

**Sociedad Ecuatoriana de
Alergología, Inmunología
y Ciencias Afines**

SEAICA

Volumen 1, Número 1
Enero 1996

PROGRESOS
en Alergología e Inmunología
del Ecuador

1. Instrucciones a los colaboradores

3. Presentación

TRABAJOS ORIGINALES:

4. Función respiratoria en adolescentes y asmáticos

9. Enfermedad alérgica y alimentación infantil

18. Atopía en estudiantes quiteños

24. Test cutáneos de sensibilidad inmediata

LOS GRANDES TEMAS INMUNOALÉRGICOS:

26. Simposio Glaxo:
Asma y Embarazo

TEMAS DE REVISION:

32. Diagnóstico inmunológico de las enfermedades parasitarias

44. Anticuerpos antinucleares

48. DE LA SOCIEDAD

PROGRESOS

EN ALERGOLOGIA E INMUNOLOGIA
DEL ECUADOR

Progresos en Alergología e Inmunología del Ecuador	Instrucciones a los colaboradores
Presentación	pag. No. 1
	pag. No. 3

TRABAJOS ORIGINALES

La Función Respiratoria en Adolescentes y Asmáticos	Naranjo P., Zurita M., Rueda M.
	pag. No. 4
Enfermedad Alérgica y Alimentación Infantil en el Ecuador	Barba S., Recalde M.
	pag. No. 9
Atopía en Estudiantes Quiteños	Valdiviezo R., Correa-León E., Romero MC.
	Estupiñán M.
	pag. No. 18
Test cutáneos de sensibilidad inmediata	Proaño H.
	pag. No. 24

Los Grandes Temas Inmunoalérgicos Simposio "GLAXO": Asma y Embarazo:	Naranjo P., Pazmiño F, Guerrero E.
	pag. No. 26

TEMAS DE REVISION

EL Diagnóstico Inmunológico de las enfermedades parasitarias	León R.
	pag. No. 32
Anticuerpos Antinucleares	Pazmiño F.
	pag. No. 44

DE LA SOCIEDAD	pag. No. 48
----------------	-------------

PROGRESOS EN ALERGOLOGIA E INMUNOLOGIA DEL ECUADOR

Publicación Oficial de la Sociedad Ecuatoriana de Alergología Inmunología y Ciencias Afines

INSTRUCCIONES PARA LOS AUTORES:

Aceptamos para revisión todos los manuscritos con la condición de que hayan sido enviados en forma exclusiva para PROGRESOS EN ALERGOLOGIA E INMUNOLOGIA DEL ECUADOR y que no hayan sido publicadas anteriormente, excepto en forma de resumen.

Los autores deberán preparar los manuscritos de acuerdo a lo estipulado en el "Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals" (N. Engl. J. Med.; 324: 424 - 428, 1991). Todo el manuscrito, incluso las tablas, leyendas de las figuras y las referencias deberán ser escritas a doble espacio en papel bond blanco, 216x279mm.

Los artículos no deberán exceder de 3.000 palabras y deberán acompañarse de un resumen de no más de 250 palabras.

Debe remitirse un original y dos copias. En las copias deberá omitirse los nombres de los autores y sus instituciones con el objeto de garantizar la calidad del artículo.

En la página inicial del original junto con el título del trabajo deberá anotarse el nombre de los autores: primero y segundo apellidos, primero y segundo nombres, y su mayor grado Académico. No deberán constar designaciones o títulos de sociedades u organizaciones. Al pie de la página se harán contar las Instituciones y la Dirección de los autores al tiempo de la realización del estudio. Se indicará si es que tiene alguna financiación, así como el nombre de la dirección del autor responsable de la correspondencia.

Los artículos deberán tener: resumen, introducción, métodos, resultados, discusión, reconocimientos, referencias, tablas y leyendas para las figuras. Con cada una de las partes se iniciará una nueva página. La numeración de las páginas se iniciará con la página del título.

Los resúmenes:

Deberán tener un máximo de 250 palabras con las siguientes partes:

Antecedentes: Indicar resumidamente en una o dos oraciones la situación principal o el problema que llevó al estudio.

Objetivo: Establecer en pocas palabras el propósito de estudio.

Métodos: Describir el plan (randomizado, doble ciego, etc), la población del estudio (comunidad general, de práctica privada, etc), las intervenciones y las principales medidas que se tomaron.

Resultados: Resumir los resultados con intervalos de confianza y significación estadística.

Conclusiones: Indicar las más importantes conclusiones.

Los artículos de revisión:

Para los artículos de revisión se deberá presentar un resumen de no más de 250 palabras que contengan:

Objetivo: Establecer el objetivo primario de la revisión, enfatizando si es que se orienta hacia la causa, el diagnóstico, terapia, pronóstico o prevención. Se puede incluir algo relevante acerca de la población o el material con el que se ha trabajado.

Fuentes de información: Sumarizar las fuentes de información, las facilidades y las dificultades para obtenerlas, el idioma, la presencia de información especial procedente.

Selección de los estudios: Describir los criterios utilizados para seleccionar los estudios de la revisión en relación a aquellos que se juzgan como irrelevantes.

Resultados: Describir los resultados en forma resumida.

Conclusiones: Establecer en forma clara y resumida las conclusiones principales y su aplicación clínica.

Guía acerca del estilo: Se recomienda seguir las indicaciones del Manual de Estilo, publicada por el Council of Biology Editors. Versión español traducido por Marta Pulido, Salvat Editores, 1987, o la versión inglesa del Williams & Wilkins, 1989. Se debe evitar el uso de siglas y abreviaciones, excepto para pruebas o procedimientos muy conocidos (por ejemplo VDRL); utilizar las medidas del sistema métrico decimal. Para la utilización de otras unidades de medida hay que referirse a las tablas de conversión de la Asociación Médica Americana, o del Manual de Estilo. Las abreviaciones utilizadas en cuadros, figuras o tablas debe tener su explicación en las respectivas leyendas.

