



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES  
CUAUTILÁN

Búsqueda de auto-reactividad en pacientes alérgicos mediante el uso de  
la prueba de suero autólogo

## TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

**QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO**

PRESENTA:

**MIGUEL ANGEL HERNÁNDEZ GONZÁLEZ**

**ASESOR: Dr. en C. VÍCTOR MANUEL ZENDEJAS BUITRÓN**

**COASESORA: M. en C. Ma. ISABEL ROJO GUTIÉRREZ**

CUAUTILÁN IZCALLI, ESTADO DE MÉXICO 2014



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN  
UNIDAD DE ADMINISTRACIÓN ESCOLAR  
DEPARTAMENTO DE EXÁMENES PROFESIONALES

ASUNTO: VOTO APROBATORIO

M. en C. JORGE ALFREDO CUELLAR ORDAZ  
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLAN  
PRESENTE

ATN: M. EN A. ISMAEL HERNÁNDEZ MAURICIO  
Jefe del Departamento de Exámenes  
Profesionales de la FES Cuautitlán.

Con base en el Reglamento General de Exámenes, y la Dirección de la Facultad, nos permitimos a comunicar a usted que revisamos el: Trabajo de Tesis

**Búsqueda de auto-reactividad en pacientes alérgicos mediante el uso de la prueba de suero autólogo**

Que presenta el pasante: Miguel Angel Hernández González

Con número de cuenta: 407009783 para obtener el Título de: Químico Farmacéutico Biólogo

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

ATENTAMENTE

"POR MI RAZA HABLARA EL ESPÍRITU"

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 04 de abril de 2014.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

	NOMBRE	FIRMA
PRESIDENTE	Dra. Susana Elisa Mendoza Elvira	
VOCAL	Dr. Víctor Manuel Zendejas Buitrón	
SECRETARIO	M. en C. Ana Laura Vázquez Martínez	
1er. SUPLENTE	M. en C. Alberto Natahliel Soto Guevara	
2do. SUPLENTE	Q. Lidia Elena Ballesteros Hernández	

NOTA: los sinodales suplentes están obligados a presentarse el día y hora del Examen Profesional (art. 127).

## Agradecimientos

A Mariana, por tu paciencia y comprensión, por siempre estar ahí y hacerme ver la otra cara de la moneda. Puedo decir que esta tesis lleva mucho de ti. Gracias

A Elena mi Hija, por ser mi inspiración y fortaleza en los momentos dichosos y crudos, por ser todo lo que un padre pudiera desear.

A mis padres, por apoyarme en todo momento en mi formación profesional y por ser un excelente ejemplo de vida.

También al Doctor Víctor Manuel Zendejas Buitrón y a la Doctora María Isabel Rojo Gutiérrez, por su esfuerzo, por su paciencia, y por haber compartido sin recatos sus conocimientos y sobre todo su amistad.

Gracias a esas personas importantes en mi vida, que siempre estuvieron listas para brindarme toda su ayuda y que para no olvidar a alguno evitaremos poner el nombre de todos ellos.

## Índice General

<b>Índice de cuadros:</b> .....	<b>i</b>
<b>Índice de figuras:</b> .....	<b>ii</b>
<b>Índice de Anexos</b> .....	<b>iii</b>
<b>Lista de Abreviaturas</b> .....	<b>iv</b>
<b>Resumen</b> .....	<b>vi</b>
<b>Introducción</b> .....	<b>1</b>
<b>Hipersensibilidad</b> .....	<b>1</b>
<b>Vías Inmunológicas implicadas en la reacción de Hipersensibilidad</b> .....	<b>2</b>
<b>Hipersensibilidad Tipo I:</b> .....	<b>3</b>
Alergias .....	3
Atopia.....	3
Alérgenos .....	11
Anafilaxia.....	17
Diagnóstico.....	18
Pruebas cutáneas.....	19
Tratamiento .....	21
<b>Hipersensibilidad Tipo II</b> .....	<b>24</b>
Prueba de suero autólogo.....	27
Frecuencia de positividad de la PSA .....	28
Precaución de la prueba.....	29
Interpretación del ensayo.....	29
Seguridad y efectos adversos.....	31
<b>Auto reactividad y autoinmunidad</b> .....	<b>31</b>
Tolerancia.....	32
Pérdida de la tolerancia inmunológica .....	33
Mecanismos de autoinmunidad .....	33
<b>Planteamiento del problema</b> .....	<b>37</b>
<b>Hipótesis:</b> .....	<b>38</b>
Hipótesis 0.....	38
Hipótesis A.....	38
<b>Objetivos:</b> .....	<b>38</b>
Objetivo General: .....	38
Objetivos particulares.....	38
<b>Materiales y métodos</b> .....	<b>39</b>
Tamaño de la muestra:.....	39
Criterios de inclusión .....	39
Criterios de exclusión .....	39

Definición de variables: .....	39
Variables independientes:.....	39
Variables dependientes:.....	39
Metodología .....	40
Tecnología utilizada .....	41
Análisis estadístico.....	41
<b>Resultados .....</b>	<b>42</b>
<b>Discusión .....</b>	<b>52</b>
<b>Conclusiones .....</b>	<b>55</b>
<b>Bibliografía .....</b>	<b>56</b>
<b>Anexos .....</b>	<b>60</b>

## Índice de cuadros:

<b>Cuadro 1.</b> Mediadores primarios la hipersensibilidad inmediata.....	8
<b>Cuadro 2.</b> Mediadores secundarios de fase retardada .....	9
<b>Cuadro 3.</b> Ejemplos de estímulos físicos, químicos y biológicos capaces de inducir un proceso de degranulación. ....	10
<b>Cuadro 4.</b> Células Implicadas en el proceso alérgico y sus características .....	10
<b>Cuadro 5.</b> Alérgenos inhalables.....	13
<b>Cuadro 6.</b> Alérgenos de contacto.....	14
<b>Cuadro 7.</b> Alérgenos por ingestión o inoculación.....	14
<b>Cuadro 8.</b> Principales enfermedades atópicas. ....	15
<b>Cuadro 9.</b> Interpretación de pruebas cutáneas e Intracutáneas. ....	20
<b>Cuadro 10.</b> Enfermedades causadas por hipersensibilidad tipo II.....	26
<b>Cuadro 11.</b> Tiempo de suspensión de medicamentos previo a la prueba.....	29
<b>Cuadro 12</b> Criterios de lectura de la PSA.....	30
<b>Cuadro 13.</b> Resultados del grupo piloto.....	42
<b>Cuadro 14.</b> Correlación entre PC y PSA. ....	49
<b>Cuadro 15.</b> Pruebas de correlación. ....	50
<b>Cuadro 16.</b> Correlación entre padecimientos usando la prueba de Pearson. ....	51

## Índice de figuras:

<b>Figura 1:</b> Vías inmunológicas de Hipersensibilidad. ....	2
<b>Figura 2.</b> Predisposición multifactorial a la atopia y a la alergia.....	4
<b>Figura 3:</b> Reacciones de hipersensibilidad mediados por mecanismos inmunológicos.....	5
<b>Figura 4:</b> Mecanismo de la reacción de hipersensibilidad tipo I.....	7
<b>Figura 5.</b> Clasificación de alérgenos. ....	11
<b>Figura 6.</b> Alérgenos exógenos. ....	12
<b>Figura 7.</b> Ejemplo de pruebas in vivo e in vitro .....	18
<b>Figura 8.</b> Mecanismos responsables de la hipersensibilidad tipo II.....	24
<b>Figura 9.</b> Ejemplo de hipersensibilidad tipo II. ....	25
<b>Figura 10.</b> Prueba de suero autólogo positiva.....	30
<b>Figura 11.</b> Mecanismos de tolerancia del linfocito T.....	33
<b>Figura 12.</b> Mecanismos de pérdida de tolerancia de linfocito T.....	36
<b>Figura 13.</b> Distribución de edad contra frecuencia del género del paciente. ....	44
<b>Figura 14.</b> Porcentaje del género de la población femenina y masculina en la población estudiada. ....	44
<b>Figura 15.</b> Porcentaje de la presencia de reacciones alérgicas en los sujetos analizados. ....	45
<b>Figura 16.</b> Porcentaje de positividad de las pruebas cutáneas.....	46
<b>Figura 17.</b> Porcentaje de pruebas positivas y negativas en la población total. ....	46
<b>Figura 18.</b> Comparación de la PSA y PC en toda la población. ....	47
<b>Figura 19.</b> Porcentaje de pacientes alérgicos con PSA positivas y negativas.....	47

## Índice de Anexos

<b>Anexo 1.</b> Carta de consentimiento informado .....	60
---	----

## Lista de Abreviaturas

<b>Ac</b>	Anticuerpo
<b>ADCC</b>	Citotoxicidad de tipo celular dependiente de anticuerpos
<b>Ag</b>	Antígeno
<b>ASST</b>	Prueba de suero autólogo del inglés Autologous serum skin test
<b>CD4</b>	Linfocito T cooperador
<b>CD8</b>	Linfocito T citotóxico
<b>CPA</b>	Célula presentadora de antígeno
<b>CTL</b>	Linfocito T citotóxico
<b>DA</b>	Dermatitis atópica
<b>Dx</b>	Diagnóstico
<b>ECP</b>	Marcador de activación de eosinófilos
<b>FC</b>	Fijación del complemento
<b>Fc</b>	Fragmento cristalizante
<b>FceRI</b>	Receptor de alta afinidad para IgE
<b>FQE-A</b>	Factor quimiotáctico eosinofílico de la anafilaxis
<b>GM-CSF</b>	Factor estimulador de la formación de colonias de granulocitos y macrófagos
<b>GMPc</b>	Monofosfato de guanosina cíclico
<b>HEP</b>	Histamina – equivalente a prick
<b>IFN-g</b>	Interferón gamma
<b>IgE</b>	Inmunoglobulina E
<b>IgG</b>	Inmunoglobulina G
<b>IgM</b>	Inmunoglobulina M
<b>IL</b>	Interleucinas (IL- 4, IL- 5, IL- 6, IL- 7 )
<b>IT</b>	Inmunoterapia
<b>LT</b>	Leucotrienos
<b>MAC</b>	Complejo de ataque a membrana
<b>MHC</b>	Complejo principal de histocompatibilidad
<b>MIP</b>	Proteínas inflamatorias de macrófagos
<b>NK</b>	Asesinas naturales del inglés natural killer
<b>PC</b>	Prueba cutánea
<b>PG</b>	Prostaglandinas

<b>PSA</b>	Prueba de suero autólogo
<b>RA</b>	Rinitis alérgica
<b>RAST</b>	Radioinmunoabsorbencia
<b>SRL-A</b>	Substancia de reacción lenta de la anafilaxis
<b>SSF</b>	Solución salina fisiológica
<b>TH</b>	Células T Helper o cooperadoras
<b>TNF</b>	Factor de necrosis tumoral
<b>Treg</b>	T reguladores
<b>Tx</b>	Tromboxanos
<b>UC</b>	Urticaria crónica

## Resumen

La presente investigación tiene como **objetivo** el determinar la presencia de auto-reactividad en pacientes alérgicos, por medio de la prueba de suero autólogo (PSA).

**Material y métodos:** se realizó PSA en una población de alérgicos para compararla con una población no alérgica que es usada como control. Se realizaron pruebas de correlación. **Resultados:** encontramos una media de edad de 35.14 años, distribución por sexo con 73.7% femeninos y 26.3% masculinos. De 57 pacientes estudiados 36(63%) fue positivo en PC, los padecimientos fueron: 83.33 % rinitis alérgica, 2.7 % dermatitis alérgica, 22.2 % asma, 11.11 % urticaria y 19.44% combinaciones de estas. La PSA fue negativa en el 81% de los casos y positiva en 19% y no hubo PSA positiva en ningún paciente no alérgico. El 28% de los alérgicos tuvo una PSA positiva, al correlacionarla con enfermedades encontramos que hay correlación con significancia de 0.01 entre esta prueba y asma, no así entre otras enfermedades alérgicas. La sensibilidad de la prueba a través de tablas de 2x2 fue baja (17%) pero la especificidad fue del 100%. **Conclusión:** La PSA no es una técnica útil para el diagnóstico de alergia, pero si útil para buscar auto-reactividad, la cual correlaciona significativamente con asma.

## **Introducción**

### **Hipersensibilidad**

El sistema inmunitario está diseñado para proteger al organismo de sustancias exógenas, pero a veces la respuesta inmunitaria también altera los tejidos normales del hospedador y reaccionan contra antígenos homólogos (trasplantes) y, en ocasiones contra antígenos endógenos, constituyendo así la base de los trastornos auto inmunitarios (RODRIGUEZ, 2006). Las alteraciones relacionadas con el sistema inmunitario se pueden englobar en los grupos siguientes:

- Hipersensibilidad
- Autoinmunidad
- Deficiencia congénita y adquirida

El término hipersensibilidad denota una sensibilidad inmunológica a uno o diversos antígenos a los que se ha estado expuesto previamente, que se manifiesta por reacciones hísticas que ocurren momentos después de que el antígeno reacciona con el anticuerpo apropiado (FUDENBERG, 1978). La respuesta del individuo para producir una respuesta de hipersensibilidad va a depender de su carga genética y la naturaleza del agente patógeno que responderá de una o de otra forma al agente causal (RODRIGUEZ, 2006).

El daño producido al organismo puede ser de origen inmunológico, el cual puede ser producto de reacciones con anticuerpos o células; y así fueron clasificadas inicialmente las reacciones de hipersensibilidad. Estas pueden presentarse de manera inmediata o tardía, dependerá de si las manifestaciones se presenten en minutos u horas tras la

exposición al antígeno; o ya sea que haya un lapso de uno a dos días para que se expresen (LUGO, 2001).

La hipersensibilidad se clasificó en cuatro rubros por Gell y Coombs en 1963 (modificada en 1975), basada en los mecanismos inmunológicos que intervienen en la enfermedad (MINGUELA, 2007).

### Vías Inmunológicas implicadas en la reacción de Hipersensibilidad

Se han logrado reconocer tres vías por las cuales se presentan las reacciones (de hipersensibilidad) alérgicas: vía de IgE, vía de IgG o IgM, complejos inmunitarios-Neutrófilos y vía del linfocito T-efector-linfocinas. Algunos de estos procesos se describen en la figura 1 (ROMERO, 2007)(LUGO, 2001).

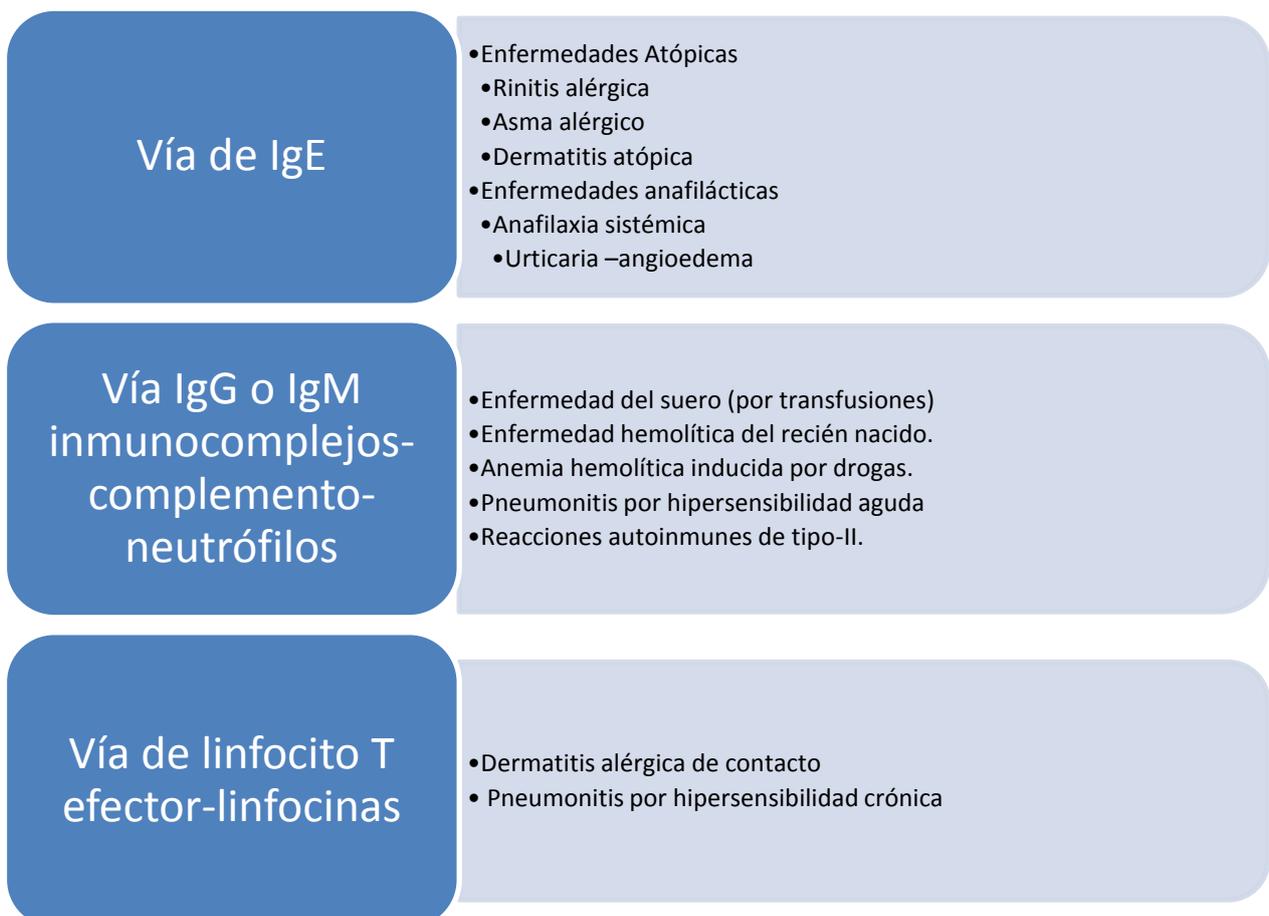


Figura 1: Vías inmunológicas de Hipersensibilidad.

