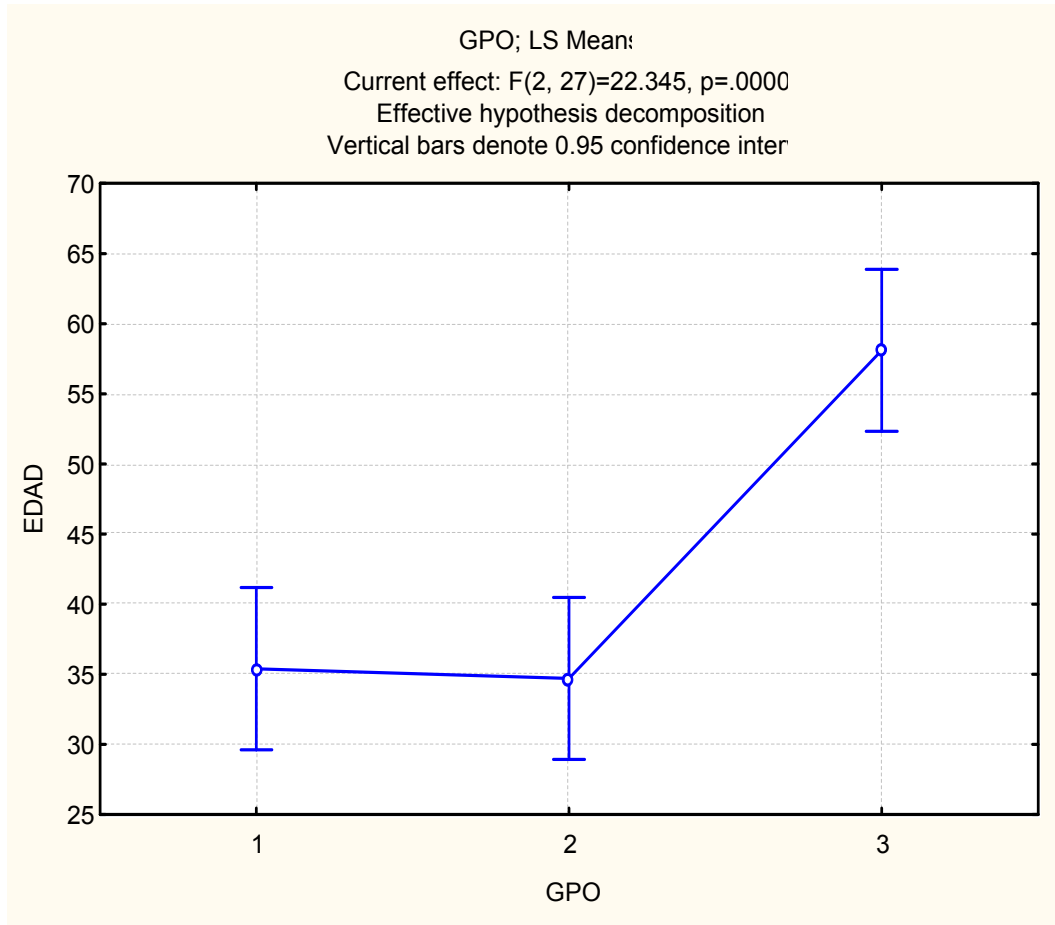
Aunque en este estudio no se demostró un incremento significativo del número de pruebas cutáneas positivas a aeroalergenos en la fase perimenstrual del ciclo menstrual, se requiere de un estudio que incluya a un mayor número de pacientes, uso de alérgenos de calidad estandarizada y de más estudios enfocados hacia a este punto, que en conjunto nos permitan obtener mejores resultados que nos proporcionen datos concluyentes.

No hubo diferencias significativas en el número de pruebas cutáneas en las fases del ciclo menstrual, perimenstrual o periovulatoria.