Se utilizarán los nombres genéricos de las drogas, excepto cuando un preparado específico haya sido utilizado en la experiencia o para reportar una reacción adversa considerada como rara y especial para ese producto en particular. Las referencias: Se numerarán las referencias en el orden en el cual son citadas en el manuscrito. Se seguirá el estilo de la Librería Nacional de Medicina de los Estados Unidos de Norteamérica. Los títulos de las revistas serán abreviados de acuerdo a la manera como aparecen en el Index Medicus - Listar todos los autores cuando sean tres o menos; cuando sean más de tres; citar los dos primeros y añadir "et al".

Artículo de revistas:

De Naranjo E., Naranjo P. Antihistaminicos y Embarazo. II: Toxicidad selectiva en el feto. Revista Ecuatoriana de Medicina. III: 199, 1965.

Capítulos del libro:

Bienestock J., Croitoru K., Mucosal Immunity. En: Metcalfe D., Sampson HA. y Simon RA., eds. Food Allergy. Blackwell Scientific Publications 3-12, 1991.

Procure evitar los resúmenes como referencia. Las observaciones no publicadas e incluso las comunicaciones perso-

nales no deben ser utilizadas como referencias, excepto cuando estas sean escritas y hayan sido autorizadas por la persona citada. Igual circunstancia corre para las citas aún no publicadas, en cuyo caso, debe añadirse el término "en prensa".

Tablas:

Cada tabla debe ser escrita a doble espacio en una página separada y con su número de cita en arábigos. La tabla deberá ser lo suficientemente concisa y comprensible que no requerirá referencia en el texto del artículo. Se utilizarán líneas horizontales solamente al inicio y al fin de las mismas. No se utilizarán líneas verticales entre las columnas. Deberá haber al pie alguna explicación acerca de abreviaciones especiales.

Figuras:

Las figuras deben ser dibujadas por profesionales y fotografías en tamaño 127x173 mm con una impresión de alta calidad. Con un lápiz en el reverso deberá indicarse el nombre del autor, el artículo y el número de la gráfica. La numeración debe ser de acuerdo al orden de presentación y escrita en arábigos. Otras fotografías no pertenecientes al autor o personas, deben estar acompañadas del permiso de publicación correspondiente.

Autoría:

Los autores deberán ser solamente los que reúnan los siguientes criterios:

1. Que hayan participado en la concepción o desarrollo del estudio, en el análisis e interpretación de los datos.
2. En la preparación o en la revisión crítica del manuscrito.
3. En la aprobación de la versión final del manuscrito.

La asistencia de otros participantes puede ser indicada como un agradecimiento.

Los autores son responsables de todas las afirmaciones, opiniones, conclusiones y métodos de presentación en los artículos enviados a PROGRESOS EN ALERGOLOGIA E INMUNOLOGIA DEL ECUADOR. Lo escrito, no necesariamente representa la opinión de la Revista, del Editor ni del Consejo Editorial.

Los Derechos de Autor:

Los autores deberán acompañar al manuscrito una carta que diga: " En consideración de que PROGRESOS EN ALERGOLOGIA E INMUNOLOGIA DEL ECUADOR revisará y editará mi (nuestro) manuscrito, el autor (es) cede los derechos de autoría a PROGRESOS EN ALERGOLOGIA E INMUNOLOGIA DEL ECUADOR si es que el artículo llega a publicarse en la Revista.

Informes de Consentimientos:

Cuando se reporten experimentos desarrollados en humanos, deberá ser enviada una carta de aprobación para la realización de las pruebas, de las personas involucradas o de una Institución Oficial.

Las Pruebas:

Los autores deberán retomar las pruebas enviadas para su corrección en el tiempo estipulado por el Editor. Si no lo han hecho, se les considerará como aptas para la publicación o deberá ser aplazada la misma por resolución del Consejo.

Reimpresos:

Podrán ser enviados a solicitud de los autores, una vez que haya sido publicado el artículo.

Cartas al Editor:

Referentes a opiniones acerca de los artículos o a otros tópicos relacionados que puedan ser considerados de interés, podrán ser aceptados para su publicación siempre que no excedan de 400 palabras y no tengan más de 5 referencias. No se aceptarán tablas ni figuras. Las cartas deben ser escritas a doble espacio. Serán de responsabilidad exclusiva de sus autores y el Consejo Editorial se reservará el derecho de publicarlas.

INFORMACION GENERAL

Suscripción anual:

PROGRESOS EN ALERGOLOGIA E INMUNOLOGIA DEL ECUADOR es una publicación semestral auspiciada por la sociedad Ecuatoriana de Alergología, Inmunología y Ciencias Afines. El valor de la suscripción anual es de U\$ 10.00 en el país y U\$ 15.00 en el extranjero. Aceptamos canje con publicaciones semejantes.

Los Anuncios Clasificados tienen un valor de S/. 500 (U\$0.30) la palabra. Las copias para Clasificados deben ser enviados a la casilla 17-15-134-B de Quito, Ecuador.

Libros para revisión:

Deberán enviarse los libros a la Oficina Editorial en donde serán apropiadamente revisados.

A MANERA DE PRESENTACION:

Cuando un investigador revise la bibliografía médica del país se va a encontrar con material, que si bien no es muy abundante, tampoco es escaso; y que si bien no encierra las sutilezas y adelantos de una tecnología exquisita, tampoco desentona con los progresos médicos más recientes. Pero, una de las características que le va a llamar la atención al lector de las publicaciones de la medicina ecuatoriana es sin lugar a dudas su falta de continuidad.

Existen muchas publicaciones que nacen y se desarrollan en sus primeros números y desaparecen. Son contadas las publicaciones que mantienen un ritmo más o menos adecuado por un período respetable de tiempo; y, si a ésto se añade el hecho de que el país no cuenta con un Centro de Referencia de Publicaciones, especialmente de las relacionadas con la medicina, es bastante seguro que el completar una investigación bibliográfica decente va a constituirse en una labor imposible.