De acuerdo con Gell y Coombs, la hipersensibilidad puede clasificarse dependiendo del tiempo de reacción; desde la exposición al alérgeno hasta que la persona sensibilizada presenta alguna reacción de inflamación. Si la reacción de inflamación, ocurre pocos minutos después de la exposición al alérgeno; se le denomina reacción de hipersensibilidad inmediata, alergia o atopia: si los síntomas comienzan después de horas tras la exposición es de tipo II o III y se denomina reacción de hipersensibilidad tardía. Si aparece después de días, es de tipo IV y se considera como una reacción de hipersensibilidad retardada (FUDENBERG, 1978).

### **Hipersensibilidad Tipo I:**

#### **Alergias**

Este tipo de reacciones se denomina comúnmente como alergia (el término alergia, derivado de los términos griegos *allos*: estado de alteración y *ergon*: reactividad), y cuando tiene efectos sistémicos y con riesgo para la vida se le denomina anafilaxia; también llamada de hipersensibilidad inmediata, anafiláctica, dependiente de reagentes o mediada por IgE (ESPINOSA, 2006).

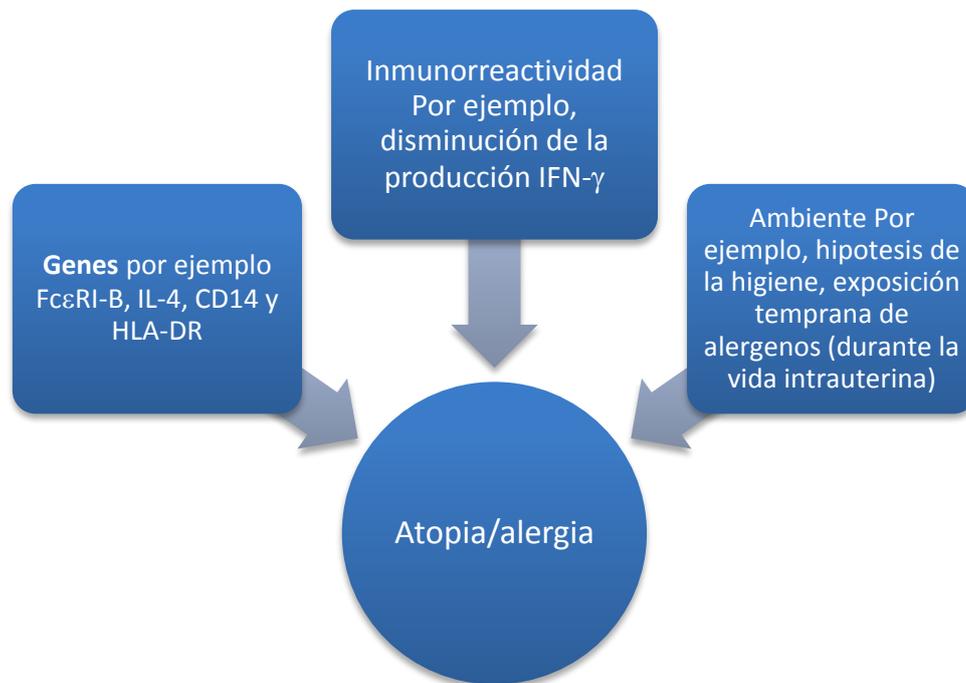
#### **Atopia**

La alergia atópica es una reacción de hipersensibilidades tipo I contra antígenos ambientales (alérgenos), en individuos genéticamente sensibles; que producen anticuerpos IgE contra los alérgenos del polen, mohos, polvo de hogar, caspa de la piel de los animales o alimentos (FUDENBERG, 1978)(ROMERO, 2007).

La manifestación de atopia o alergia clínica en un individuo es el resultado final de numerosas influencias diferentes: componentes genéticos, como el ligamiento a los

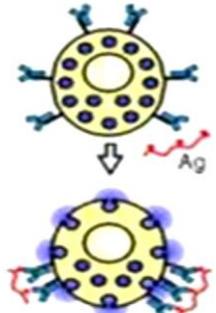
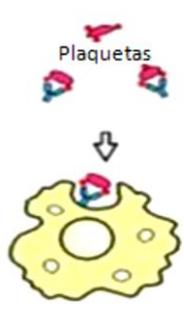
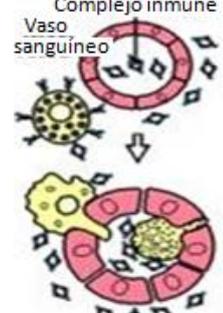
polimorfismos de los genes FcεRI-B, IL-4, CD14 y los alelos HLA-DR, la naturaleza de la inmuno-reactividad del hospedador y el ambiente.

La presencia de los linfocitos Th2 que reconocen alergenos es el sello distintivo patológico de la alergia, y los polimorfismos del gen de la IL-4 pueden favorecerlo.



**Figura 2. Predisposición multifactorial a la atopia y a la alergia.**

La atopia más común es la rinitis alérgica, que por lo general, es alergia por la estación y el polen. Con menor frecuencia la enfermedad atópica es expresada como asma bronquial o dermatitis atópica y rara vez como alergia gastrointestinal alimentaria (WASSERMAN, 2011).

	Tipo I	Tipo II	Tipo III
<b>Reactivo inmunológico</b>	IgE	IgG	IgG
<b>Antígeno</b>	Antígeno soluble	Célula o matriz asociada al antígeno	Antígeno soluble
<b>Mecanismo efector</b>	Activación de mastocitos	FcR <sup>+</sup> (Fagocitos y células NK)	FcR <sup>+</sup> células del complemento
			
<b>Ejemplo de reacciones de hipersensibilidad</b>	Rinitis alérgica, asma, anafilaxis sistémica	Algunas alergias a medicamentos (penicilina)	Enfermedad del suero, reacción de Arthus

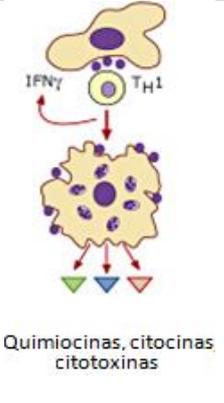
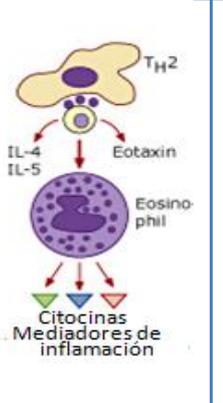
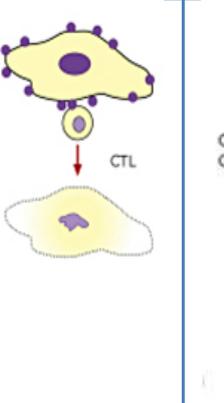
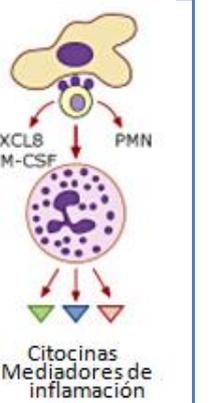
	Tipo IVa	Tipo IVb	Tipo IVc	Tipo IVd
<b>Citocinas</b>	IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$ (Células TH1)	IL-5, IL-4/IL-13 (Células TH2)	CTL	GM-CSF (Células T)
<b>Antígeno</b>	Ag presentado por células o directamente por estimulación de células T	Ag presentado por células o directamente por estimulación de células T	Cél. asociadas al antígeno o directamente por estimulación de células T	Ag presentado por células o directamente por estimulación de células T
<b>Células</b>	Activación de los macrófagos	Eosinófilos	Células T	Neutrófilos
<b>Patomecanismo</b>				
<b>Ejemplo</b>	Reacción a la tuberculina, dermatitis de contacto (con IVc)	Asma crónico, rinitis alérgica crónica	Dermatitis de contacto	Postulosis exantemática generalizada aguda

Figura 3: Reacciones de hipersensibilidad mediados por mecanismos inmunológicos

## **Sensibilización y activación inmunitaria**

Cuando se llega a presentar alguna exposición a una sustancia extraña, el sistema inmune responderá; con una serie de eventos en cadena: que terminará normalmente con la eliminación del agente causal. Cuando un antígeno irrumpe por primera vez en el organismo, la frecuencia de células del sistema inmune con capacidad de reconocerlo es muy baja, requiriendo que este, sea procesado por células presentadoras de antígeno (CPA) tales como macrófagos, células dendríticas y de Langerhans, o linfocitos B, para que pueda ser presentado en las moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) a los linfocitos T, normalmente CD4 o linfocito T cooperador. Cuando esto ocurre, el linfocito T se activa y prolifera, colaborando con los linfocitos B en la producción de inmunoglobulinas o bien, transformándose en los efectores de las respuestas de hipersensibilidad retardada (TDH). Produciéndose una gran cantidad de IgE. La síntesis excesiva de esta inmunoglobulina, depende de la estimulación de las células T cooperadoras CD4+ del tipo TH2. La interleucina - 4 (IL - 4), producida por las células TH2; es esencial para sintetizar IgE, ya que contacta con los linfocitos B e induce su diferenciación a células secretoras de IgE: mientras que la IL -3, IL -5 y el factor estimulante de la formación de colonias de granulocitos y macrófagos (GM - CSF) favorecen la producción y la supervivencia de los eosinófilos (RODRIGUEZ, 2006). La inmunoglobulina E producida se fija a receptores de alta afinidad (FcεRI) y baja afinidad para este anticuerpo presentes en múltiples células como las células cebadas. En este punto se dice que la célula cebada se encuentra sensibilizada. (VELASQUEZ, 1992)(FUDENBERG, 1978)(RODRIGUEZ, 2006)(MINGUELA, 2007).

Si una persona sensibilizada tiene una re exposición al alérgeno, este se une a las IgE que se encuentra unida a los receptores celulares y hace que este forme enlaces cruzados sobre los mastocitos, con la consiguiente liberación (degranulación) de vesículas preformadas que contienen mediadores primarios y la producción de una nueva síntesis de mediadores secundarios (*de Novo*); mediadores inflamatorios y factores quimiotácticos (VILCHIS, 2012)(LUGO, 2001).

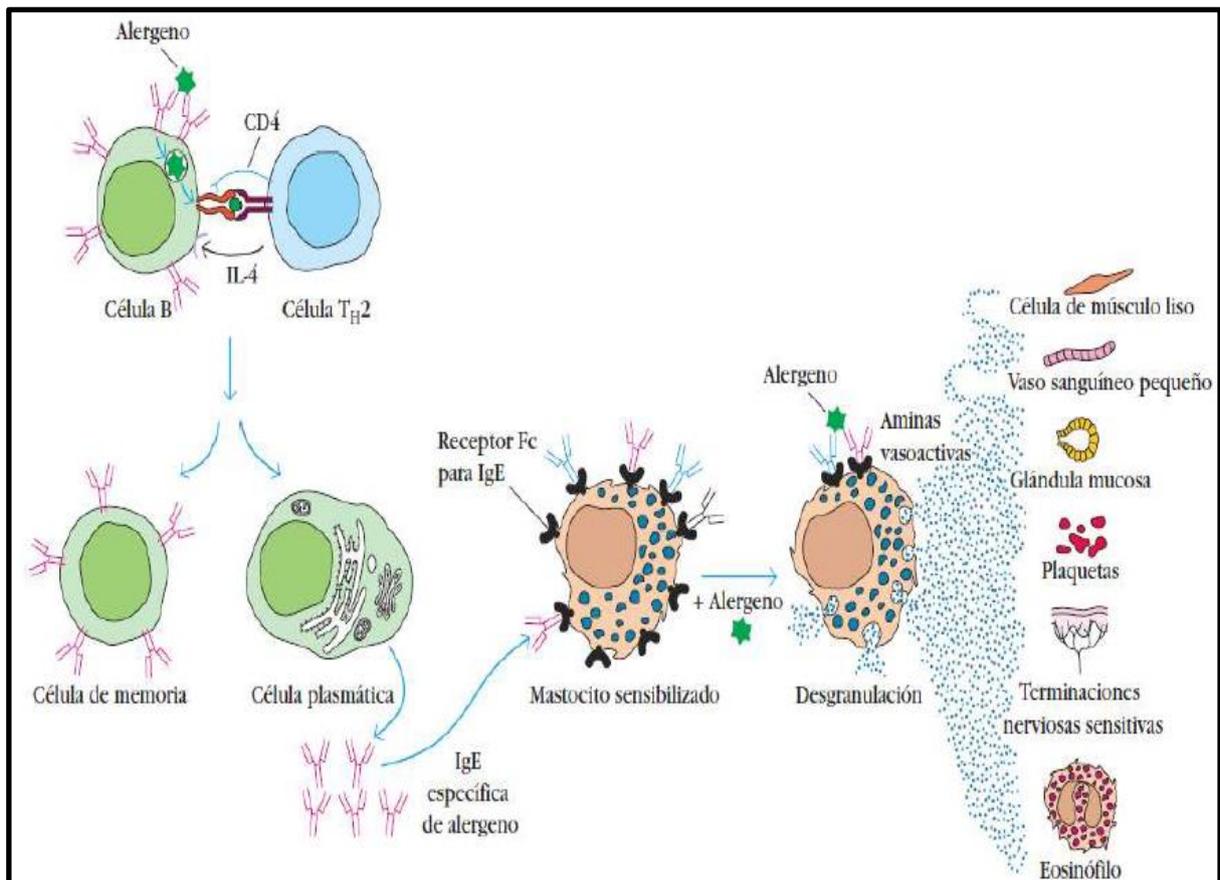


Figura 4: Mecanismo de la reacción de hipersensibilidad tipo I.

Un alérgeno es presentado por CPA a linfocitos TH, este produce citocinas que estimulan la diferenciación de células B y la producción de IgE; las IgE solubles llegan a mastocitos mediante la unión a receptor Fc: en presencia del alérgeno el mastocito sensibilizado libera moléculas efectoras.

La inflamación mediada por IgE, se refiere a la rápida respuesta inflamatoria mediada por la reacción de un alérgeno con su anticuerpo específico de tipo IgE; unido a su vez a los receptores de alta afinidad para la IgE (FcεERI) de los mastocitos y basófilos. Esta interacción, causa la liberación de ciertos mediadores preformados (Histamina) y genera

otros mediadores *de novo* (derivados del Ácido Araquidónico –Leucotrienos y prostaglandinas- y análogos del acetil-glicerol-éter de la fosfatidilcolina). El resultado, es una respuesta en dos fases:

1. Reacción de hipersensibilidad inmediata y/o aguda.

Esta reacción se hace evidente entre los 5 y 30 minutos tras la exposición al alérgeno y desaparece en 30 minutos. Los mediadores primarios de los mastocitos y basófilos (Cuadro 1. Mediadores primarios la hipersensibilidad inmediata.), son los responsables de provocar la acción farmacológica rápida, respuesta vasoactiva y de contracción de la musculatura, con aumento de la permeabilidad vascular, extravasación de líquidos y formación de edema. Esta reacción se genera al presentarse la exposición al alérgeno y se manifiesta en fenómenos como edema, rinitis alérgica asma y choque anafiláctico (PEÑA, 2013)(MINGUELA, 2007)(MURILLO, 2011).

**Cuadro 1. Mediadores primarios la hipersensibilidad inmediata.**

<b>Mediadores</b>	<b>Función</b>
<b>Aminas biógenas (Histamina)</b>	Contracción del músculo liso bronquial, aumento de la permeabilidad vascular y aumento de la secreción de las glándulas mucosas
<b>Triptasa, quimasa</b>	Producción de cininas y complemento activado
<b>Proteoglicanos (Heparina y sulfato de condroitina)</b>	Involucrada con la producción de triptasa
<b>Mediadores quimiotácticos</b>	En la fase tardía o crónica de las reacciones alérgicas se aumenta el daño tisular por la actividad de estas células.