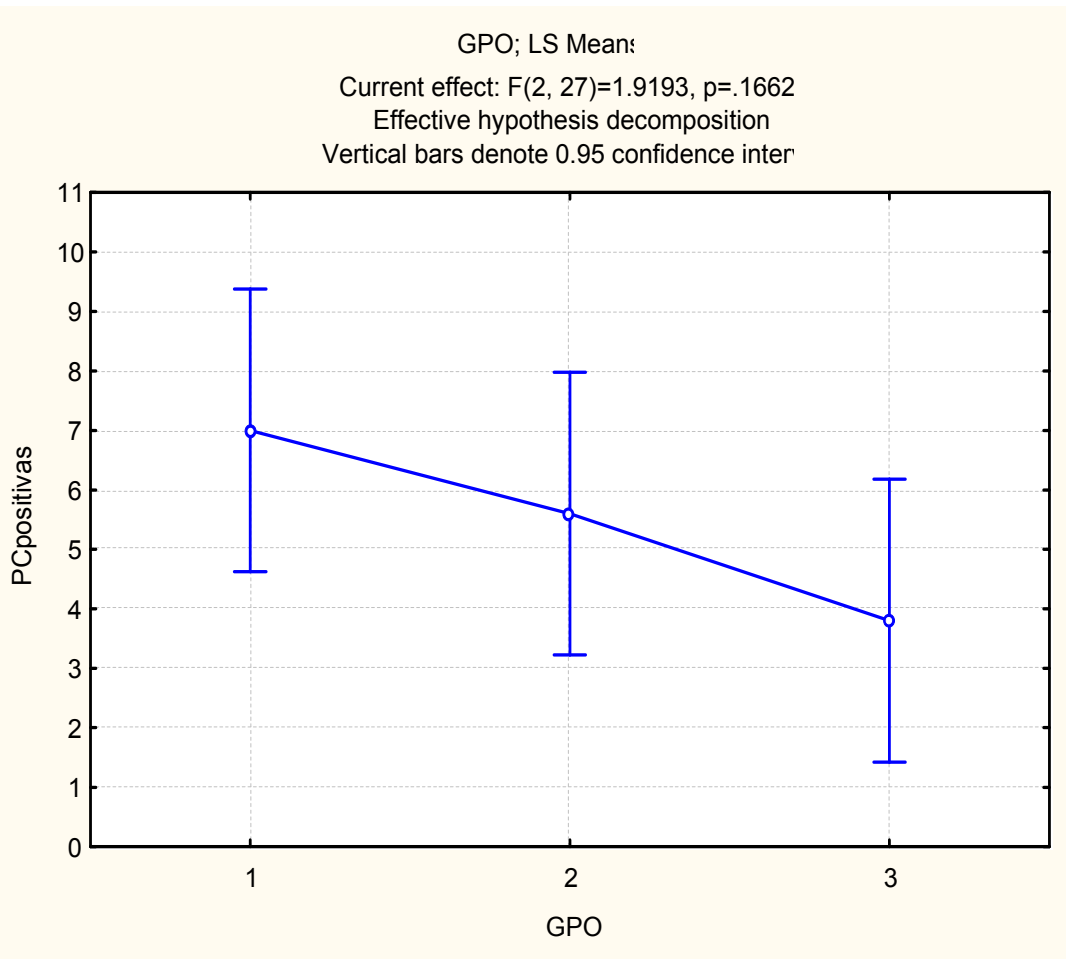
Las concentraciones de estrógenos no influyen en las concentraciones de IgE.

La concentración de IgE correlaciona positivamente con el número de pruebas cutáneas y por lo tanto es un indicador de alergia.