Y éso que topamos solamente la investigación que tiene la buena ventura de ser publicada, porque una buena parte de la investigación médica del país no llega al papel para ser difundido en un revista o en un libro.

Muchos conocimientos también pueden comunicarse por medio de conferencias, clases magistrales, comentarios o simplemente pueden quedarse en un borrador a ser pulido cuando se presente alguna oportunidad para su publicación, lo cual a veces es muy tarde y entonces el substrato perecerá por anacrónico.

PROGRESOS EN ALERGOLOGIA E INMUNOLOGIA DEL ECUADOR es una publicación que tratará de enmendar estos yerros.

Deseamos presentar a nuestros asociados de la especialidad un medio idóneo en donde publicar sus investigaciones, y a todos los médicos del país un órgano de difusión que con algún grado de selectividad, se orientará a llenar vacíos que atentan peligrosamente para el conocimiento de la investigación inmunológica y alérgica que se desarrolla en el país.

Deseamos mantener la publicación durante mucho tiempo, para lo cual confiamos que el apoyo que nos brindan nuestros auspiciadores no desmaye y más bien se fortalezca. Porque es una simbiosis de beneficio mutuo. Debemos aumentar la utilización de la bibliografía de investigación nacional como respaldo promocional de fármacos por lo menos para nuestros colegas ecuatorianos.

Deseamos conscientizar a las Autoridades de la Salud, a las Agremiaciones Médicas, a las Facultades de Ciencias Médicas para que se cree un Archivo Nacional de Publicaciones que reúna toda la producción científica nacional, por

lo menos en el ramo médico, para por fin tener una idea aproximada de cuánto y qué calidad de investigación nacional tenemos.

Finalmente, en la preparación de éste número de la Revista nos sorprendió la noticia del fallecimiento de uno de los más prestigiados Miembros Fundadores de nuestra Sociedad, el Dr. Luis A León. No es posible expresar en pocas palabras lo que EL significaba, no solamente para las personas que estábamos a su alrededor, sino para toda la colectividad médica y no-médica del país. A nombre de la Sociedad Ecuatoriana de Alergología, Inmunología y Ciencias Afines y del Consejo Editorial de la Revista, presento nuestra solidaridad a su esposa, la doctora Blanquita y a su hijo Renato - también muy apreciado socio - dedicando éste esfuerzo en su ilustre memoria. Paz en su tumba.

EL EDITOR

PROGRESOS EN ALERGOLOGIA E INMUNOLOGIA DEL ECUADOR

Organo oficial de la Sociedad Ecuatoriana de Alergología, Inmunología y Ciencias Afines.

Editor:

Dr. Sergio Barba A.

Consejo Editorial:

Dr. Plutarco Naranjo V.
Dr. Fernando Pazmiño N.
Dr. Rommel Valdiviezo R.
Dr. Jacinto Vargas.

DIRECTORIO DE LA: SOCIEDAD ECUATORIANA DE ALERGOLOGIA, INMUNOLOGIA Y CIENCIAS AFINES

Presidente: Dr. Fernando Pazmiño.
Vicepresidente: Dr. Hernan Proaño.
Secretaria: Dra. Dora Ortíz T.
Tesorera: Dra. Magdalena Zurita.

LA FUNCION RESPIRATORIA EN ADOLESCENTES Y ASMATICOS

Por: Drs. Plutarco Naranjo, Magdalena Zurita y Mariana Rueda

Centro de Investigaciones Alérgicas, Quito

En investigaciones anteriores acerca de la epidemiología del asma en el Ecuador (1,4) habíamos encontrado, en primer lugar, que el asma es bastante frecuente en los niños, pues más del 50% de pacientes corresponden a edades inferiores a los 15 años y en segundo lugar, en cuanto a la frecuencia relativa, un notario predominio del sexo masculino hasta la edad de los 15 años.

Pese a la frecuencia del asma en niños de hasta 15 años, probablemente debido a dificultades inherentes a la técnica investigatoria, son raros los datos correspondientes a valores espirométricos en niños de tales edades. Existen diferentes tablas de valores espirométricos, en relación al peso y al sexo, pero de pacientes de más de 16 años.(5)

Otro factor fue también tomado en consideración. La ciudad de Quito, sitio de nuestro trabajo, se encuentra ubicado a 2.890 metros sobre el nivel del mar, con una presión atmosférica de aproximadamente 560 mm. de mercurio. No conocemos de investigaciones espirométricas realizadas en el grupo hetario de nuestra referencia y a esta altitud, por lo cual era indispensable que dispusiésemos de datos propios, tanto entre adolescentes normales, cuanto en pacientes asmáticos.

Por las razones anteriores decidimos efectuar pruebas espirométricas en niños menores de 15 años. Para el presente trabajo hemos seleccionado el grupo hetario de 10 a 15 años.

Tabla 1. Distribución por edad y sexo del grupo de pacientes asmáticos

Edad (años)	Hombres	Mujeres	Total	% Varones
10	17	8	25	68
11	14	7	21	66
12	8	5	13	61
13	6	3	9	66
14	5	3	8	62
15	4	6	4	100
TOTALES	54	26	80	

Procedimientos

Para el presente trabajo se estudiaron 90 pacientes asmáticos que desde 10 o más días antes de los exámenes, se encontraban asintomáticos. Ingresaron en la muestra sucesivamente conforme iban concurrendo al servicio. Para comparación se efectuaron las pruebas espirométricas en dos grupos testigos de 25 mujeres y 30 varones.

La distribución por sexo, de acuerdo a la edad, se encuentra en las tablas 1 y 2. Entre los asmáticos, como puede observarse, hubo más hombres que mujeres, correspondiendo al sexo masculino el 68% del total. Tanto en mujeres como en varones la frecuencia relativa disminuyó, de modo progresivo de los 10 a los 15 años. El grupo mayor correspondió a los 10 años, con el 31% del total de pacientes, mientras que a los 15 años correspondió solo el 5% de la muestra, siendo todos varones y ni una sola mujer.