2. Reacción de hipersensibilidad tardía y/o crónica.

Esta reacción es producida por los eosinófilos y neutrófilos (Cuadro 2) e implica la síntesis *de novo* de mediadores. Esta reacción se hace evidente entre las 2 y 8 horas

tras la exposición al alérgeno, dura unos días y se caracteriza por una intensa infiltración de células inflamatorias (eosinófilos, neutrófilos, basófilos y en menor medida células mononucleares como linfocitos T CD4+) atraídas por los factores quimiotácticos, que al activarse, liberan enzimas lisosomales y metabolitos del oxígeno(lesión del tejido), justificando las reacciones tardías que se producen después del contacto con el alérgeno(FERNÁNDEZ, 2013)(MURILLO, 2011).

**Cuadro 2. Mediadores secundarios de fase retardada**

<b>Mediadores</b>		<b>Función</b>
Mediadores lipídicos principales	Prostaglandina D2 (derivados del ácido araquidónico).	Produce vasodilatación, bronco-constricción y quimiotaxis de neutrófilos
	Leucotrienos B4, C4, D4 y E4 (derivados del ácido araquidónico).	Bronco- constricción prolongada, secreción de moco, aumento de la permeabilidad vascular e inhibidor de agregación plaquetaria (B4,C4 y D4)
	Factor activador de plaquetas	Bronco-constricción, aumento de la permeabilidad vascular, quimiotaxis y activación de leucocitos
<b>Citocinas</b>	IL -3	Estimula la proliferación de mastocitos
	TNF(Factor de necrosis tumoral) - $\alpha$ y MIP - 1 $\alpha$ (presentes en gránulos de mastocitos)	Al liberarse regulan positivamente la expresión de moléculas de adhesión leucocitaria en células endoteliales Estimulan inflamación en fase tardía
	IL -4 e IL -13	Estimula diferenciación de linfocitos T a TH2. Inductores de producción de IgE
	IL -5	Estimula la producción y activación de eosinófilos

Aunque existen estímulos físicos y químicos que pueden conducir a la degranulación.

Cuadro 3. Ejemplos de estímulos físicos, químicos y biológicos capaces de inducir un proceso de degranulación.

Tipo de estímulo	Físico	Químico	Biológico
Ejemplo	Luz solar	Fragmentos C3a y C5a del complemento (anafilotóxicas)	Bacterias
	Calor o frío	Algunos fármacos (codeína, morfina)	Virus
	Traumatismos	Melitina (presente en venenos de abeja)	Hongos y Parásitos

Cuadro 4. Células Implicadas en el proceso alérgico y sus características

Características	Mastocitos	Basófilos	Eosinófilos
Origen del precursor	Células progenitoras hematopoyéticas	Células progenitoras hematopoyéticas	Células progenitoras hematopoyéticas
Lugar de maduración	Tejido conjuntivo	Médula ósea	Médula ósea
Células circulantes	No	Sí	Si
Células extravasadas	No	Sí	Sí
Residentes en tejido conjuntivo	Sí	No	Sí
Capacidad de proliferación	Si	No	No
Supervivencia	Semanas o meses	Días	Días o semanas
(citocina) Factor de diferenciación	Factor de células pluripotenciales	IL-3	IL-5
Expresión de FcεRI	Elevada	Elevada	Baja
Contenido principal de los gránulos	Histamina, heparina, sulfato de condroitina y/o proteasas	Histamina, heparina, sulfato de condroitina y/o proteasas	Proteína básica principal, proteína catiónica eosinófila, peroxidasas, hidrolasas y/o lisofosfolipasas
Tipo de Respuesta	Inmediata (seg. o min.)	Inmediata (seg o min.)	Tardía (hrs)

## Alérgenos

El sistema inmunitario de determinados sujetos, considera extrañas o peligrosas algunas sustancias que para otros no lo son; esto puede ocasionar una respuesta anómala: dando lugar a una serie de síntomas adversos. A estos antígenos, generalmente de naturaleza proteínica, que dan lugar a sensibilización alérgica por anticuerpos (Ac) IgE, se les denomina alérgenos (WASSERMAN, 2011)(CONTROL DE ALERGENOS, 2013).

El individuo con enfermedad atópica, puede estar sensibilizado a uno o más alérgenos; y el éxito del tratamiento que se le proporcione, puede estar en función de la identificación de dichas sustancias.

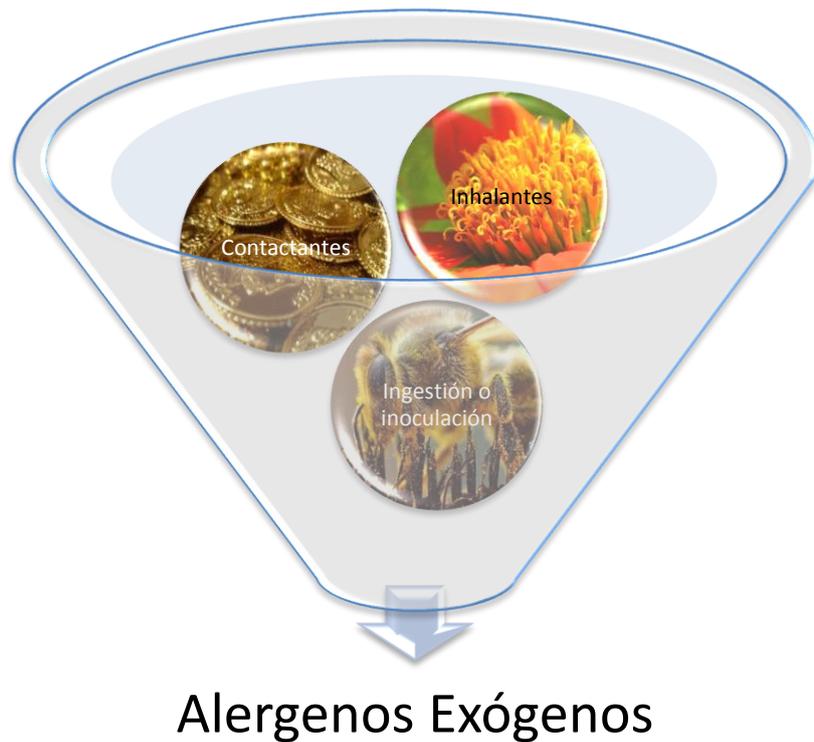
Existen muchos factores que intervienen en la respuesta del individuo, hacia el estímulo del alérgeno, tales como; características del alérgeno, tiempo y vía de exposición. Esta última puede ser por inhalación, ingestión, inyección o contacto. Y según la vía de exposición se puede clasificar en endógenos y exógenos (FUDENBERG, 1978)(VILCHIS, 2012)(LUGO, 2001).



Figura 5. Clasificación de alérgenos.

Los alérgenos según la vía de exposición se pueden clasificar en endógenos y exógenos.

Los alérgenos exógenos son antígenos cuyo acceso al organismo es principalmente por las vías respiratoria, digestiva, parenteral o por contacto con la piel o las mucosas(VILCHIS, 2012).



**Figura 6. Alérgenos exógenos.**

Estos pueden ser clasificados en Inhalantes, por contacto con la piel y por ingestión.

Los alérgenos inhalables, son los más importantes en las alergias respiratorias; y pueden dividirse en: Inhalantes de interiores e inhalantes de exteriores.

**Cuadro 5. Alérgenos inhalables**

<b>Inhalantes de Interiores</b>	Artrópodos	Ácaros domésticos ( <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> y <i>Dermatophagoides farinae</i> ), y cucaracha
	Animales	Perro, gato, caballo, roedores, aves, entre otros.
	Hongos	Alternaria, cladosporium, aspergillus, penicillium, entre otros.
	Ocupacionales	Harinas, maderas, enzimas, látex, entre otros.
<b>Inhalantes de exteriores</b>	Pólenes	Gramíneas, árboles (olivo, plátano, cupresáceas) y malezas (parietaria, artemisa, plantago, entre otros.).
	Hongos	Alternaria, cladosporium, aspergillus, penicillium, entre otros.

La exposición a alérgenos inhalables, generalmente es constante; ya que se puede dar por ser el sitio de trabajo o el hogar de la persona alérgica. Y generan enfermedades en órganos diana; como los bronquios que desarrolla asma bronquial, en nariz; rinitis, poliposis y en ojos la conjuntivitis principalmente (

**cuadro 8)** (MINGUELA, 2007) (RODRIGUEZ, 2006).

La alergia por factores contactantes, puede generar una reacción tipo habón de manera inmediata. Ocurre típicamente con látex, alimentos o epitelios de animales. Aunque también se puede generar una reacción no inmediata tipo eccema, denominada dermatitis de contacto (

**cuadro 8**(RODRIGUEZ, 2006) (PEÑA, 2013).

**Cuadro 6. Alérgenos de contacto**

<b>Metales</b>	Níquel, cobalto, cromo, entre otros.
<b>Medicamentos</b>	Corticoides, antibióticos, analgésicos, entre otros.
<b>Agentes químicos</b>	Tintes, gomas, conservadores, entre otros.
<b>Alimentos</b>	Frutas, verduras, pescados, entre otros.
<b>Polímeros</b>	Látex

Los alérgenos que se introducen en el organismo por ingestión o contacto, dan lugar a manifestaciones clínicas agudas como urticaria y/o angioedema, asma bronquial, rino - conjuntivitis y/o anafilaxia (CONTROL DE ALERGENOS, 2013)(BALLESTEROS, 1990).

**Cuadro 7. Alérgenos por ingestión o inoculación**

<b>Ingestión</b>	Alimentos	Huevo, leche, pescados, mariscos, frutos secos, entre otros.
	Parásitos	Anisakis
	Aditivos	Conservadores, antioxidantes, colorantes, etc.
<b>Inoculación</b>	Medicamentos	Antibióticos (penicilinas, sulfamidas, quinilonas,)
	Medicamentos	Antibióticos (penicilinas, amino glucósidos)
	Insectos	Himenópteros (avispa, abeja)

**Cuadro 8. Principales enfermedades atópicas.**

**Enfermedades alérgicas generadas por alérgenos inhalables, contactantes y de ingestión (**

**Cuadro 5, Cuadro 6 y Cuadro 7).**



### Dermatitis atópica

- Acompaña a menudo a la alergia respiratoria atópica
- Los mediadores son IgE, triptasa, histamina, citocinas IL-5, IL-4, IL-13, leucotrienos, entre otros.
- Puede haber un efecto acompañante de las células T



### Rinitis alérgica

- Expresión sintomática más común en la hipersensibilidad tipo I
- Alergia de tipo I, localizada en la mucosa nasal y la conjuntiva
- Los mediadores presentes en este proceso son IgE, triptasa, histamina, citocinas IL-4, IL-5, IL-6, IL-7 entre otros.
- Pólenes, esporas de hongos, polvo y caspa de animales son los alérgenos habituales



### Asma

- Alergia de tipo I localizada en los bronquios
- Los mediadores liberados o activados por reacciones inmunitarias son la histamina, la SRL-A y el FQE-A.
- La hiperirritabilidad de la mucosa bronquial amplifica los efectos broncoconstrictores de los mediadores

## Tipos de extractos alergénicos

Como es sabido los extractos alergénicos se utilizan para el diagnóstico y tratamiento específico de las alergias atópicas. Y su preparación busca obtener un alérgeno que iguale las condiciones naturales expresando los epitopos que se encuentran en la naturaleza (17). Y de estos podemos encontrar dos tipos (MARINO, G.)(RODERO, 2000)(MURILLO, 2011):

### 1 No modificados

- Extractos acuosos: (en solución o liofilizados) el alérgeno se encuentra en su forma nativa. Presentan mayor riesgo de reacciones

### 2 Modificados

Son aquellos que son alterados por métodos físicos, químicos o fisicoquímicos para mejorar su eficacia y tolerancia, por lo que son más seguros.

- a) Modificación física: extractos “depot”: están adsorbidos a diferentes sustancias adyuvantes (hidróxido de aluminio, tirosina, fosfato cálcico, liposomas). Permiten una liberación mantenida y gradual del extracto en el lugar de la inyección.
- b) Modificación química: extractos polimerizados/alergoides: modificados con formaldehído, glutaraldehído, alginatos, entre otros, para disminuir su alergenicidad, con lo que aumenta su tolerancia
- c) Modificación físico-química: los extractos se modifican combinando las dos técnicas anteriores

## **Anafilaxia**

La anafilaxia es una forma general de hipersensibilidad y se distingue de la alergia por la extensión de la reacción inmunitaria que regularmente afecta a diversos órganos de manera simultánea (de los sistemas vasculares, respiratorios, cutáneos y gastrointestinales)(LUGO, 2001)(FIREMAN, 2006).

Los mediadores de los mastocitos y basófilos, acceden a zonas vasculares de todo el organismo causando; vasodilatación y exudación de plasma, lo que provoca un descenso brusco de la presión arterial y choque, denominado choque *anafiláctico*, que a menudo es mortal. La afectación sistémica suele implicar la presencia sistémica de antígeno introducido por inyección, picadura de insecto o absorción a través de una superficie epitelial o mucosa. El tratamiento más importante es la adrenalina por vía general, que puede salvar la vida al corregir los efectos bronco-constrictores y vasodilatadores de los mediadores de los mastocitos(JAUREGUI, 2011)(FIREMAN, 2006).

Por lo general, este tipo de reacciones suelen ser localizadas, afectando a un órgano en particular. Como lo son las vías respiratorias superiores (rinitis alérgica), aparato digestivo (alergias alimentarias), la piel (reacciones cutáneas), pulmón (asma bronquial), entre otras. Al Igual que las alergias puede ser generado por los mismos factores ya mencionados (

Cuadro 5, Cuadro 6 y Cuadro 7). Su gravedad depende del grado previo de sensibilización del sujeto(FUDENBERG, 1978)(PAWANKAR R., 2009).

### **Diagnóstico**

Como cada reacción alérgica puede ser provocado por diferentes alérgenos, se debe determinar el origen de la reacción; por lo que se hace necesario el proveer un diagnóstico al paciente: a fin de que este tenga la manera de evitar futuras reacciones alérgicas, limitar evitaciones y medicamentos innecesarios.

Una vez que el médico ha llevado a cabo la historia clínica (que contendrá datos como: edad, sexo, épocas del año en que se padecen los síntomas, variaciones de estos por cambio de clima, zona geográfica donde reside, características de la vivienda, entre otros), y que se sospecha de una posible alergia, se procederán a realizar estudios generales y de gabinete; para saber si no se trata de algún otro padecimiento. En caso de duda o necesidad de comprobación, se puede acudir a métodos *In vivo* e *In vitro* (Figura 7)(FERNÁNDEZ, 2013)(LA CASA DEL ALÉRGICO, 2003)(CONTROL DE ALERGENOS, 2013).

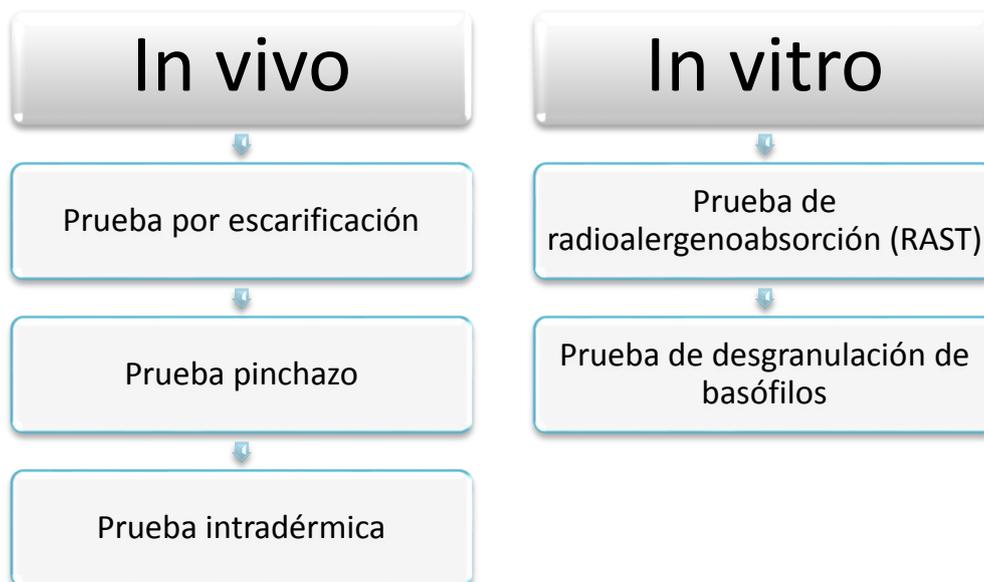


Figura 7. Ejemplo de pruebas in vivo e in vitro

### Pruebas cutáneas

Las pruebas cutáneas son empleadas para determinar la sensibilidad cutánea inmediata de los enfermos con enfermedad atópica o anafilaxis. Estas pruebas son útiles para identificar alérgenos concretos.