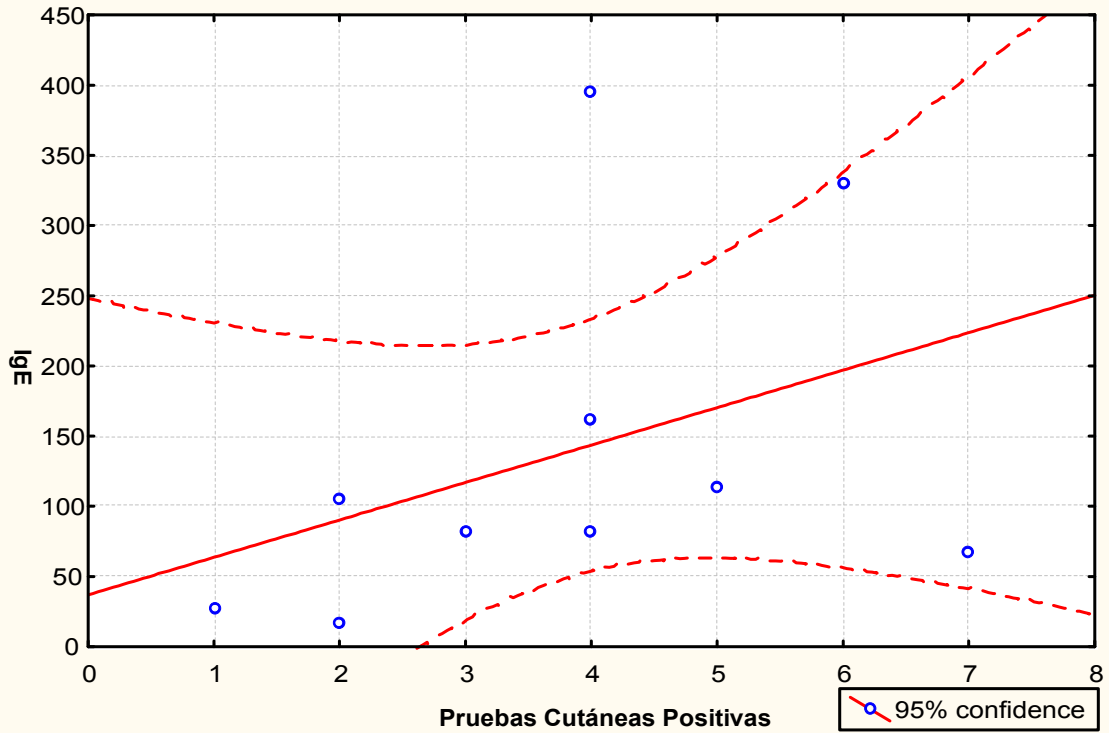
Edad por grupos de estudio



Positividad de las pruebas cutáneas por grupos

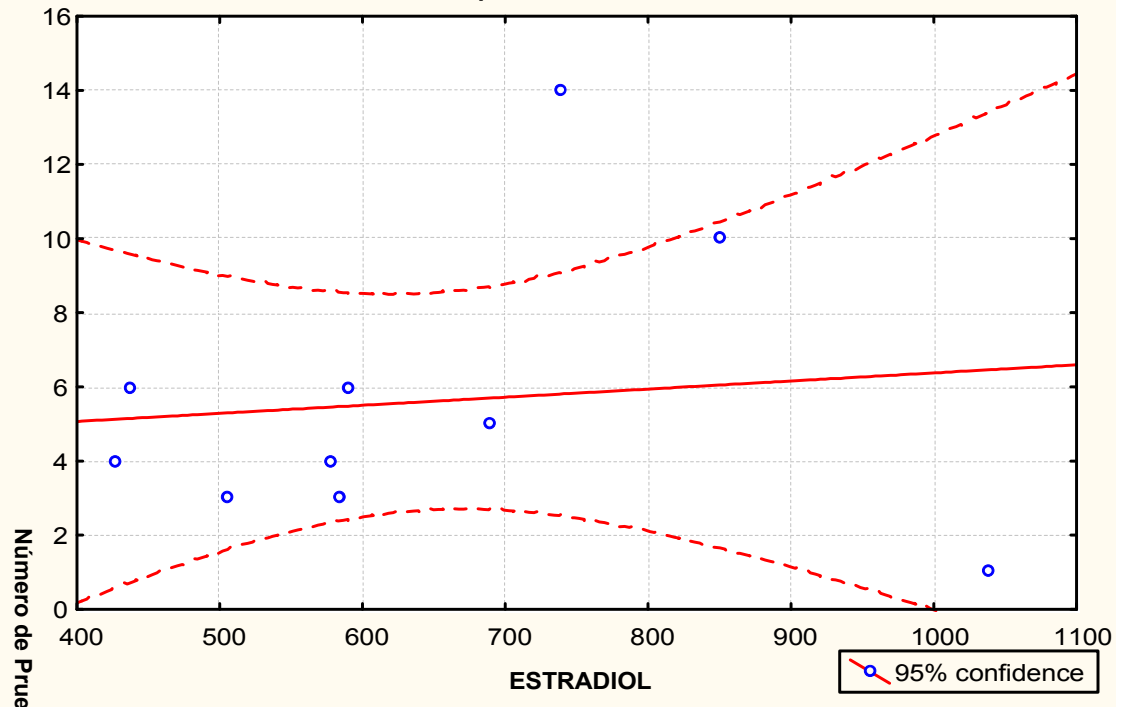


$IgE3 = 36.999 + 26.679PCpos3$
 Correlation: $r = .39688$ ($p = 0.256$)
 Grupo Post Menopáusicas