Tabla 2. Distribución por edad, sexo del grupo de testigos asmáticos

Edad	Hombres	Mujeres	Total	% Varones
10	3	3	6	50
11	6	4	10	60
12	8	6	14	60
13	6	6	12	50
14	4	5	9	45
15	3	1	4	75

Para la determinación del Volumen Espiratorio Forzado del Primer segundo (VEF1), se utilizó el espirómetro electrónico Schiller AG tipo EP-1A y para la determinación del PEF se utilizó el Wright Peak Flow Meter (Medidor de Wright para determinar el pico de flujo) (6).

En todos se efectuaron una o dos pruebas de "entrenamiento" y luego tres pruebas, con cinco minutos de diferencia, obteniéndose el promedio de las tres pruebas. Así se determinó el volumen espiratorio forzado del primer segundo (VEF1) y el flujo espiratorio forzado o pico del flujo espiratorio (PEF).

Resultados

Al tabular los datos espirométricos, de cada subgrupo de edad, en relación a la estatura, por una parte y por otra al peso, tanto en hombres como en mujeres se encontraron grandes variaciones. En efecto, la variación de peso dentro del mismo año de edad fue de hasta más del cinco por ciento y el de estatura más del 25 %. En cambio, la variación de la superficie corporal, fue inferior al 15%.

Pudo apreciarse, tanto en hombres como en mujeres, que aquellos que ya habían llegado a la pubertad, la estatura era relativamente mayor al peso que entre los inpuberes.

1 Pacientes normales

a) Edad.- Al tabular los valores obtenidos del VEF1, en el grupo de niñas, en relación a la edad (FIG.1) se encontró una dispersión tal de valores que aunque pareciese existir una cierta tendencia de aumento con la mayor edad, no era posible hallar una relación matemática entre los dos parámetros. Para una misma edad el VEF1 varió, por ejemplo, de 1,3 a 2,3, es decir casi un ciento por ciento, inversamente hubo un VEF1 de 1,2 para 10 años 1,3 para otra niña de 14,5 años de edad.

En cuanto a los varones los resultados fueron muy semejantes en lo que se refiere a la dispersión de datos y a la falta de relación entre edad y VEF1.

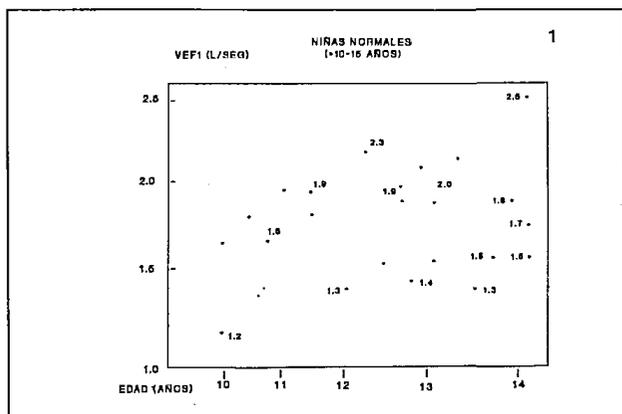


Fig. 1 Valores del volumen espiratorio forzado del primer segundo (VEF 1) en niñas normales

Cada punto del diagrama del representa el valor individual de cada unas de las niñas.

b) Estatura.- Tanto en el grupo de mujeres (FIG.2) como en el de hombres los resultados fueron parecidos a los relacionados con la edad, es decir, hay dispersión que aunque permite observar una cierta tendencia a aumentar el VEF1 con el aumento de la talla, no se puede establecer una relación matemática. Por ejemplo, una niña de 1,30mt tuvo un VEF1 de 1,3 e igual valor se registro con otra de 1,45mt.

La variación de la estatura para la misma edad fue de más del 25%.

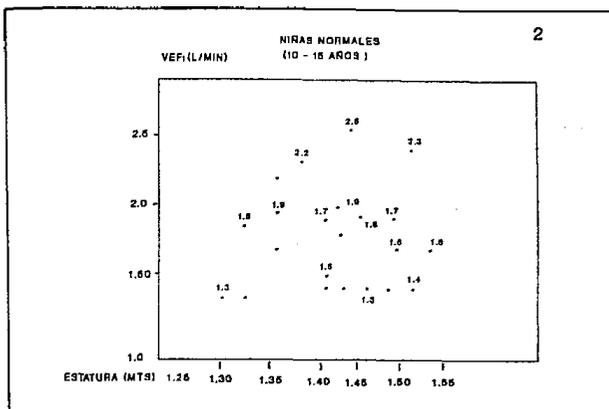


Fig. 2 Valores del VEF1 en niñas normales

Relación entre VEF1 y la estatura, en metros, en niñas normales. Cada punto representa un valor individual.

c) Peso.- En cuanto al peso hubo menos dispersión (FIG.3) y pudo observarse una más clara tendencia al aumento del VEF1 de acuerdo con el aumento del peso, pero aun se registraron anomalías como de un valor de VEF1 de 1,3 para niñas de pesos que oscilaron entre 25 y 92 kilogramos.

La variación del peso para la misma edad es de hasta más del ciento por ciento .

En los hombres hubo también una dispersión de datos aunque menos que en las mujeres e igualmente una apreciable variación de peso para la misma edad.

Pudo observarse tanto en mujeres como en hombres que quienes habían llegado ya a la pubertad, para la misma edad, el peso, sobre todo la estatura era muy superior a los valores correspondientes a los impubescentes.