Tanto las pruebas *in vivo* como las pruebas *in vitro* son altamente específicas y precisas; las pruebas cutáneas son generalmente un poco más precisas, suelen ser más baratas y los resultados se conocen de inmediato (FERNÁNDEZ, 2013).

Pueden usarse la prueba por picadura o por escarificación. Las pruebas se aplican en la espalda o en las superficies internas del antebrazo, dependiendo del número de pruebas. La piel es limpiada con torunda empapada de alcohol y es secada al aire. En las pruebas por picadura, se aplica una gota del extracto concentrado y se pica la piel con una aguja a través de la gota. Después de 20 minutos, la gota es limpiada y la reacción es medida y registrada como se expresa en el

Cuadro 9(FERNÁNDEZ, 2013)(KONSTANTINUOU, 2009).

Las pruebas por escarificación son llevadas a cabo haciendo un arañazo lineal corto en la piel, al cual se le aplica luego el alérgeno. Este método es más probable que produzca reacciones irritantes no específicas, causa malestar en el enfermo y ocasionalmente deja cicatriz (FERNÁNDEZ, 2013)(KONSTANTINUOU, 2009).

#### Pruebas Intracutáneas

Las pruebas de escarificación o de pinchazo que presentan resultados negativos o dudosos, deben ser comprobadas con pruebas intra-cutáneas. Esta es una técnica más sensible, pero tiene la desventaja de tener más probabilidad de generar reacciones generales. Para estas pruebas se utiliza generalmente la cara volar del antebrazo. El número de pruebas cutáneas no deberá de ser mayor a 12 por consulta. La piel se limpia con una torunda de algodón, como se haría para cualquier inyección. No menos de 0.001 mL, preferentemente 0.005 mL en unidades HEP o histamina-equivalente prick (Una dilución de un extracto tiene una potencia de un HEP, cuando al realizar la prueba cutánea en 20 sujetos sensibles, se obtiene una pápula igual a otra obtenida por la punción de histamina a 1mg/mL, aproximadamente 4,5 mm de longitud) de extracto estéril será inyectado por vía intra-cutánea y la reacción será leída en 20 minutos como lo indica el

Cuadro 9. (SOLER, 2009)(FAQ, 2007)

La concentración adecuada del alérgeno es importante para una buena realización de la prueba. Una dilución de 1:500 (p/v) de pólenes y hongos es, por lo general, satisfactoria para uso rutinario (FUDENBERG, 1978)(HERNANDEZ, 2006).

**Cuadro 9. Interpretación de pruebas cutáneas e Intracutáneas.**

		<b>Reacción</b>	<b>Aspecto</b>
<b>Picadura con aguja</b>	Negativa	No roncha; no eritema	
	1+	No roncha; eritema menor de 20 mm de diámetro	
	2+	No roncha; eritema mayor de 20 mm de diámetro	
	3+	Roncha y eritema	
	4+	Roncha con pseudópodos; eritema	
<b>Intra-cutánea</b>	Negativa	Igual que el testigo	
	1+	Roncha doble del testigo; eritema menor de 20 mm de diámetro	
	2+	Roncha doble del testigo; eritema mayor de 20 mm de diámetro	
	3+	Roncha triple del testigo; eritema	
	4+	Roncha con pseudópodos; eritema	

#### Radioinmunoabsorbencia

En las pruebas *in vitro* se debe proceder tomando una muestra sanguínea, y posteriormente se debe determinar la concentración sérica de IgE para demostrar concentraciones anormales de la inmunoglobulina (SOLER, 2009).

Cuando llega el momento de poder realizar las pruebas cutáneas, se deberá tomar en cuenta el estado del paciente; así como del aseguramiento de algunas precauciones: como la suspensión de antihistamínicos mínimo de 24 a 48 horas antes de la prueba. Con esto se pretende evitar que el medicamento interfiera con la interpretación de la prueba.

Minutos después de la introducción del alérgeno, la histamina liberada por las células cebadas de la piel provoca vasodilatación, edema localizado por aumento de la permeabilidad vascular (roncha) y prurito. La piel reacciona en casi todos los enfermos

con una respuesta de hipersensibilidad tipo I, aun cuando sus síntomas pueden ocurrir en otros órganos blanco (RODRIGUEZ, 2006)(FERNÁNDEZ, 2013).

El tratamiento de la enfermedad alérgica requiere el uso de medicamentos, y se debe evitar la exposición a los alérgenos y/o inmunoterapia.

### **Tratamiento**

Si un alergólogo realiza el diagnóstico una alergia a un paciente, se le debe recomendar un tratamiento para su control. Este dependerá del tipo concreto de alergia diagnosticada. Si se trata de una alergia ambiental, es posible que se le prescriba medicamentos por vía oral o parenteral. Si se trata de una alergia alimentaria, le indicará formas de evitar el o los alérgenos alimentarios. En caso de alergia al polvo, se recomienda el aspirado o el uso de trapo húmedo como método de limpieza en muebles y cortinas, además de evitar el uso de alfombras, tapices, carpetas y otros artículos que faciliten la colonización de ácaros. También como recomendación se encuentra el no poseer animales domésticos, flores o plantas, ya que también pueden ser causa de reacciones alérgicas (RODRIGUEZ, 2006)(CONTROL DE ALERGENOS, 2013).

Existen varios tipos de medicamentos disponibles para prevenir y tratar las alergias. El medicamento recomendado por el médico depende del tipo y gravedad de los síntomas, la edad y la salud general. Los medicamentos que se pueden utilizar para tratar las alergias comprenden a los antihistamínicos, corticosteroides, descongestionantes, broncodilatadores, anticolinérgicos, anti - IgE, entre otros (Kio13). Las enfermedades específicas que son causadas por las alergias (como asma, rinitis alérgica y eccema) pueden necesitar otros tratamientos.(WALLACE, 2008).

A parte del tratamiento medicamentoso se pueden utilizar otras opciones como lo son la desensibilización, también llamado inmunoterapia (IT); la cual consiste en re- habituar

progresivamente al organismo al alérgeno en cuestión: administrándole dosis crecientes de una vacuna alérgica, hasta desarrollar tolerancia. El mecanismo preciso de la inmunoterapia se desconoce, pero en el curso de la administración del alérgeno, se han observado diversas alteraciones en la inmunidad humoral y celular de los pacientes tratados(LA CASA DEL ALÉRGICO, 2003).

#### Efectos inmunológicos de la inmunoterapia

- Disminución en la síntesis de IgE y un aumento de IgG1 e IgG4, que son inmunoglobulinas con efecto bloqueante sobre el alérgeno (aunque en las primeras fases de la IT se observa una elevación de IgE con posterior disminución progresiva) (SOLER, 2009)(RODERO, 2000).
- Modificación del patrón de citocinas secretadas por los LT, al desviar la respuesta hacia TH1: disminuye la síntesis de IL-4 e IL-5 y aumenta IL-2 e IFN- $\gamma$ (SOLER, 2009)(RODERO, 2000).
- Inhibición de la capacidad de activación de mastocitos y basófilos, por lo que disminuye la liberación de mediadores de inflamación (SOLER, 2009).
- Modificación de la respuesta del eosinófilo durante el contacto con el Alérgeno, con lo que se disminuye la cantidad de estas células, tanto en el lavado nasal, bronquial como en sangre periférica, y los niveles de ECP (marcador de activación del eosinófilo) (SOLER, 2009).
- Disminución del quimiotactismo celular; es decir, la atracción de células (macrófagos, basófilos, eosinófilos, neutrófilos) al foco de inflamación. Todos estos efectos se traducen en una disminución de la inflamación y, como consecuencia, en una mejoría de los síntomas alérgicos, consiguiendo una mayor tolerancia a la exposición(SOLER, 2009)(GARCIA, 2009).

Este tratamiento dura de 3 a 5 años y no todos los alérgicos pueden someterse a él. Existen varias formas en las que se puede llevar a cabo, la más común es por inyección que consiste en inyectar unas dosis del extracto alérgico en lo alto del brazo. Debe ser realizado en la consulta donde está ejerciendo un doctor en el momento de practicar una inyección al paciente. Las reacciones generales, raras, pueden ser una rinitis, una crisis asmática o una urticaria. En general se producen algunos minutos después de la inyección. Según el tipo, el médico prescribirá antihistamínicos, bronco-dilatadores o corticoides(LA CASA DEL ALÉRGICO, 2003)(CONTROL DE ALERGENOS, 2013)(FRETH, 2013).

## Hipersensibilidad Tipo II

### Citotóxica

Este tipo de hipersensibilidad va a ser dependiente de anticuerpos y va dirigido contra antígenos intrínsecos o extrínsecos que se pueden encontrar sobre la superficie celular o en diversos componentes del tejido. En cualquiera de los dos casos, esta reacción se va a llevar a cabo por la unión de los anticuerpos a los antígenos, normales o alterados, de la superficie celular, Un ejemplo claro son las reacciones transfusionales (Figura 9) (MINGUELA, 2007).

Las lesiones inducidas, en este tipo de hipersensibilidad; pueden ser producto de alguno de los mecanismos descritos en la siguiente figura.



Figura 8. Mecanismos responsables de la hipersensibilidad tipo II.

Las reacciones dependientes del complemento, se pueden efectuar por una lisis directa; a través del complejo de ataque a membrana (MAC), o por opsonización (fijación de fragmentos C3b). Este tipo de hipersensibilidad, afecta principalmente células sanguíneas; eritrocitos, leucocitos y plaquetas. Aunque también pueden actuar sobre estructuras extracelulares cuando las células diana son demasiado grandes y los neutrófilos no pueden fagocitarlas adecuadamente. Por ello al reconocerlos anticuerpos y el complemento unido a ella, se activan y liberan sus gránulos y lisosomas sobre la

diana, lo que causa lesión en el tejido del hospedador (MINGUELA, 2007)(GARCIA, 2009)(MURILLO, 2011).

Las reacciones del tipo ADCC, no implican fijación de complemento; pero si, la cooperación de leucocitos. Los sitios diana, no poseen grandes concentraciones de anticuerpo unido (IgG o IgE), son lisadas por células no sensibilizadas (Células NK o macrófagos) que disponen de receptores Fc; monocitos, neutrófilos, eosinófilos y células citolíticas naturales (FAQ, 2007).

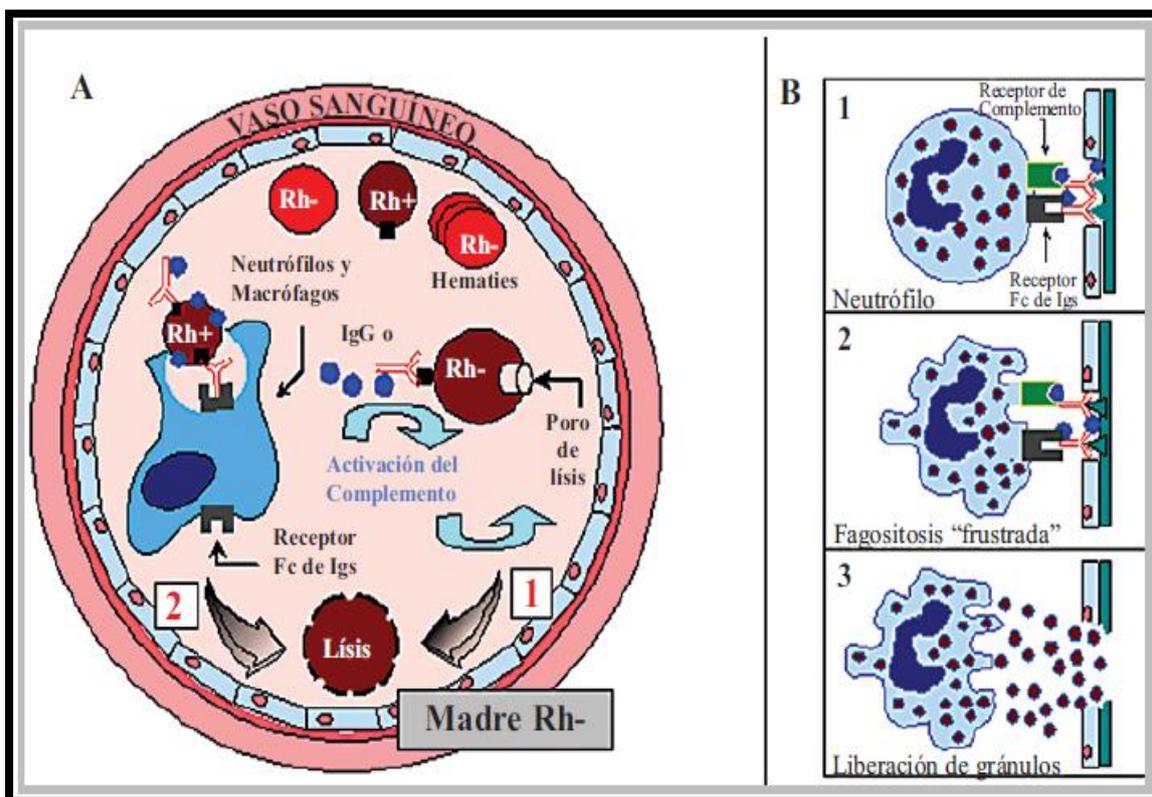


Figura 9. Ejemplo de hipersensibilidad tipo II.

En las reacciones de hipersensibilidad de tipo II se produce destrucción celular mediada por anticuerpo y complemento. Si la célula blanco es de pequeño tamaño (A), como por ej. Los hematíes portadores del factor Rh en la anemia hemolítica del recién nacido, los antígenos extraños de los hematíes del bebe son reconocidos por el anticuerpo específico de tipo IgG de la madre, y dispara la vía lítica del complemento (1); la célula blanco es también atrapada fundamentalmente en el hígado y el bazo- a través de los receptores de Ig y complemento de las células fagocitarias donde serán digeridas (2). Si la diana es demasiado grande (B), como una membrana basal, las células fagocitarias, reconocen las inmunoglobulinas y el complemento pegado a la misma por sus receptores específicos (1), pero no pueden englobarlo (2), por lo que liberan el contenido de sus lisosomas produciendo daño tisular (3).

En caso de la disfunción celular mediada por anticuerpos, los anticuerpos dirigidos contra los receptores de la superficie celular; pueden alterar o modificar la función sin causar lesiones celulares ni inflamación (MINGUELA, 2007).

**Cuadro 10: Enfermedades causadas por hipersensibilidad tipo II.**

<b>Enfermedad</b>	<b>Ag diana</b>	<b>Mecanismos de la enfermedad</b>	<b>Manifestaciones clínicas e histológicas</b>
Anemia hemolítica autoinmunitaria	Proteínas de la membrana eritrocítica (grupos sanguíneos)	Opsonización y fagocitosis de eritrocitos	Hemólisis y anemia
Purpura trombocitopénica autoinmunitaria	Proteínas de membrana de las plaquetas	Opsonización y fagocitosis de plaquetas	Hemorragias
Pénfigo vulgar	Proteínas de las uniones intercelulares de los queratinocitos de la epidermis	Activación mediada por Ac de las proteasas que rompen uniones celulares	Vesículas cutáneas (ampollas)
Vasculitis asociada a Ac anticitoplasma de neutrófilos	Proteínas de los gránulos de los neutrófilos.	Degranulación de los neutrófilos e inflamación	Vasculitis
Síndrome de Goodpasture	Proteína no colágeno de las membranas basales del glomérulo renal y el alvéolo pulmonar	Inflamación mediada por el complemento y el receptor Fc	Nefritis hemorrágicas pulmonares
Fiebre reumática aguda	Ag de la pared celular del estreptococo que produce una reacción cruzada con el Ac con un Ag del miocardio	Inflamación por la activación de macrófagos	Miocarditis y artritis
Miastenia grave	Receptor de acetilcolina	El anticuerpo inhibe la unión de la acetilcolina	Debilidad muscular y parálisis
Enfermedad de Graves (hipertiroidismo)	Receptor de TSH	Estimulación mediada por anticuerpos del receptor de TSH	Híper-tiroidismo
Diabetes resistente a insulina	Receptor de insulina	El anticuerpo inhibe la unión de la insulina	Hiper-glucemia y cetoacidosis
Anemia perniciosa	Factor intrínseco de las células parietales gástricas	Neutralización del factor intrínseco por lo que hay una menor absorción de vit-B12	Eritropoyesis anómala y anemia

Para poder determinar este mecanismo de lesión inmunológica se disponen de las siguientes pruebas:

- Prueba de Coombs directa: Para esta prueba se utiliza antisuero de conejo, uno para la Inmunoglobulina y otro para el complemento, cuando estos reactivos se mezclan con hematíes revestidos con inmunoglobulinas o el complemento se produce la aglutinación.
- Prueba indirecta de la anti globulina: detecta el Ac circulante contra los Ag de los hematíes. Se utiliza suero del paciente que se incubó con hematíes del mismo grupo sanguíneo y se realiza la prueba de anti-globulina sobre los hematíes.