ESTRADIOL vs. Número de Pruebas Cutaneas Positivas

$PCpos = 4.1930 + .00218ESTRADIOL$
 Correlation: $r = .10991$ ($p = 0.762$)
 Grupo Periovulatorio

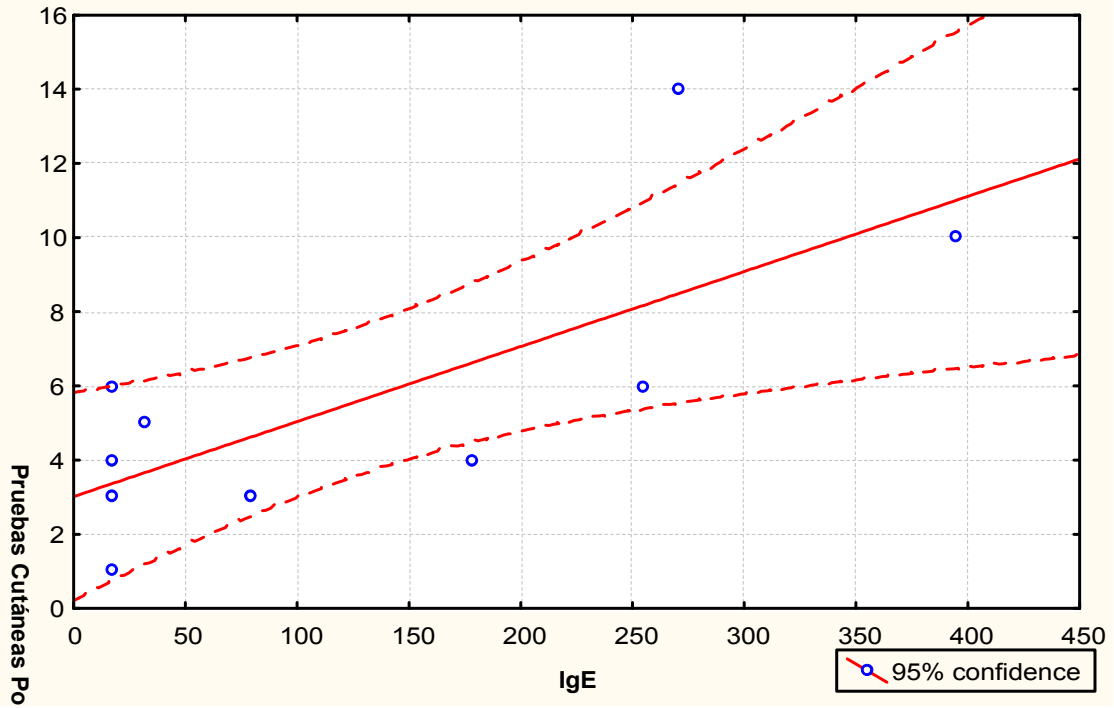


IgE vs. Pruebas Cutáneas Positivas

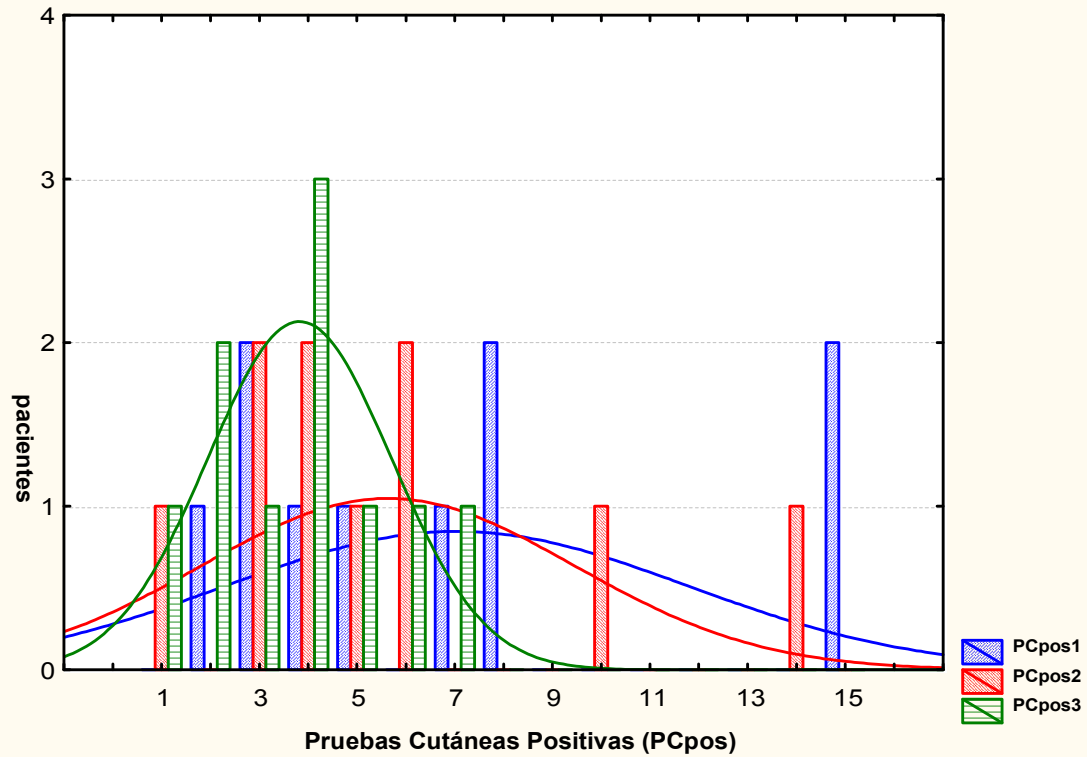