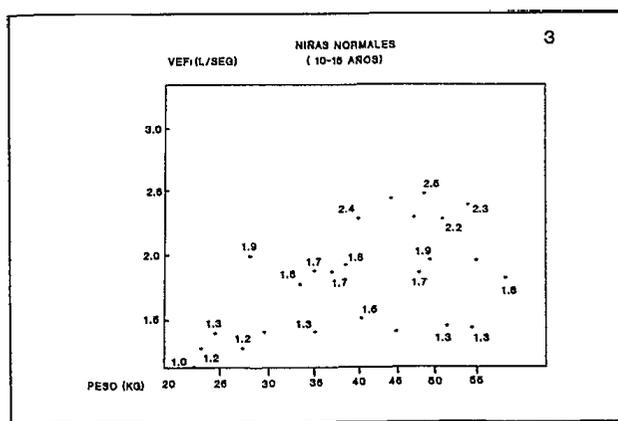


Fig.3 Valores del VEF1 en niñas normales

Relación entre el VEF1 y el peso (kg), en niñas normales. Cada punto representa un valor individual.

d) **Superficie corporal.**- Al tabular y representar gráficamente los valores obtenidos del VEF1 según la superficie corporal, de las niñas, se encontró que se produce una relación lineal (FIG.4) entre los dos parámetros.

En cuanto a los varones se encontró así mismo, que hay una relación lineal (FIG.5) entre la superficie corporal y el VEF1.

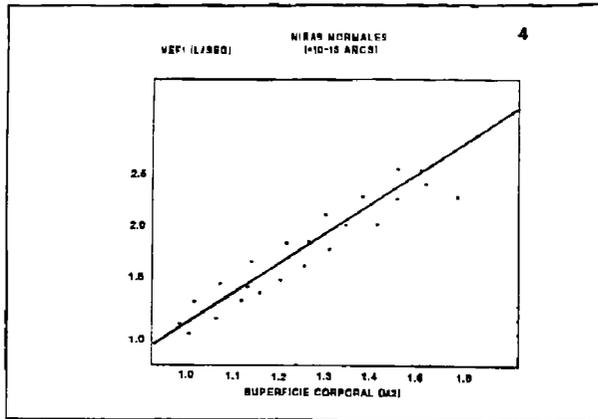


Fig. 4 Valores del VEF1 en niñas normales

Valores del VEF1 en relación a la superficie corporal en (m²). Cada punto en el diagrama representa un valor individual.

Puede observarse que hay una regresión lineal entre los dos parámetros.

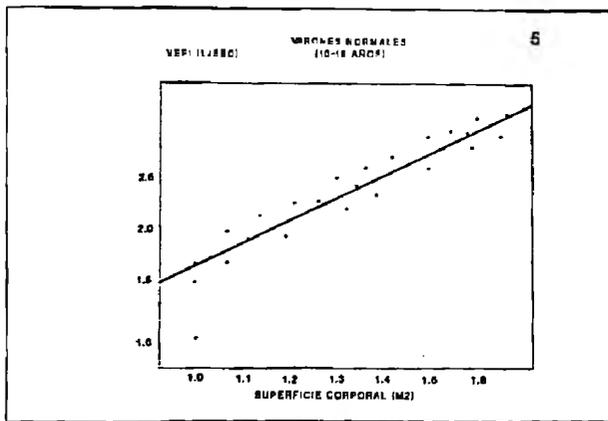


Fig. 5 Valores del VEF1 en varones normales

Valores del VEF1 en relación a la superficie corporal (m², en niños normales). Cada punto representa un valor individual.

Puede observarse que existe una regresión lineal entre los dos parámetros.

e) **EL PEF.**- Los resultados de los valores del PEF, en relación a la edad, peso y estatura presentaron dispersiones parecidas a las que ya hemos anotado con relación al VEF1. En cambio cuando se tabulo y registro gráficamente los valores del PEF (FIG.6), en relación a la superficie corporal, se halló de nuevo, que se produce una relación lineal entre los dos parámetros.

Resultados semejantes se encontraron en los varones del presente estudio.

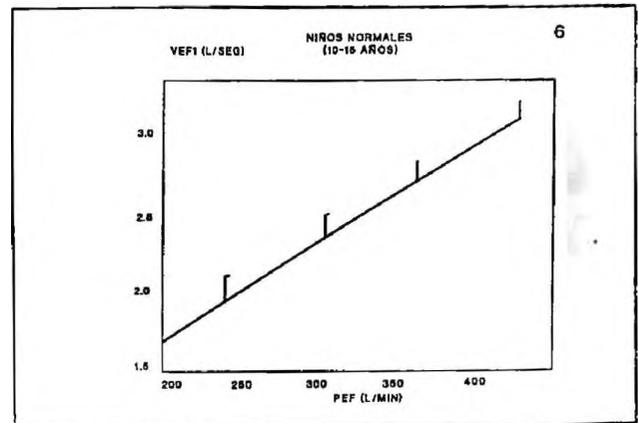


Fig. 6 Valores del VEF1 y del PEF en niños normales

Existe una relación lineal entre los dos parámetros; en determinado valor VEF1 corresponde equivalente del PEF.

Las flechas indican el error standard.

f) **Comparación entre hombres y mujeres.** - En la (FIG.7) y la tabla 3, se presentan los datos comparativos de la superficie corporal y el VEF1 tanto de hombres como de mujeres.

Tabla 3. Distribución entre VEF1 y Superficie corporal en adolescentes varones y mujeres.

Superficie Corporal	Volumen espiratorio forzado del Primer segundo (VEF1)		
	Hombres	Mujeres	Diferencia
1,0m ²	1,5	1,0	0,5
1,1	1,8	1,3	0,5
1,2	2,1	1,6	0,5
1,3	2,4	2,0	0,4
1,4	2,7	2,4	0,3
1,5	3,0	3,0	0

Puede apreciarse que para igual superficie corporal, los valores presentan un PEF superior, pero la diferencia va acortándose para los valores más altos de superficie corporal; de modo de que no hay un paralelismo entre las dos curvas de la agresión.