La aglutinación confirma la presencia de Ac(ESPINOSA, 2006)(BALLESTEROS, 1990).

- Microscopía fluorescente: para detectar la presencia de Inmunoglobulinas o de complemento en el tejido (prueba directa), o Ac circulante (prueba indirecta)(FIREMAN, 2006)(BALLESTEROS, 1990).

### **Prueba de suero autólogo**

La prueba de suero autólogo (PSA), es un ensayo clínico desarrollado en 1986 por Grattan y Col. Y es ampliamente utilizado, a pesar de su variabilidad en cuanto a su metodología e interpretación (GARCIA, 2009).

La PSA, es un ensayo *in vivo* que evalúa auto reactividad. Esta prueba se va a caracterizar, por la inducción de una pápula y eritema, además de picazón ocasional, debida a factores inyectados por vía intradérmica en el suero. Actuando indirectamente a través de la liberación de mediadores de los mastocitos cutáneos o directamente en la micro-vasculatura de la piel (GIMENEZ, 2004)(GALASSI, 2003).

Esta prueba tiene una moderada especificidad como marcador para autoanticuerpos funcionales contra IgE o el receptor de alta afinidad (FceRI). Pero tiene un alto valor predictivo negativo para pacientes con urticaria crónica (UC) sin ellos. Se han reportado pruebas (PSA), positivas en sujetos sin UC, incluyendo a aquellos con múltiples intolerancias a fármacos, pacientes con alergia respiratoria y testigos sanos (FERNÁNDEZ, 2013)(VELASQUEZ, 1992).

### **Frecuencia de positividad de la PSA**

La frecuencia de positividad en pacientes con UC oscila entre 4.1% y 76.5% con diferentes criterios de positividad. Estas diferencias podrían deberse a la selección de pacientes, gravedad de la enfermedad, metodología e interpretación de la respuesta. Utilizando una diferencia de diámetro entre el control y el suero de 15 mm como criterio positivo es del 45.5% y el usar 5 mm de frecuencia es de 43.5%. En niños, en un primer estudio; Brunetti demostró una prevalencia de positividad del 44.9% y en un segundo estudio una positividad del 40.9% (FERNÁNDEZ, 2013)(GALASSI, 2003).

Al coleccionar los datos, la experiencia general indica que el grupo de testigos sanos sin UC presentaron respuestas negativas (KONSTANTINUOU, 2009). Sin embargo otros estudios demuestran una relativa prevalencia de reactividad positiva (30% – 50%) en pacientes adultos alérgicos, o no alérgicos con síntomas respiratorios, alcanzando hasta un 80% en poblaciones infantiles. Aunque, no se sabe si esto podría ser un factor de riesgo para la aparición de auto reactividad en pacientes alérgicos o si estos pacientes ya la presentan (FERNÁNDEZ, 2013)(GALASSI, 2003).

## Precaución de la prueba

La respuesta debe ser validada con un testigo positivo (histamina), o un testigo negativo (SSF), aplicando intradérmicamente y utilizando la misma cantidad que el suero (50 - 100µL).

La piel del antebrazo se debe de utilizar después de una limpieza con antiséptico y evitar piel que haya tenido ronchas espontaneas en las ultimas 48 hrs.

Se debe realizar en pacientes que hayan suspendido su tratamiento farmacológico por una determinada cantidad de tiempo, dependiendo del fármaco (Cuadro 11).

Cuadro 11. Tiempo de suspensión de medicamentos previo a la prueba.

Medicamento	Tiempo de suspensión
<b>Antihistamínicos:</b> Astemizol, hidroxicina, terfenadina	1-2 meses
<b>Antihistamínicos:</b> Loratadina, cetirizina, difenhidramina, clorfeniramina, ebastina, desloratadina, levocetirizina, fexofenadina, ketotifeno.	7-10 días
<b>B-adrenérgicos, anti-H2, teofilina</b>	72 horas
<b>Antidepresivos:</b> Doxepina, imipramina, fenotiazinas	15 días
<b>Corticoide tópico</b>	2-3 semanas
<b>Corticoide sistémico:</b> Hasta dosis equivalentes a 30 mg de prednisona/día durante 7 días o dosis < 10mg	No es necesario suspenderlo
<b>Otros:</b> ciproheptadina	15 días

## Interpretación del ensayo

La respuesta se hace evidente, regularmente, a los 15 minutos. Aunque la lectura se ha establecido a los 30 minutos. Para la medición, se utiliza una regla transparente; la cual se presiona contra la roncha para generar que se ponga blanca y se facilite su lectura (Figura 10) (HINOJOSA, 2011)(GIMENEZ, 2004)(GALASSI, 2003).



Figura 10. Prueba de suero autólogo positiva.

En la que se observa la diferencia respecto a la respuesta de suero contra el testigo negativo. Además de la forma en que se coloca la regla para realizar la lectura.

Los criterios de lectura utilizados para la lectura de esta prueba se muestran a continuación en el Cuadro 12(FUDENBERG, 1978)(MINGUELA, 2007).

Cuadro 12 Criterios de lectura de la PSA.

	Reacción	Aspecto
<b>Criterio 1</b>	Negativo	No edema; no eritema
	1+	Edema menor a 3 mm; eritema menor a 3 mm
	2+	Edema menor a 3 mm; eritema mayor a 3 mm
	3+	Edema mayor o igual a 3mm; presencia de eritema
	(Positivo)	
<b>Criterio 2</b>	Negativo	No edema; no eritema
	1+	Edema menor a 5 mm; eritema menor a 20 mm
	2+	Edema menor a 5 mm; eritema mayor a 20 mm
	3+	Edema mayor o igual a 5 mm; presencia de eritema
	(Positivo)	
<b>Criterio 3</b>	Negativo	No edema; no eritema
	1+	Edema menor a 10 mm; eritema menor a 20 mm
	2+	Edema menor a 10 mm; eritema mayor a 20 mm
	3+	Edema mayor o igual a 10 mm; presencia de eritema
	(Positivo)	

## **Seguridad y efectos adversos**

Se garantizó la verificación de la identidad del donante en el rótulo del tubo antes de aplicarle el suero autólogo con el fin de evitar cualquier riesgo de inyección inadvertida de un suero heterólogo.

No se han descrito efectos adversos clínicamente relevantes como consecuencia de la aplicación de la prueba de suero autólogo(KONSTANTINUOU, 2009)(JAUREGUI, 2011).

## **Auto reactividad y autoinmunidad**

El sistema inmunitario tiene como función principal la defensa del organismo, a través del reconocimiento de antígenos potencialmente patógenos y su eliminación mediante mecanismos efectoros que son; la inmunidad humoral y la inmunidad celular. Sin embargo estos pueden alterarse por una inadecuada respuesta a patógenos (inmunodeficiencia), por falta de reconocimiento a lo propio (autoinmunidad) o por una respuesta exagerada a un antígeno (hipersensibilidad) (SÁNCHEZ, 2004).

Una característica común de las enfermedades autoinmunes es el rompimiento de la tolerancia a los antígenos propios y una de las consecuencias de esta disfunción inmune es la producción de autoanticuerpos que reaccionan contra una gran variedad de proteínas propias, que son el blanco de la producción de anticuerpos(SÁNCHEZ, 2004).

La autoinmunidad está marcada por una actividad excesiva o anormal por parte de células efectoras inmunes. Esta actividad puede incluir la producción de autoanticuerpos

por los linfocitos B y la infiltración de los tejidos o la destrucción por los linfocitos T y los macrófagos(FUDENBERG, 1978).

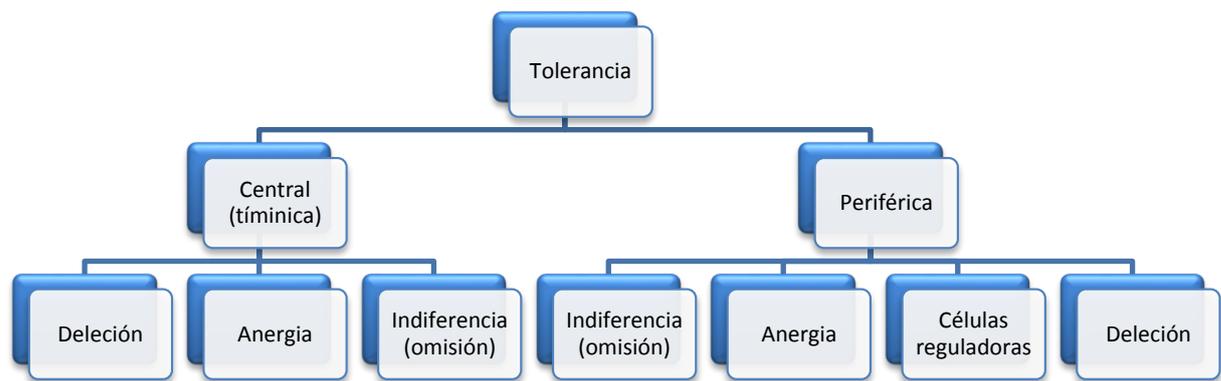
### **Tolerancia**

La tolerancia inmunológica se puede definir como la incapacidad controlada de un individuo para responder a los componentes propios a pesar de tener la capacidad para hacerlo.

En el timo es donde se alcanza la tolerancia central y las principales formas de inducción de esta es la deleción y la anergia de linfocitos T. Sin embargo las células anérgicas con un potencial de auto-reactividad siguen estando disponibles, y si fueran activadas podrían participar en las respuestas de autoinmunidad en un estadio posterior(OEHLING, 1995).

La indiferencia o la ignorancia describen un situación en la que un linfocito T no encuentra un péptido presentado por la molécula del MHC para el que su TCR pueda tener el ajuste correcto. La tolerancia central es para eliminar los linfocitos T con una alta afinidad por los péptidos propios representados en el timo(JORRO, 2003).

En la tolerancia periférica (tejidos y ganglios linfáticos), cuando los linfocitos T periféricos encuentran concentraciones altas del antígeno periférico, puede iniciarse un proceso llamado muerte celular inducida por la activación (AICD) y la deleción consiguiente (Figura 11)(JORRO, 2003).



**Figura 11. Mecanismos de tolerancia del linfocito T.**

Un mecanismo final de la tolerancia periférica supone que los antígenos no serían presentados en la periferia como mecanismos para obtener y mantener la tolerancia a través de la ignorancia o la omisión. Y esto puede ser llevado a cabo mediante:

- a) Limitación de la expresión de las moléculas del MHC, lo que limita la presentación del Ag.
- b) Limitar la expresión del auto-antígeno al compartimiento intracelular o a un tejido en particular, de modo que no esté disponible para la presentación.
- c) En caso de fallo de los mecanismos anteriores se encuentra disponible los linfocitos Treg disponibles espontáneamente para mantener controlada la auto-reactividad(PEAKMAN, 2001).

### **Pérdida de la tolerancia inmunológica**

#### Mecanismos de autoinmunidad

Cuando se rompen los mecanismos de tolerancia mediante diferentes procesos inmunológicos se desarrolla la reacción de autoinmunidad. El acontecimiento clave en el desarrollo de una enfermedad autoinmune es la activación del linfocito T CD4 efector que reconoce un epítipo propio(PEAKMAN, 2001).

La tolerancia frente a estructuras propias puede romperse por diferentes mecanismos(PEAKMAN, 2001):

a) Alteraciones en los mecanismos inmuno-reguladores

1.- Pérdida de tolerancia central. La tolerancia central es incompleta y en esta siempre se puede presentar la liberación de linfocitos T a la periferia, los cuales posean la capacidad de reconocer péptidos propios. Causa de una delección incompleta de linfocitos con capacidad auto-reactiva.

2.- Fracaso de la regulación periférica. En esta se da una reacción inversamente proporcional en la que un menor número de linfocitos Treg equivale a un mayor número de linfocitos Th auto-reactivos. Una de las poblaciones de Treg más importante (CD4+ CD25+), requiere la expresión de un factor de transcripción, gen foxp3, para sus acciones reguladoras. Este factor parece funcionar suprimiendo la activación de los genes necesarios para la función de los linfocitos T efectores.

3.- Coestimulación. Para que un linfocito T normal y auto-reactivo se active, requiere dos señales: el complejo péptido – MHC y la coestimulación de una APC. Si está disponible un auto antígeno para la presentación, debe estar disponible un APC activada para que, a su vez se active un linfocito T auto-reactivo. El mimetismo presenta la respuesta a dos puntos de control, la presentación de un auto antígeno y la coestimulación a través de la infección.

b) Presencia de similitudes antigénicas entre organismos patógenos y proteínas propias.

Presentación de un auto-antígeno (o de su molécula mimética). Para que se presente una enfermedad autoinmune debe de producirse una presentación de los

auto-antígenos en los linfocitos T CD4 por parte de las células presentadoras de antígeno (CPA) y esto puede ocurrir de dos maneras posibles:

1.- Es posible que una lesión tisular dé lugar a la liberación de auto-antígenos ocultos. Estos serán captados, procesados y presentados por las células dendríticas presentes en los tejidos, transportado al ganglio linfático local y presentados a los linfocitos T, esto es muy probable si la lesión inicial fue producida por una infección por un virus o una bacteria, que estimulará el sistema inmunitario innato y la activación de las células dendríticas.

2.- La segunda posibilidad es el mimetismo en el que un antígeno o epitopo del patógeno sea similar a un auto antígeno o epitopo. En el proceso de producir una respuesta inmunitaria adecuada frente al patógeno, se generan linfocitos T o B con la capacidad de reconocer constituyentes propios. Esto se denomina mimetismo, imitación o simulación molecular, más que identidad, por que las secuencias de aminoácidos de los antígenos o epitopo con reactividad cruzada no necesariamente han de ser idénticas, simplemente deben tener un aspecto parecido para un TCR o un anticuerpo.

- c) Aparición de nuevos determinantes antigénicos
- d) Expresión de antígenos ocultos
- e) Expresión aberrante de moléculas de clase II del sistema mayor de histocompatibilidad.
- f) Influencia de algunas citocinas.

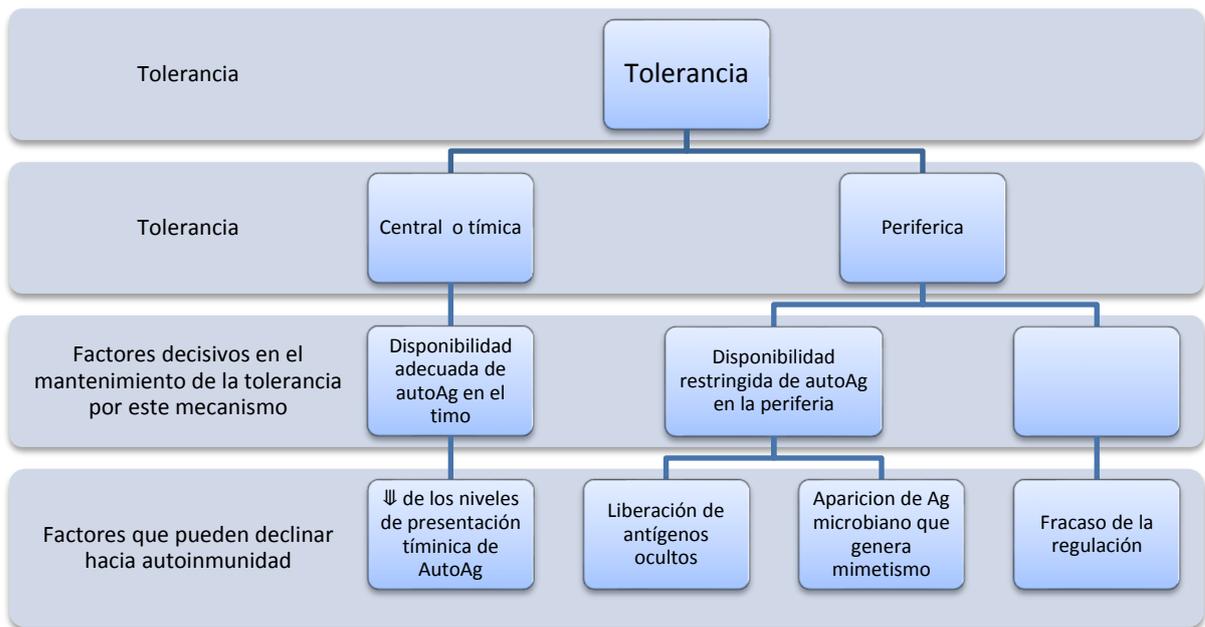


Figura 12. Mecanismos de pérdida de tolerancia de linfocito T.