PCpos = 3.0103 + .02024IgE

Correlation: r = .73191 (p = 0.016)

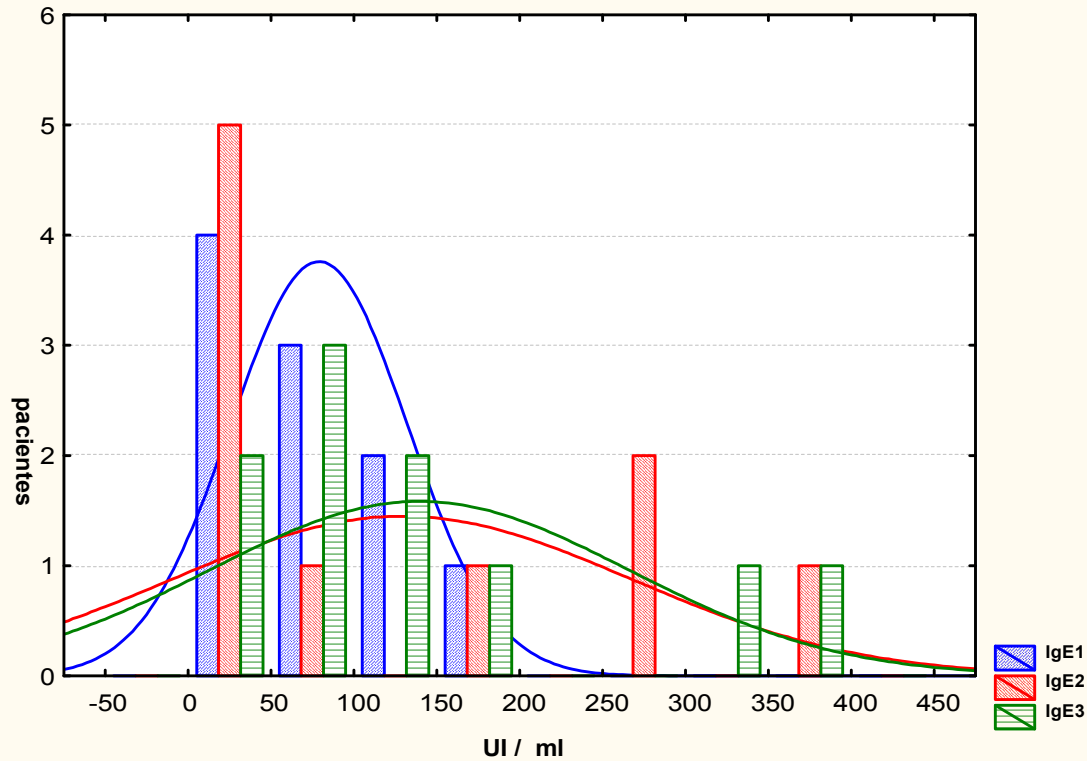
Grupo Periovulatorio



Número de Pruebas Cutáneas Positivas
Grupos: G1: Perimenstrual, G2: Periovulatorio, G3: Postmenopáusico