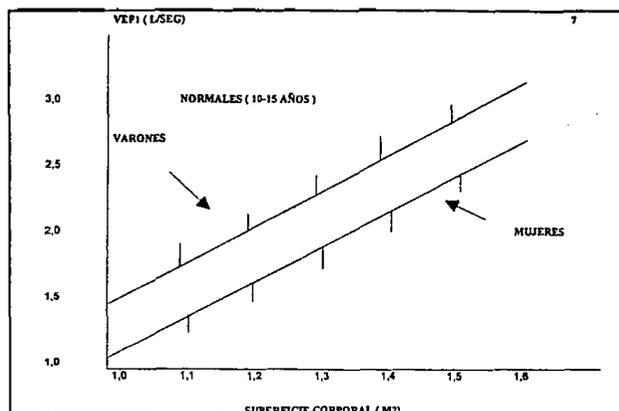


Fig. 7 Comparación de valores de VEF1 de mujeres y hombres de 10 a 15 años de edad

Las dos regresiones lineales entre el VEF1 y la superficie corporal son parecidas pero para una misma superficie corporal las mujeres presentan valores un poco menores que los hombres (aproximadamente 10%) con tendencia a disminuir la diferencia para las superficies mayores.

2 Pacientes asmáticos

Cuando se confrontaron las cifras de edad, estatura y peso con el PEF y VEF1, se halló una dispersión aun mayor que en los niños normales. Por inoficioso omitimos los correspondientes diagramas. En cambio, cuando se confrontó con la superficie corporal, se volvió a encontrar una relación lineal (FIG.8).

Si se compara con las distribución y valores entre niñas normales y asmáticas (FIG.8) se encuentra que la línea de regresión, más asmáticas corresponde a valores inferiores, para un misma superficie corporal. Por ejemplo para una superficie corporal de 1,2m², las niñas normales tuvieron un VEF1 de 1,5 y las asmáticas 1,35 es decir, y aproximadamente un 10% de diferencia. En el aumento de la superficie corporal esta diferencia tiende a disminuir.

Algo muy parecido sucede con los valores correspondientes a los varones, como puede verse en la FIG.9 .

Los valores del PEF se distribuyen en regresión lineal entre niñas normales y asmáticas, pero la curva de las asmáticas presenta valores inferiores, en aproximadamente en 10% (FIG.9). Es decir que el comportamiento frente a PEF es muy semejante al del VEF1.

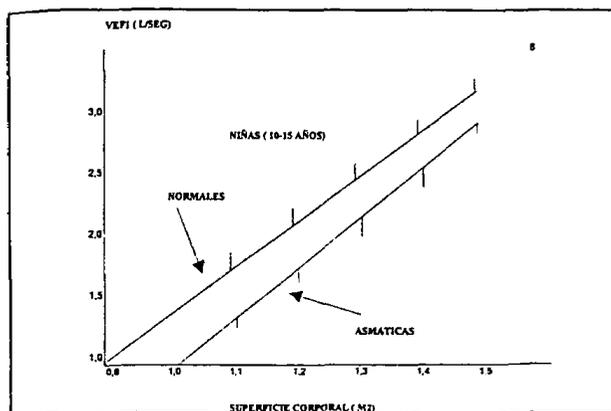


Fig. 8 Comparaciones del valor VEF1 entre niñas normales y asmáticas

En los dos grupos se produce una regresión lineal entre el valor del VEF1 y la superficie corporal, pero las asmáticas presentan para la misma superficie corporal un valor VEF1, aproximadamente un 10%.

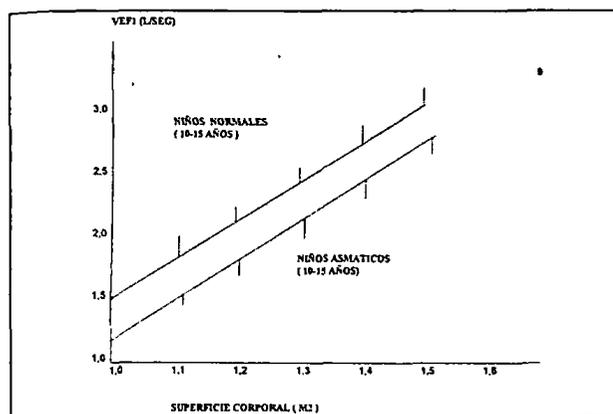


Fig. 9 Valores del VEF1 entre niños normales y niños asmáticos

En los dos grupos se produce también una regresión lineal entre los valores del VEF1 y la superficie corporal, pero los valores correspondientes a niños asmáticos son inferiores a los de los normales, en aproximadamente un 10%.

En cuanto a los varones las líneas de regresión son parecidas a las de las mujeres pero con valores más altos del VEF1 (FIG. 11) tanto en normales como en asmáticas.

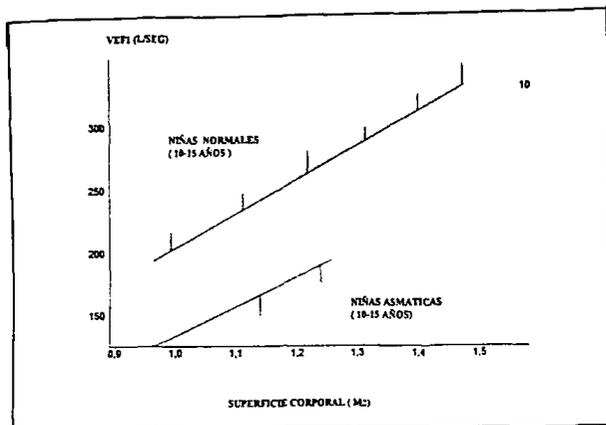


Fig. 10 Valores de PEF en niños normales y asmáticos

En los dos grupos se produce regresión lineal entre los valores del PEF, y la superficie corporal pero los valores de las niñas asmáticas son inferiores a las de las niñas normales.