## **Planteamiento del problema**

Nuestra población presenta un alto índice de personas alérgicas, las cuales pueden presentar dermatitis, rinitis alérgica o asma, dependiendo de diversos factores. Y en general, no se acepta la idea de que además de la existencia de factores ambientales también exista la presencia de factores endógenos capaces de generar este tipo de hipersensibilidad. Por lo que en ocasiones no se realiza un diagnóstico certero al no tomarse en cuenta todas las variables de la enfermedad, lo que se traduce en un tratamiento parcial que no lleva a una mejoría notoria, ni a corto plazo en los pacientes tratados. Con este estudio se pretende demostrar, a través de la prueba de suero autólogo, que las personas alérgicas son capaces de reconocer factores propios y reaccionar ante ellos de una manera desfavorable, para que de esta forma, se puedan tomar en cuenta y se pueda realizar un mejor diagnóstico y llevar a cabo un tratamiento acorde a la necesidad de cada paciente.

**Hipótesis:****Hipótesis 0**

Si los pacientes alérgicos presentan auto-reactividad a su propio suero entonces darán positivo a la prueba de suero autólogo.

**Hipótesis A**

Si los pacientes alérgicos no presentan auto-reactividad a su propio suero entonces darán negativo a la prueba de suero autólogo.

**Objetivos:****Objetivo General:**

Determinar si la prueba de suero autólogo (PSA); es positiva en pacientes alérgicos.

**Objetivos particulares**

Saber si hay correlación de la prueba con edad, sexo o enfermedad.

## **Materiales y métodos**

### **Tamaño de la muestra:**

Por ser un estudio pivote, no requiere de cálculo de tamaño de muestra. Por lo que se evaluarán los pacientes que acepten participar en un periodo de 3 meses.

### **Criterios de inclusión**

- Pacientes con diagnóstico clínico de alergia
- Pacientes alérgicos con pruebas cutáneas positivas
- Pacientes alérgicos mayores a 12 años de edad
- Pacientes alérgicos sin distinción de sexo.
- Aceptación del estudio a través de consentimiento informado.

### **Criterios de exclusión**

- Pacientes alérgicos sin pruebas cutáneas realizadas.
- Pacientes alérgicos menores a 12 años de edad.
- Pacientes alérgicos que se encuentren en tratamiento de antihistamínicos, corticosteroides y/o inmunosupresores de cuando menos 48 horas previas al estudio.
- Que no aceptaran participar en el estudio.

### **Definición de variables:**

#### **Variables independientes:**

Prueba cutánea de alergia.

#### **Variables dependientes:**

- Prueba de suero autólogo

Cualitativa

- Comezón

Semi - Cuantitativas

- Tamaño de eritema
- Tamaño de edema

## Metodología

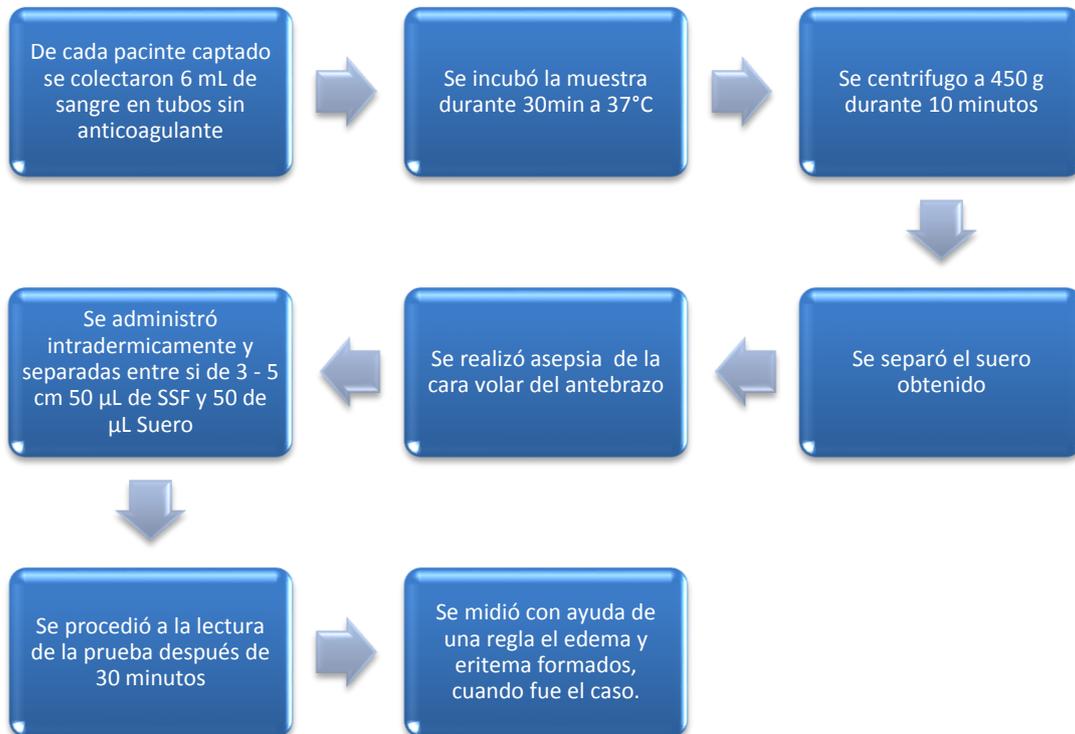
A aquellos pacientes que decidieron participar en la investigación se les dio la explicación del procedimiento a realizarse, así como la lectura de la carta de consentimiento informado, tras lo cual se procedió de la siguiente manera.

### Pruebas Cutáneas



Hecha la interpretación de resultados de las pruebas cutáneas, se decidió; según criterios establecidos; si el paciente era apto o no para la realización de la prueba de suero autólogo.

## Prueba de suero autólogo (PSA/ASST)



## Tecnología utilizada

Banco de datos con la información clínica de los pacientes que incluya el historial médico y las pruebas de laboratorio

Sistema de estadística: IBM SPSS Statistics 22, Minitab 16 y Excel

## Análisis estadístico

Los resultados obtenidos fueron analizados con pruebas de correlación paramétricas y no paramétricas las cuales fueron aplicadas a las poblaciones problema y testigo.

## Resultados

A continuación se presentan los resultados del grupo piloto (**Cuadro 13**), en donde se muestra el número de expediente, sexo, edad, resultado de la prueba cutánea y el resultado de la prueba de suero autólogo de cada paciente.

**Cuadro 13. Resultados del grupo piloto.**

En este se menciona el número de expediente, sexo, edad, resultado de la prueba cutánea (“+”= positivo; “-”= negativo) y resultado de la prueba de suero autólogo (“+”= positivo; “-”= negativo).

Expediente	Sexo	Edad	Pruebas Cutáneas	PSA
839365	F	23	+	+
861646	M	23	-	-
381066	M	27	+	-
898804	M	25	+	-
716529	M	55	-	-
845631	F	14	+	-
S/E	F	45	+	-
899641	M	23	+	-
735700	F	59	+	-
S/E	F	25	+	+
583261	F	30	+	+
626387	M	13	+	-
S/E	F	57	+	+
897371	F	41	+	+
830413	F	31	-	-
889271	M	28	-	-
910762	F	13	+	+
895032	F	42	-	-
902484	M	19	+	+
840423	M	16	-	-
576472	F	53	-	-
897794	F	36	+	-
880018	F	42	+	-
522708	F	45	-	-
870430	M	47	+	+
908068	F	23	-	-
862837	F	44	+	-
884042	F	18	+	-
912367	F	53	+	-
638208	F	39	-	-

<b>877392</b>	F	12	+	-
<b>900614</b>	F	29	+	-
<b>818014</b>	F	29	-	-
<b>905536</b>	F	43	+	-
<b>829612</b>	F	50	+	+
<b>904049</b>	M	12	-	-
<b>832764</b>	F	27	-	-
<b>917618</b>	F	24	+	-
<b>764706</b>	F	23	+	-
<b>779686</b>	F	19	-	-
<b>865457</b>	F	34	+	-
<b>869071</b>	F	34	+	-
<b>898426</b>	F	38	+	-
<b>898063</b>	M	12	-	-
<b>759233</b>	F	52	-	-
<b>916972</b>	F	54	+	-
<b>912274</b>	F	27	-	-
<b>542558</b>	M	65	+	-
<b>910217</b>	M	43	+	-
<b>892641</b>	F	12	+	-
<b>561707</b>	F	62	+	-
<b>913551</b>	M	23	+	-
<b>901523</b>	F	53	-	-
<b>900242</b>	F	34	+	+
<b>264778</b>	F	51	-	-

El análisis estadístico de esta población se realizó utilizando el programa IBM SPSS Statistics 22.0 (Statistics Products Solutions Services) y el programa Minitab 16.

Con respecto a la edad, y para esta población se trabajó con pacientes con una edad mínima de 12 años y máxima de 84 años. Encontrando una media de 35.14 años, una mediana de 34 años y una moda de 23 años.

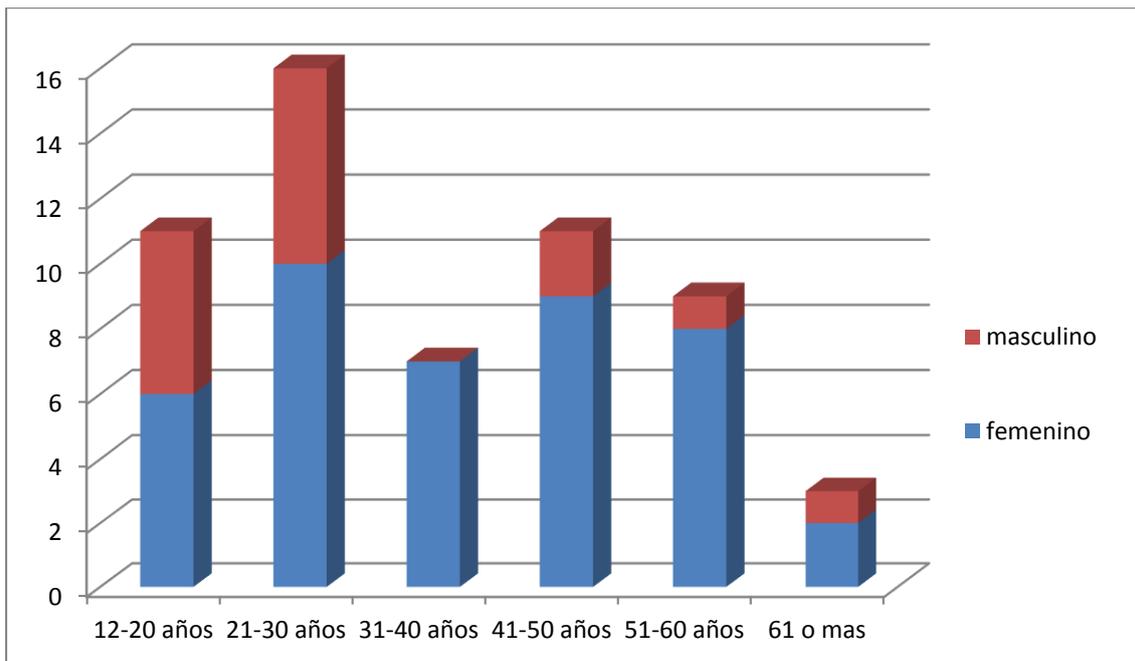


Figura 13. Distribución de edad contra frecuencia del género del paciente.

De un total de 57 pacientes estudiados se encontró que 42 de ellos eran del sexo femenino y 15 de ellos eran del sexo masculino, equivalente al 73.7% y 26.3% respectivamente (Figura 14).

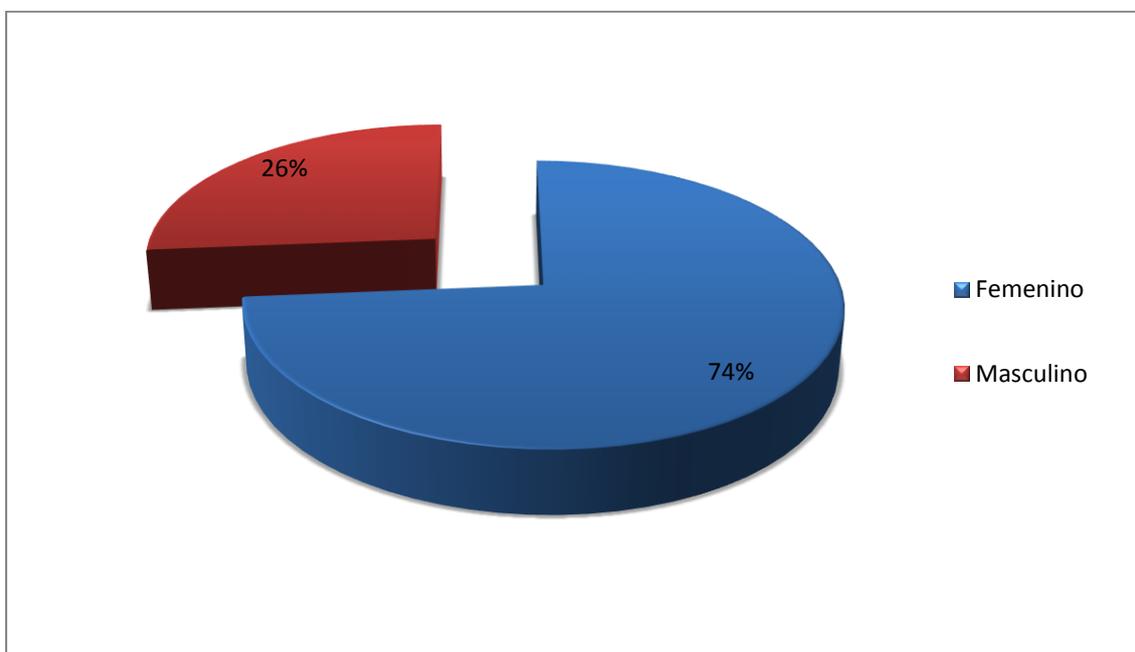
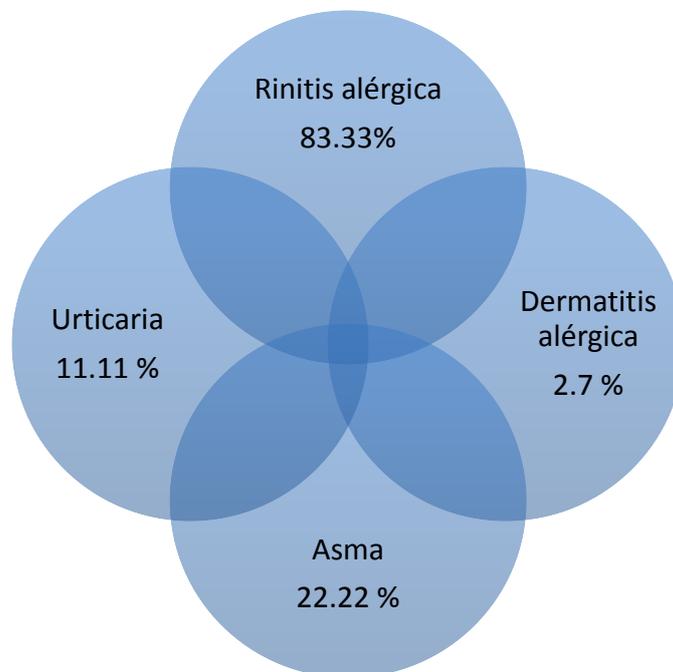


Figura 14. Porcentaje del género de la población femenina y masculina en la población estudiada.

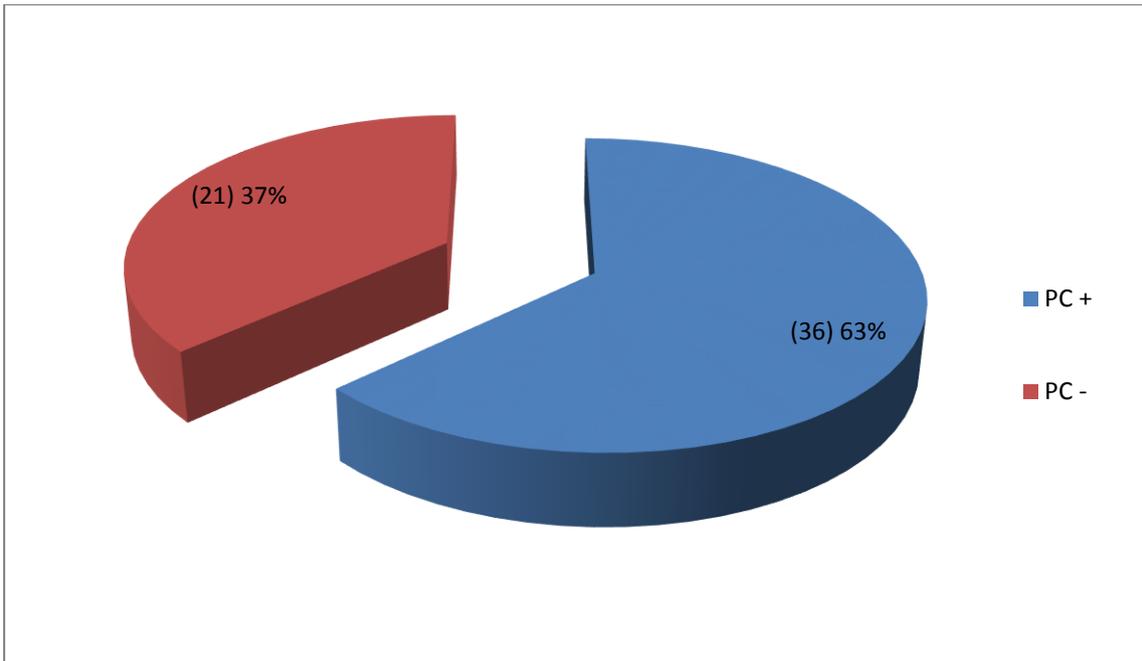
Se analizó la población total, con lo que se determinó que 52.36% de ellos presentaba rinitis alérgica, 1.8% presentaba dermatitis atópica, 14% asma, 7% urticaria y 12.28% combinaciones de estas.