Concentración Sérica de IgE
Grupos: G1: Perimenstrual, G2: periovulatorio, G3: PostMenopáusico



Concentración Sérica de Estradiol
Grupos: G1: Perimenstrual, G2: periovulatorio, G3: PostMenopáusico

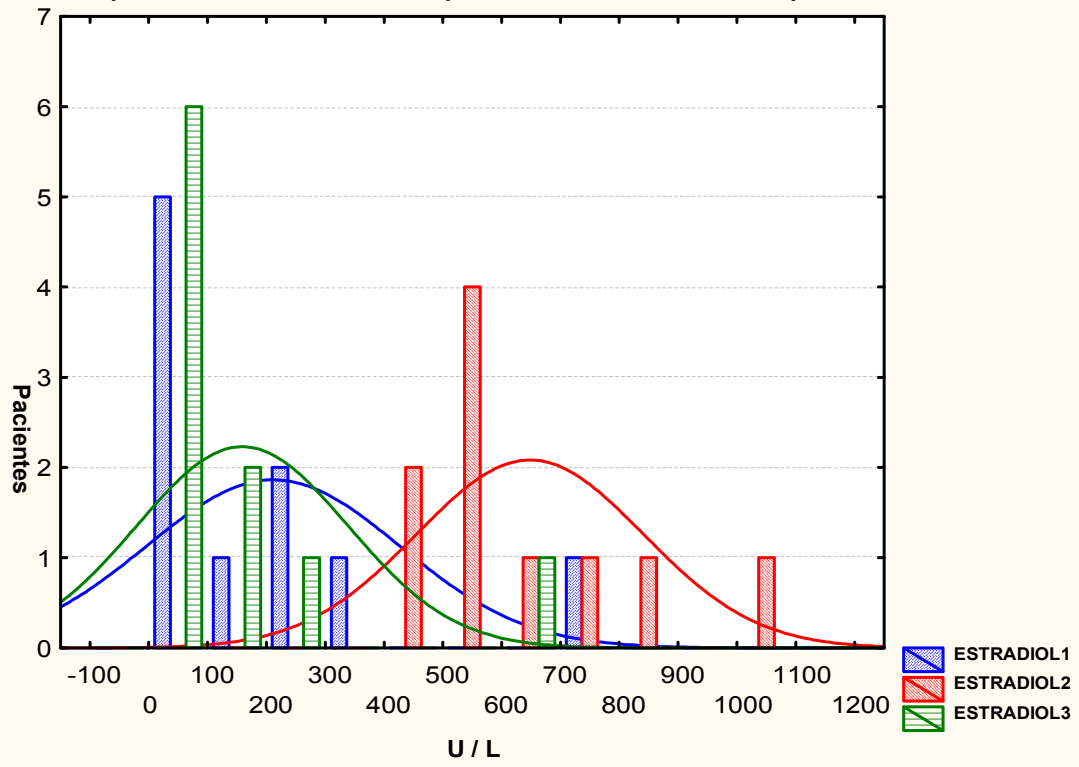


Tabla de resultados

PAC	GPO	EDAD	FSH	LH	ESTRADIOL	IgE	PCpositivas
1	1	16	4.84	6.9	87.7	57.5	4
2	1	31	3.55	3.2	771	40.2	8
3	1	33	0.39	3.6	73.4	84.9	2
4	1	36	0.78	1	73.4	73.5	8
5	1	38	5.84	3.9	320	178	15
6	1	38	9.86	7.8	95.4	31.4	7
7	1	41	8.36	2.5	98.4	112	15
8	1	41	11	5.7	218	17.6	3
9	1	43	7.71	3.3	128	39	5
10	1	37	5.54	4.4	232	148	3
1	2	17	1.62	2.8	738	270	14
2	2	21	2.13	1.9	851	395	10
3	2	31	5.54	5.9	584	17.6	3
4	2	33	3.12	4.5	690	31.9	5
5	2	33	5.75	1.7	426	178	4
6	2	38	2.56	4.6	591	255	6
7	2	42	6.41	6.9	1039	17.6	1
8	2	35	3.87	5.3	437	17.6	6
9	2	47	5.35	4	578	17.6	4
10	2	50	5.33	3.7	506	79	3
1	3	50	16.2	10	223	114	5
2	3	50	30	24	103	82.8	3
3	3	53	80.5	29	74.5	67.7	7
4	3	54	3.24	17	73.4	161	4
5	3	56	39.5	28	82.2	330	6
6	3	51	21.4	20	650	27.6	1
7	3	62	116	35	81.8	17.6	2
8	3	63	84.5	35	92	395	4
9	3	67	74.6	28	123	105	2
10	3	75	77.1	30	73.4	83.1	4

Grupo en fase perimenstrual

Variable	Edad	FSH	LH	Estradiol	IgE
Pruebas cutáneas	P= 0.454	P= 0.717	P= 0.322	P= 0.647	P= 0.153

Grupo en fase periovulatoria

Variable	Edad	FSH	LH	Estradiol	IgE
Prueba cutánea	P=0.005	P=0.001	P=.081	P=0.762	P=0.016

Grupo de fase posmenopáusica

Variable	Edad	FSH	LH	Estradiol	IgE
Prueba cutánea	P=0.642	P=0.895	P=0.876	P=0.132	P=0.256

Bibliografía

1. - Siroux V, Curt F, Oryszczyn MP. Role of gender and hormone-related events on IgE, atopy, and eosinophils in the epidemiological study on the genetics and environment of asthma, bronchial, hyperresponsiveness and atopy. *J Allergy Clin Immunol*. 2004; 114(3): 491- 498.
2. - Schatz M, Clark S, Camargo CA. Sex differences in the presentation and course of asthma hospitalizations. *Chest*. 2006; 129(1): 50- 55.