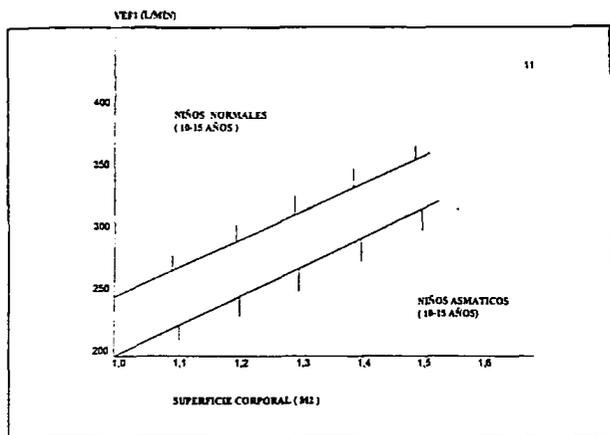


Fig.11 Valores del PEF en niños normales y asmáticos

En los dos grupos se produce una regresión lineal entre los valores del PEF y la superficie corporal, pero los valores correspondientes a los varones asmáticos son inferiores a la de los niños normales.

Discusión

Los resultados obtenidos sugieren que para elaborar, tablas de valores normales del VEF1 y del PEF en niños de ambos sexos y de edades comprendidas entre 10 y 15 años, no son apropiadas las cifras espirométricas en relación a la edad, la estatura, y el peso. En cambio, son idóneas las cifras de la superficie corporal que guardan una relación lineal con los dos parámetros espirométricos.

Uno de los factores de dispersión de los datos o de errores estadísticos es que, en nuestro medio, en estas edades al

rededor del 50% de las mujeres han entrado ya en la pubertad, con un rápido crecimiento de estatura y peso. Entre los varones, en menor número, ya son también impúberes con efectos biológicos semejantes; no obstante la relación de superficie corporal y VEF1 y PEF se mantiene en forma lineal, por encima de esas diferencias biológicas.

RESUMEN

Debido a que no hemos encontrado tablas de valores normales del volumen espiratorio forzado del primer segundo (VEF1) y del pico del flujo espiratorio (PEF) para niñas menores de 15 años, hemos realizado un primer intento de determinar tales valores entre niños de ambos sexos y edades comprendidas entre 10 y 15 años (25 mujeres y 30 varones normales y 54 varones y 26 mujeres asmáticas).

Hemos encontrado que los valores de las dos categorías espirométricas varían en relación lineal entre cada una de ellas y al superficie corporal, tanto en normales como en asmáticos, asintomáticos, con la circunstancia de que los valores de los asmáticos fueron aproximadamente un 10% más bajos que de los normales.

La distribución según el sexo en la muestra de asmático, indica una mayor frecuencia de varones pero en ambos sexos disminuye progresivamente hasta cero sobre los 15 años de edad.

Cuando se correlacionan los valores del VEF1 y PEF se encuentra que se produce una regresión lineal y para un determinado valor de VEF1 corresponde uno determinado de PEF, de modo que determinado una de los valores, en el diagrama o en la tabla puede encontrarse el equivalente del otro.

El número limitado de pacientes tanto normales como asmáticos no nos autoriza a elaborar tablas definitivas de valores normales, pero en ausencia de éstos, muestra cifras pueden servir de referencia.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. NARANJO P.: Asma y geografía del Ecuador. *Terapia*, 13: 3, 1959.
2. NARANJO, P y NARANJO E. de: Humedad atmosférica y asma climática. *Rev. clin. Española* 84:307, 1962.
3. NARANJO, P.: Caracteres del asma en el Ecuador. *Arch. Argent. Alergia e Inmunología*, 6: 41, 1968.
4. NARANJO, P.: Modalidades del asma en el Ecuador. *Rev. Ecuat. Medic. y Ciencias Biológ.* 18: 96, 1982.
5. RODRIGUEZ, J.; RODRIGUEZ, P. Y CEVALLOS, G.: Valores espirométricos normales en la ciudad de Quito. Centro de Matemáticas de la Univ. Central, Quito, 1988.
6. GREGG, I y NUNN, A. J.: Peak Expiratory flow in Normal Subjects. *British Med. Journ.* 3: 282, 1973.

ENFERMEDAD ALERGICA Y ALIMENTACION INFANTIL EN EL ECUADOR

I: INFLUENCIA DEL TIPO DE ALIMENTACION EN LA PRESENCIA DE ENFERMEDAD ALERGICA

Dr. Sergio Barba A. (*)
Dra. Marcela Recalde P (**)

RESUMEN:

Como parte inicial de un estudio acerca de la influencia de la alimentación en la enfermedad alérgica, analizamos los hábitos nutricionales de 825 infantes y niños con enfermedad alérgica cutánea y respiratoria. Los resultados los confrontamos con los de una población semejante de niños sanos testigos. Las poblaciones analizadas tienen el mismo estado socio-económico y la incidencia familiar de atopia está entre el 15% y el 20%. La alergia cutánea es más frecuente entre 1 y 3 años de edad, mientras que la respiratoria es entre los 3 y 6 años, y especialmente en la población masculina.

Alrededor del 95% de los niños fueron alimentados con seno materno durante su primer año de vida. Esta situación aparentemente no influye sobre el tipo de enfermedad alérgica que más tarde presentará el paciente. Solamente la mitad de las personas estudiadas tuvieron alimentación complementaria con fórmulas lácteas. No discriminamos el tipo de fórmula: soya, hidrolizados de diversos grados, con suplementos vitamínicos, minerales, etc.. Los niños que fueron alimentados con seno materno y fórmula tuvieron menor incidencia de enfermedad alérgica. Por otro lado, aquellos que recibieron precozmente leche de vaca completa tuvieron mayor incidencia de alergia.

Concluimos la primera parte del reporte, diciendo que es posible que la administración de fórmulas lácteas hidrolizadas faciliten en los lactantes una mejor tolerancia a los poderosos alérgenos de la leche de vaca.

SUMMARY

We studied the nutritional habits of 825 infants and children with allergic disease. The results were confronted with a similar population of healthy children. Both populations have similar socio-economical status. The incidence of familiar atopy was about 15% to 20%.