De la población alérgica analizada, 83.33 % de los pacientes presentaban rinitis alérgica, 2.7 % dermatitis alérgica, 22.2 % asma, 11.11 % urticaria y 19.44% combinaciones de estas (Figura 15).



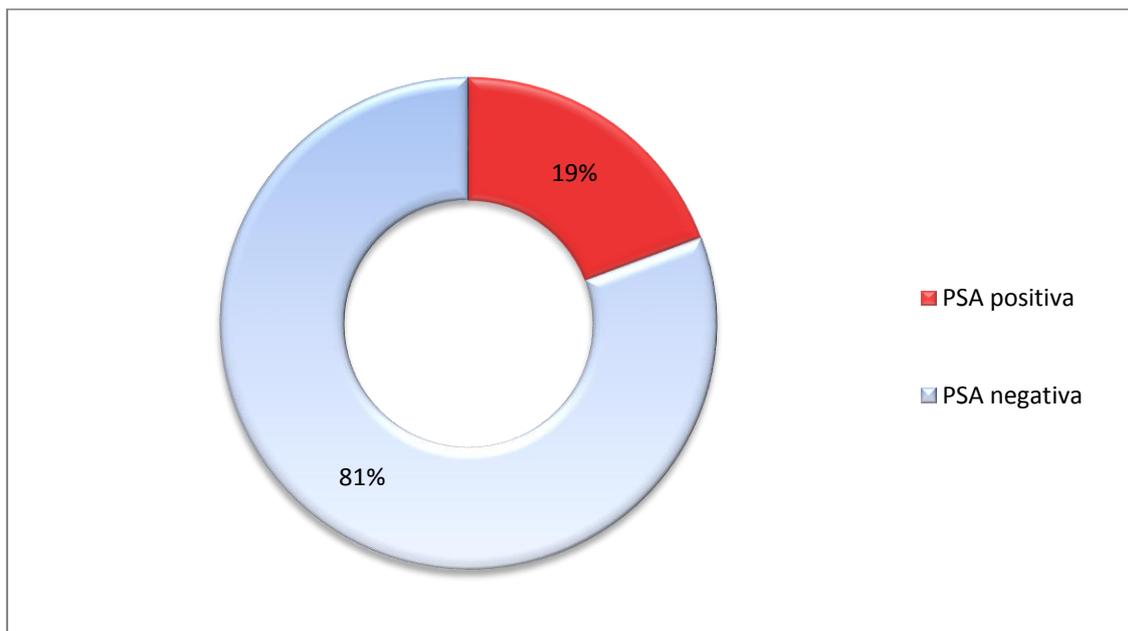
**Figura 15. Porcentaje de la presencia de reacciones alérgicas en los sujetos analizados.**

Para la evaluación de las pruebas cutáneas se clasificó a los pacientes con dos resultados posibles; “+” = positivo y “-” negativo. Las pruebas cutáneas fueron realizadas al total de la población, hallando que el 61.4% de esta presentó pruebas positivas (Figura 16).



**Figura 16. Porcentaje de positividad de las pruebas cutáneas**

La prueba de suero autólogo se realizó al total de la población, encontrando que el 19 % de ella presentaba una reacción positiva y el 81% una reacción negativa (Figura 17).



**Figura 17. Porcentaje de pruebas positivas y negativas en la población total.**

Las positividades en PC fueron 66% de pacientes positivos y las PSA fueron positivas en el 19%. (Figura 18).

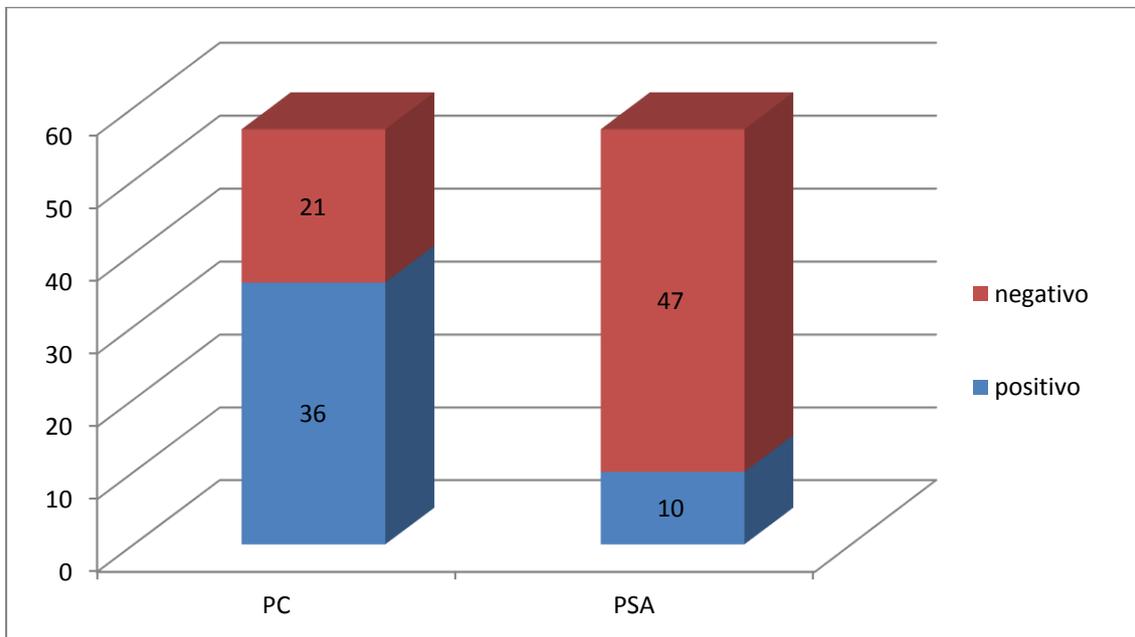


Figura 18. Comparación de la PSA y PC en toda la población.

Los alérgicos que fueron positivos a PSA representan el 27.7% y no hubo positivos a PSA sin que fueran positivos a PC.

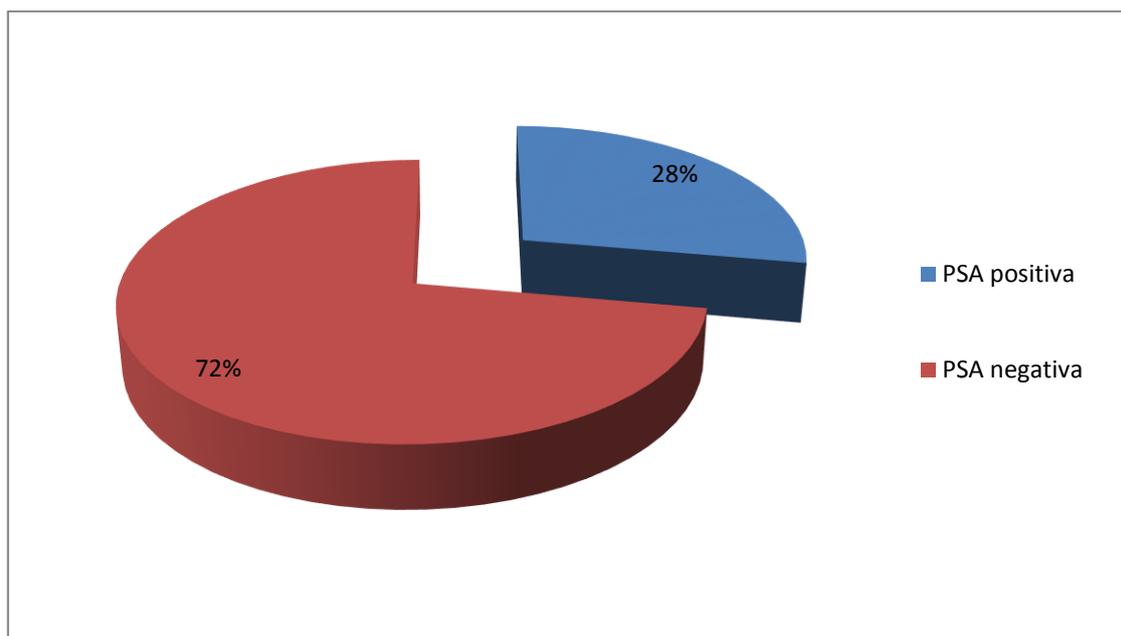


Figura 19. Porcentaje de pacientes alérgicos con PSA positivas y negativas.

De los de pacientes con pruebas cutáneas positivas, el 27.77% presentó pruebas de suero autólogo positivas, y el 72.22% pruebas negativas. Por otro lado, los pacientes con pruebas cutáneas negativas no tuvieron ningún caso de positividad en PSA.

Se considera que una prueba diagnóstica es buena cuando ofrece resultados positivos en enfermos y negativos en pacientes sanos, con el menor rango de error posible. Para tal efecto realizamos una tabla de 2x2 con los siguientes datos.

PSA	ALÉRGICOS	NO ALÉRGICOS	
POSITIVA	10 (A)	0 (B)	(A+B) 10
NEGATIVA	47(C)	19(D)	(C+D) 66
	57 (A+C)	19 (B+D)	

SENSIBILIDAD DE LA PRUEBA:  $A/(A+C)$  17%

ESPECIFICIDAD DE LA PRUEBA:  $D/(B+D)$  **100%**

VALOR PREDICTIVO POSITIVO:  $A/(A+B)$  **100%**

VALOR PREDICTIVO NEGATIVO:  $D/(C+D)$  28%

Es una técnica poco sensible pero cuando es positiva es muy probable que guarde relación con la enfermedad alérgica.

Para saber qué enfermedad es la más relacionada se realizaron pruebas de correlación:

La correlación entre pruebas cutáneas y la prueba de suero autólogo fue determinada usando las pruebas no paramétricas de Kendall y Spearman. No encontrando una correlación entre ambas. (Cuadro 14).

**Cuadro 14. Correlación entre PC y PSA.**

Usando las pruebas no paramétricas de Kendall y Spearman.

Correlations			pc	PSA
Kendall's tau_b	pc	Correlation Coefficient	.	.
		Sig. (1-tailed)	.	.
		N	36	36
	PSA	Correlation Coefficient	.	1.000
		Sig. (1-tailed)	.	.
		N	36	36
Spearman's rho	pc	Correlation Coefficient	.	.
		Sig. (1-tailed)	.	.
		N	36	36
	PSA	Correlation Coefficient	.	1.000
		Sig. (1-tailed)	.	.
		N	36	36

Sin embargo, cuando se procedió a realizar el análisis por padecimiento, se encontró que existe relación entre estas pruebas al correlacionar la PSA en pacientes con asma, presentando una significancia de 0.05 por la prueba de Kendall y 0.01 al usar la prueba de Spearman (Cuadro 15).

**Cuadro 15. Pruebas de correlación.**

Valores de las correlaciones emanadas de la prueba de Kendall y Spearman entre padecimientos y la PSA.

Correlations							
			PSA	da	ra	a	u
Kendall's tau_b	PSA	Correlation Coefficient	1.000	-.105	-.014	.388*	.120
		Sig. (1-tailed)	.	.268	.467	.011	.238
		N	36	36	36	36	36
	da	Correlation Coefficient	-.105	1.000	-.212	.378*	-.041
		Sig. (1-tailed)	.268	.	.105	.013	.404
		N	36	36	36	36	36
	ra	Correlation Coefficient	-.014	-.212	1.000	.051	-.055
		Sig. (1-tailed)	.467	.105	.	.382	.372
		N	36	36	36	36	36
	a	Correlation Coefficient	.388*	.378*	.051	1.000	-.108
		Sig. (1-tailed)	.011	.013	.382	.	.261
		N	36	36	36	36	36
	u	Correlation Coefficient	.120	-.041	-.055	-.108	1.000
		Sig. (1-tailed)	.238	.404	.372	.261	.
		N	36	36	36	36	36
Spearman's rho	PSA	Correlation Coefficient	1.000	-.105	-.014	.388**	.120
		Sig. (1-tailed)	.	.271	.467	.010	.242
		N	36	36	36	36	36
	da	Correlation Coefficient	-.105	1.000	-.212	.378*	-.041
		Sig. (1-tailed)	.271	.	.107	.012	.406
		N	36	36	36	36	36
	ra	Correlation Coefficient	-.014	-.212	1.000	.051	-.055
		Sig. (1-tailed)	.467	.107	.	.384	.374
		N	36	36	36	36	36
	a	Correlation Coefficient	.388**	.378*	.051	1.000	-.108
		Sig. (1-tailed)	.010	.012	.384	.	.264
		N	36	36	36	36	36
	u	Correlation Coefficient	.120	-.041	-.055	-.108	1.000
		Sig. (1-tailed)	.242	.406	.374	.264	.
		N	36	36	36	36	36

\*. Correlation is significant at the 0.05 level (1-tailed).

\*\*. Correlation is significant at the 0.01 level (1-tailed).

Así mismo, se obtuvo la correlación por la prueba de Pearson y con esta prueba al igual que con a prueba de Spearman se encuentro una correlación significativa entre el resultado de la prueba y la presencia de asma con una  $p = 0.01$ .

**Cuadro 16. Correlación entre padecimientos usando la prueba de Pearson.**

Correlations						
		PSA	da	ra	a	u
PSA	Pearson Correlation	1	-.105	-.014	.388**	.120
	Sig. (1-tailed)		.271	.467	.010	.242
	N	36	36	36	36	36
da	Pearson Correlation	-.105	1	-.212	.378*	-.041
	Sig. (1-tailed)	.271		.107	.012	.406
	N	36	36	36	36	36
ra	Pearson Correlation	-.014	-.212	1	.051	-.055
	Sig. (1-tailed)	.467	.107		.384	.374
	N	36	36	36	36	36
a	Pearson Correlation	.388**	.378*	.051	1	-.108
	Sig. (1-tailed)	.010	.012	.384		.264
	N	36	36	36	36	36
u	Pearson Correlation	.120	-.041	-.055	-.108	1
	Sig. (1-tailed)	.242	.406	.374	.264	
	N	36	36	36	36	36

\*\* . Correlation is significant at the 0.01 level (1-tailed).

\* . Correlation is significant at the 0.05 level (1-tailed).

## Discusión

La hipersensibilidad se refiere a una serie de reacciones en las que se produce una respuesta inmunitaria adaptativa exagerada, en donde las células del sistema inmunitario pueden ser dañinas y potencialmente mortales, al generar reacciones inflamatorias y lesiones tisulares(JORRO, 2003).

En este trabajo se evaluaron pacientes con edades que iban desde los 12 hasta los 65 años con una mayor frecuencia en pacientes que oscilaban entre los 21 y 30 años de edad, y una muy baja frecuencia en pacientes con 61 años o más.

La distribución en relación al sexo fue predominante para el sexo femenino, y esto es un caso peculiar, ya que en diversos estudios relacionados con alergia, no se ha considerado al sexo como un factor pre-disponente a enfermedades alérgicas.(OEHLING, 1995). En este caso, 74% de la población era del género femenino y 26% del género masculino. Lo que puede obedecer a que se trata de un hospital que labora en horarios en los que la mayor parte de los varones se encuentran trabajando y las mujeres y los niños son la población que más acude a este tipo de instituciones.

La hipersensibilidad tipo I o alergia, es una serie de afecciones que han aumentado notoriamente en países desarrollados en donde la contaminación juega un papel predominante en iniciar los fenómenos inflamatorios de vías respiratorias.

En nuestra población se encontró una alta incidencia de rinitis alérgica (52.36%), debido a que es un servicio de alta especialidad encontrando porcentajes altos de rinitis alérgica como una condición esperada. La enfermedad alérgica se diagnosticó

conociendo la anamnesis y la reactividad a diferentes alérgenos a través de un estudio *in vivo* denominado prueba cutánea por “prick”, la cual nos permitió diferenciar a los pacientes alérgicos de los no alérgicos.