3. - Agarwal, Sandeep K, Marshall. Perimenstrual alterations in type-1/ type-2 cytokine balance of normal women. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1999; 83(3): 222- 228.
4. - Kajantie E, Phillips DI. The effects of sex and hormonal status on the physiological response to acute psychosocial stress. *Psychoneuroendocrinology*. 2006; 31(29): 151- 178.
5. – Kirmaz C, Yuksel H, Mete N, Bayrak P. Is the menstrual cycle affecting the skin prick test reactivity. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2004; 22(4): 197- 203.
6. - López VB, Bastida SD, Escárcega BD. Determinación de interleucinas e IgG4 en pacientes con rinitis alérgica, con y sin inmunoterapia. *Rev Alerg Mex*. 2004; 51(4): 139 – 144.
7. - Vellutini M, Viegli G, Parrini D, Pedreschi M. Serum immunoglobulins E are related to menstrual cycle. *Eur J Epidemiol*. 1997; 13(8): 931- 935.
8. - Ramos E, Orea S, Flores S. Correlation between the concentrations of total serum IgE and skin test. *Rev Alerg Mex*. 1994. 41 (49): 94- 97.
9. - Annelike Vrieze, Dirkje S. Postma, and Huib A. M. Kerstjens. Perimenstrual asthma: A syndrome without known cause or cure. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 1: 12:271-82.
10. - Marijke Faas, Annechien Bouman, Henk Moes, Maas Jan Heineman, Loe de Leij, and Gerard Schuiling. The immune response during the luteal phase of the ovarian cycle: a Th2-type response? *Fertility and Sterility*. 2000; 74: 1008-1013.

11. – Chrysoula Dosiou, Rth B. Lathi, Suzana Tulac, Joseph Huang, Linda C. Giudice. Interferon-related and other immune genes are downregulated in peripheral blood leucocytes in the luteal phase of the menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89(5):2501–2504.

12. - Muhammad T. Salam, Made' Wenten and Frank D. Gilliland. Endogenous and exogenous sex steroid hormones and asthma and wheeze in young women. *J Allergy Clin Immunol.* 2006; 117: 1001-7.