Las enfermedades auto-inmunitarias son consecuencia de respuestas inmunitarias frente a auto-antígenos. Existe una posibilidad de que los pacientes respondan contra las células cebadas o algún componente de la membrana de la misma célula. La PSA es una forma de determinar si los mastocitos y basófilos humanos pueden ser el blanco de esta autoinmunidad. Debido a que componentes del suero son capaces de degranular a esta célula

Las células cebadas son los mastocitos y los basófilos. Podemos inducir degranulación de mastocitos en tejidos de pacientes cuyos receptores FcεR1 estén cubiertos de IgE y ésta puentearla a través de un antígeno específico, tal y como ocurre en la prueba cutánea, sin embargo pensar que sustancias propias del suero rompan a estas células podría hacernos pensar en varias posibilidades como:

- Anticuerpos IgG o IgM contra el receptor de alta afinidad de la IgE (FcεR1)
- Anticuerpos IgG o IgM contra la IgE
- Anafilotoxinas como C5a que rompe a las células cebadas.

Considerando que el paciente alérgico tiene mayores cifras de IgE y que estas aumentan la expresión de receptores para la misma las dos primeras opciones parecen ser las más viables, ya que el complemento no se activa más en enfermedades alérgicas que en sanos.

En los resultados (tablas 14, 15 y 16) se enfrentaron distintas variables para conocer si existía una correlación estadística significativa entre estas (PSA, edad, sexo y

enfermedad), pero en la mayoría se encontró que no existía tal relación, o en caso de haberla, no presentaba un nivel de confianza tal que pudiera mostrarse como un resultado reproducible, o confiable, por lo que fueron descartadas.

De las enfermedades alérgicas analizadas, (rinitis y asma) fue asma la que presentó una mayor correlación, posiblemente por cursar con mayores niveles de IgE comparada con la rinitis alérgica. La dermatitis atópica es la patología que mayores niveles de IgE presentan, sin embargo solo hubo un paciente con esta enfermedad y la misma estaba controlada ya que fue posible realizar prueba cutánea. Este bajo número de pacientes pudo haber influido en los resultados obtenidos y se podría estar subestimando su relevancia en este estudio. A pesar de esto, no es de consideración la participación de esta patología, que por otro lado tiene múltiples etiologías incluso de origen no alérgico como la dermatitis eccematosa infecciosa (enfermedad causada por bacterias y hongos), o la dermatitis causada cuando la piel es traumatizada en forma repetida por el rascado o después de la exposición a sustancias químicas irritantes.

La hipótesis nula fue rechazada ya que no se demostró la auto-reactividad en la población alérgica al no conseguir que respondiera de manera significativa a la prueba de suero autólogo bajo las condiciones de este trabajo.

Por otro lado los objetivos fueron cumplidos al haber podido determinar si los pacientes eran auto-reactivos o no a su propio suero, y al encontrar la correlación estadística entre la PSA, la edad, el sexo y la enfermedad.

## Conclusiones

1. La prueba de suero autólogo resulta no ser muy precisa en el diagnóstico de auto-reactividad, pero si es una prueba muy útil para descartar dicha alteración.
2. La prueba de suero autólogo en una población comprobada de alérgicos por prueba cutánea, resultó positiva en una parte de dicha población, sin embargo no se presentó una correlación significativa entre ambas pruebas.
3. Al ser estudiados los subgrupos de la población alérgica ya mencionada, se encontró que no hay significancia estadística entre esta prueba (PSA) y la presencia de rinitis o dermatitis, con lo que se descarta la practicidad del diagnóstico de auto-reactividad para estos padecimientos por esta prueba.
4. Se observó además, la existencia de una correlación muy alta entre la prueba de suero autólogo y la presencia de asma. Por lo tanto, la prueba de suero autólogo no sólo es positiva en los pacientes con Urticaria crónica.
5. Con los resultados mostrados, se puede inferir, que la cronicidad del asma podría ser causa de la auto-reactividad desarrollada durante la marcha alérgica.

## Bibliografía

- BALLESTEROS N., Solana, R.** Regulación de Hipersensibilidad [Publicación periódica]. - [s.l.] : Inmunol. Today, 1990. - 576 581 : Vol. 12.
- BONGUNIEWICS M. Sabroe R., et Al** Commentary on Chronic Idiopathic Urticaria : A Clinical Study of Demographics, Aggravating Factors, Laboratory Findings, Serum Autoreactivity and Treatment Response. [Publicación periódica]. - 2011. - 3 : Vol. 110.
- CAPRONI M Giomi B., Volpi W., et Al.**Chronic idiopathic urticaria: infiltrating cells and related cytokines in autologous serum-induced wheals, Clinical Immunology [Publicación periódica]. - 2004. - 284-292.
- CONTROL DE ALERGENOS** CONTROL DE ALERGENOS [En línea] // Madrid Salud. - Laboratorio de Salud pública, Sección de Enzimounoensayo y Electroforesis, 2013. - Febrero de 2013. - [www.madridsalud.es/img/alergenos.pdf](http://www.madridsalud.es/img/alergenos.pdf).
- ESPINOSA R.** Inmunología México [Informe]. - México : Panamericana, 2006.
- FAGIOLO U. Kricek F., et Al** Effects of complement inactivation and IgG depletion on skin reactivity to autologous serum in chronic idiopathic urticaria. Journal of Allergy Clinical Immunology. [Publicación periódica]. - 2000. - 567-72.
- FAQ** Alergenos [En línea] // Centro de Alergia, Asma e Inmunología (C.A.A.I.). - FAQ de Alergia, 5 de 9 de 2007. - Febrero de 2013. - [www.jorge-bacigaluppi.com.ar/alergenos.htm](http://www.jorge-bacigaluppi.com.ar/alergenos.htm).
- FERNÁNDEZ M., Benitez** Métodos diagnósticos en alergia.Técnicas in vivo e in vitro [En línea] // Protocolos diagnósticos y terapéuticos en pediatría. - N.E., 2013. - Febrero de 2013.
- FIREMAN** Atlas de alergia e inmunología clínica [Libro]. - España : Elsevier, 2006. - 9788481749434.
- FRETH GEORGE** Alergenos inhalables [En línea] // La Casa del Alérgico. - 2013. - 4 de Marzo de 2013. - [http://www.lacasadelalergico.com/frontend/lacasadelalergico/noticia.php?id\\_noticia=181&id\\_seccion=22](http://www.lacasadelalergico.com/frontend/lacasadelalergico/noticia.php?id_noticia=181&id_seccion=22).
- FUDENBERG H.** Manual de Inmunología Moderna [Libro]. - México, DF : El Manual Moderno, 1978. - 224-234.
- GALASSI N., Rey G., Bracco M., et Al,** Urticaria crónica. Evolución clínica, prueba de suero autólogo, recuento y activación de basófilos [Publicación periódica]. - Buenos Aires : [s.n.], 2003. - 15-20 : Vol. 63.
- GARCIA J.** Servicio de alergología [Informe]. - España : Murcia, 2009.

**GIMENEZ A., Ferrer M., et Al.** Urticaria crónica: estudio etiológico prospectivo e importancia del síndrome autoinmune. Estudios clínicos y de laboratorio [Publicación periódica]. - 2004. - 560-6 : Vol. 95(9).

**HERNANDEZ J.** Servicio de alergología [En línea]. - Mayo de 2006. - Febrero de 2013. - [www.alergomurcia.com](http://www.alergomurcia.com).

**HIDE M Clive E., et Al.** Auto anticuerpos contra receptor de alta afinidad de IgE como causa de liberación de Histamina [Publicación periódica]. - 1993. - 22 : Vol. 328.

**HINOJOSA N., Méndez N. y Rivero L.** Urticaria crónica autoinmune. Alergia, Asma e Inmunología Pediátricas [Publicación periódica]. - 2011. - 2 : Vol. 20.

**JAUREGUI E.** Guía de manejo. Prueba de Suero Autólogo en Urticaria. Riesgo de Fractura Versión: 3 [Informe]. - 2011.

**JOHNSON JOHNSON and** La Alergia [En línea]. - Johnson and Johnson, 19 de Marzo de 2013. - Marzo de 2013. - [www.laalergia.com/la-alergia](http://www.laalergia.com/la-alergia).

**JORRO BRASE J.y** Manual de Alergia Clínica [Libro]. - Barcelona, España : Masson, 2003.

**JOURNAL ALLERGY CLINICAL IMMUNOLOGY** Frequency and clinical implications of skin auto reactivity to serum versus plasma [Publicación periódica]. - [s.l.] : Journal Allergy Clinical Immunology, 2009. - 3 : Vol. 123.

**KATHLEEN C. Marsh, D., et Al.** The genetics and complexity of allergy and asthma [Publicación periódica]. - [s.l.] : The Immunology Today, 1998. - 7 : Vol. 19.

Kioskea salud [En línea]. - CCM Benchmarck. - Marzo de 2013. - <http://salud.kioskea.net/contents/allergies>.

**KONSTANTINUOU N. Asero R. et Al.** Task force consensus report: the autologous serum skin test in urticaria. 1256- 1268 [Publicación periódica]. - 2009. - 1256-1268 : Vol. 64.

**LA CASA DEL ALÉRGICO LA CASA DEL ALÉRGICO** [En línea]. - Red española de Aerobiología, 21 de 12 de 2003. - Febrero de 2013. - [http://www.lacasadelaalergico.com/frontend/lacasadelaalergico/noticia.php?id\\_noticia=179&id\\_seccion=2](http://www.lacasadelaalergico.com/frontend/lacasadelaalergico/noticia.php?id_noticia=179&id_seccion=2).

**LUGO D., Floribel N., et Al** Reacciones de hipersensibilidad [Sección del libro] // Inmunología. - [s.l.] : Medica Panamericana, 2001.

**MARINO, G.** Elaboración de extractos alergenicos [En línea]. - Alergo-Pharma. - Febrero de 2013. - [www.aaiba.org.ar/links/Elaboracion\\_Marino.pdf](http://www.aaiba.org.ar/links/Elaboracion_Marino.pdf).

**MINGUELA P., D. et, Al** Tipos de reacción de hipersensibilidad [Informe]. - España : [s.n.], 2007.

**MURILLO C., Santos, R. et Al.** Potencia relativa de extractos alérgicos de ácaros en pacientes con asma y rinitis alérgicas. [Publicación periódica]. - México : Rev Alergia Méx, 2011. - 4 : Vol. 58.

- OEHLING A.** Alergología e inmunología clínica [Libro]. - España : Interamericana Mcgraw- Hill, 1995.
- PAWANKAR R. Walter G., et Al.** Libro blanco sobre alergia de la WAO [Sección del libro]. - [s.l.] : Asthma and clinical immunology societies, 2009.
- PEAKMAN Mark y Vergoni, D.** Inmunología básica y clínica, Segunda edición [Libro]. - España : Elsevier Churchill Livingstone, 2011.
- PEAKMAN Mark y Vergoni, D.** Inmunología básica y clínica, Segunda edición [Libro]. - España : Elsevier Churchill Livingstone, 2001.
- PEÑA J., Solana R.** Hipersensibilidad [En línea] // Inmunologiaonline. - PHADIA, 2013. - 16 de Febrero de 2013. - <http://www.uco.es/grupos/inmunologia-molecular/>.
- RODERO M., González, M. et Al.** Estandarización biológica del extracto alergénico de Anisakis simplex [Publicación periódica]. - Madrid : Alergol Inmunol Clin, 2000. - 299-306 : Vol. 15.
- RODRIGUEZ C. y D. Miguel** Tema 12: Reacciones de Hipersensibilidad [En línea] // EUSALUD. - 2006. - 20 de Febrero de 2013. - [http://eusalud.uninet.edu/apuntes/tema\\_12.pdf](http://eusalud.uninet.edu/apuntes/tema_12.pdf).
- ROJAS E. Oscar** Inmunología [Libro]. - México : Editorial Médica Panamericana, Pag. 575-590, 2006. - 9687988754.
- ROMERO J. Quirino P. Atilio R.** Reacciones de hipersensibilidad [Publicación periódica]. - [s.l.] : Revista de posgrado de la vía de cátedra de medicina , 2007. - 167.
- ROMERO J., Pereira, Q., Atilio Zini y Canteros, G.** Reacciones de Hipersensibilidad [Publicación periódica] // Revista de posgrado de la vía Cátedra de Medicina. - 2007. - pág. 167.
- SABINE A. Eenst K. y Moser J.** Serum IgE autoantibodies target Keratinocytes in patients with Atopic Dermatitis. [Publicación periódica]. - [s.l.] : Journal of Investigative Dermatology., 2008.
- SABINE A. Ernst, K., y Moser, J.** Serum IgE Autoantibodies target keratinocytes in patients with Atopic Dermatitis. [Publicación periódica]. - 2008 : Journal of Investigative Dermatology..
- SÁNCHEZ Rodríguez Sergio H.1, Gerardo E. Barajas-Vásquez1, Elena D. Ramírez-Alvarado1, Alejandra** El fenómeno de autoinmunidad: enfermedades y antígenos relacionados. [Publicación periódica]. - Zacatecas, México. : Rev Biomed, 2004. - 49-55 : Vol. 15.
- SENG T., Bieber, T. and Williams, H.** (May 2012) Does "autoreactivity" play a role in atopic dermatitis? [Publicación periódica]. - [s.l.] : The journal of Allergy and Clinical Immunology. - Issue : Vol. 219. - 1209-1215.
- SOLER Escoda, JM. Eiró Alonso, R** Inmunoterapia en patología pediátrica [Publicación periódica]. - San Luis : Elsevier, 2009. - 9 (8): 575-590, 14 ref : Vol. XIII(9). - 1135-4542.
- VELASQUEZ T., et Al** Modulo 8: Hipersensibilidad [Sección del libro] // Inmunología. - España : Editorial Medica Panamericana, 1992.

**VILCHIS García Valeria** Reactividad cruzada entre anticuerpos IgE e IgG1, de pacientes alérgicos al acaro de polvo doméstico (*Dermatophagoides pteronyssinus* y/o *farinae*) y proteínas de escamas humanas o alérgenos de perro y/o gato. [Publicación periódica] // Tesis UNAM. - 2012. - pág. 89.

**WALLACE D.V., Dykewicz M., Bernstein D., et Al.** The diagnostics and management of rhinitis: an updated practice parameter. [Publicación periódica]. - 2008. - 122 : Vol. 2.

**WASSERMAN Goldman L, et Al.** Approach to the patient with allergic or immunologic disease [Publicación periódica]. - Philadelphia : Elsevier, 2011. - 257 : Vol. 24.

**ZUBURIA E. et Al.** Asma Bronquial. [Informe]. - México, DF. : Editorial Médica Panamericana. , 2004.

## Anexos

### Anexo 1. Carta de consentimiento informado

#### HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO

#### DIVISIÓN DE INVESTIGACIÓN

#### Consentimiento Informado para Participantes de Investigación

#### “Búsqueda de la auto-reactividad en pacientes alérgicos ante la prueba de suero autólogo”

El propósito de esta ficha de consentimiento es proveer a los participantes en esta investigación con una clara explicación de la naturaleza de la misma, así como de su rol en ella como participantes.

La presente investigación es conducida por la Dra. María Isabel Rojo Gutiérrez del Hospital Juárez de México. La presente investigación tiene como objetivo el determinar la presencia de auto-reactividad en pacientes alérgicos, la cual será determinada mediante la realización de la prueba de suero autólogo: Esta implica extraer sangre venosa, obtener suero y aplicarlo intradérmicamente en la cara interior del antebrazo del sujeto en examen, se aplica la misma cantidad de un control negativo (albumina y SSF) en una zona diferente del mismo antebrazo. Una vez realizado lo anterior se deja transcurrir 30 minutos tras lo cual se procederá a medir el tamaño del edema y del eritema formado en la prueba y en el testigo, la prueba se considera positiva si el diámetro de la pápula formada por el suero es del doble del tamaño del testigo negativo.

La participación de este estudio es estrictamente voluntaria. La información que se obtenga será confidencial y no se usará para ningún otro propósito fuera de la investigación. Quedarán registrados en el expediente clínico del Hospital por lo que solo podrán ser revisados por el personal médico.

Entiendo que el estudio no tiene costo adicional para mí y que la atención medica que se me proporciona no se verá afectada por mi participación en el estudio. Los investigadores me han ofrecido aclarar cualquier duda o contestar cualquier pregunta que al momento de firmar la presente no hubiese expresado, o que surja durante el desarrollo de la investigación.

Se me ha garantizado que puedo retirar mi consentimiento en cualquier momento, sin que ello signifique que la atención médica que se me proporcione se vea afectada por este hecho.

Yo \_\_\_\_\_ el día de hoy \_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 20\_\_\_, estoy de acuerdo en participar en este estudio, por lo que firmo la presente junto al investigador que me informó. En base a la Ley Federal de Transparencia y Acceso a la Información Pública Gubernamental en sus artículos 1°, 2°, 4°, 5°, 6°, 10, 18, 19, 20, 21 y 22 fracción V, autorizo a las partes contratantes a utilizar la información obtenida de mi participación en el estudio para su inclusión en los informes científicos correspondientes así como para presentarla en reuniones científicas o publicarla.

Nombre \_\_\_\_\_ Firma \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Testigo (Nombre y firma)

\_\_\_\_\_  
Testigo (Nombre y firma)