Cutaneous allergy was frequent between 1 and 3 years old, meanwhile respiratory allergy was frequent between 3 and 6 years, and in male population.

(*) Jefe de Servicio de Inmunología y Alergología. Hospital General de las FF AA. Quito, Ecuador. (**) Medica-residente R4

About 95% of the children were breast feeding during the first year. This situation doesn't have any repercussion on a specific type of allergic disease.

Only half of the subjects had complementary feed with milk formulas. We didn't discriminate the formula type: soy, hidrolizados, with vitamin or mineral complementation, etc.. The children breast feeding and with complementary formula have minor incidence of allergy disease. In other hand, those fed early with complete cow's milk had major allergic incidence.

We conclude this report with the argument that the administration of hidrolized milk formulas help the lactant to tolerize the cow's milk strong allergens.

Palabras clave:
alergia/nutrición/seno materno/formula/leche de vaca.

En todo el mundo se están reportando incrementos importantes en la prevalencia y morbilidad de la enfermedad atópica, lo cual ha motivado amplias investigaciones que permitan conocer mejor las complicadas interacciones entre la genética y los factores medioambientales comprometidos en la patogénesis de las alteraciones. Esos estudios implican a los factores genéticos de la atopia familiar, raciales, a las relaciones con el sexo, los niveles de IgE sérica, a los defectos en la regulación linfocitaria, mutaciones cromosómicas y en general a las relaciones de los genes de respuesta inmune sobre la atopia (1-5).

Entre los factores moduladores de la expresión de la enfermedad atópica que se están estudiando se encuentran la influencia de la alimentación en la infancia temprana, la exposición a aeroalérgenos importantes, el humo del tabaco, la estación del nacimiento, las infecciones virales, etc. (2, 5, 6-11).

Como parte inicial de un estudio prospectivo, longitudinal acerca de los factores alimentarios que inciden sobre la expresión atópica en nuestro medio, analizamos las conductas alimentarias en la edad infantil de un grupo de pacientes con enfermedad alérgica y les relacionamos con un grupo de sujetos testigos sanos, sin enfermedad atópica.

MATERIAL Y METODOS

Ingresan al estudio 825 pacientes del Servicio de Alergología e Inmunología del Hospital General de las FF AA, así como 110 niños sanos, sin manifestaciones pasadas ni presentes de enfermedad alérgica que concurren a

controles de niño sano o para inmunizaciones al Departamento de Pediatría del Hospital.

Definiciones:

A la enfermedad atópica se globalizó en dos grandes grupos: **alergia respiratoria** y **alergia cutánea**.

La **Alergia Respiratoria** comprende a la Rinitis, Sinusitis y Asma Bronquial alérgicas. El diagnóstico se lo realizó mediante la Historia Clínica, la determinación de IgE sérica total, pruebas de sensibilidad alérgica a alérgenos inhalables y/o alimentarios, valoración de eosinofilia periférica y en secreciones, estudios radiológicos y espirométricos cuando fueron necesarios y posibles de ser realizados en los niños.

En la **Alergia Cutánea** se involucra a la Dermatitis Atópica, Prúrigo alérgico inducidos por picaduras de insectos, algunos casos de Urticarias y Angioedemas de naturaleza alérgica, diagnosticados en base a la historia clínica, determinación de niveles séricos totales de IgE, pruebas cutáneas positivas a alérgenos inhalantes, alimentarios y/o a extractos totales de insectos picadores.

Los **Antecedentes Atópicos Familiares** se refieren a la existencia de enfermedad alérgica comprobada entre los parientes consanguíneos de los participantes en el estudio, incluyéndose también la presencia de reacciones medicamentosas inducidas por fármacos que ordinariamente causan enfermedad mediada por IgE.

Los principales tipos de alimentación valorados son los siguientes:

ALIMENTACION DE SENO MATERNO (SM) se refiere al tiempo que el niño recibió leche materna en forma exclusiva o en combinación con otras modalidades alimentarias.

ALIMENTACION CON LECHE DE FORMULA (TARRO) se refiere a la edad en la que el niño empezó a recibir cualquier tipo de leche maternizada, sin especificaciones de marca, y sin hierro complementario antes de los tres meses de edad.

ALIMENTACION CON LECHE DE VACA (VACA) se refiere a la edad en la que el niño empezó a recibir la leche pasteurizada de expendio común, en forma regular y como alimento principal en su dieta diaria.

El **ANALISIS ESTADISTICO** se lo realizó mediante la búaqueda de medias, medianas, porcentajes totales y acumulados. Cálculo de t estadística con -1 grados de libertad y distribución de t con -2 grados de libertad.

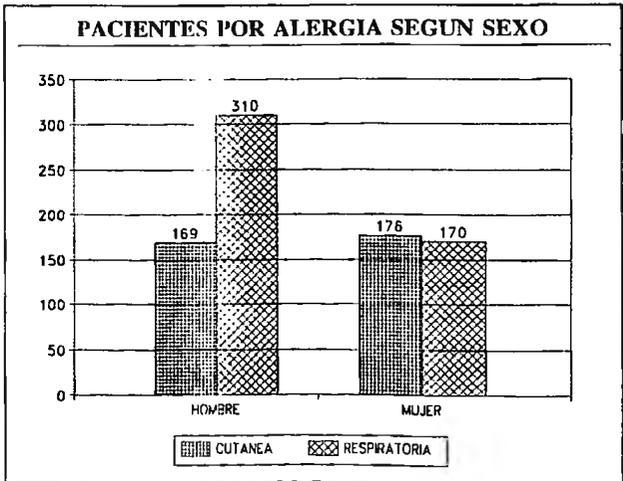
RESULTADOS

De lo anterior se desprende los siguientes hallazgos:

1. Hay mayor frecuencia de alergia respiratoria en varones que en las mujeres (fig No. 1 y 2)

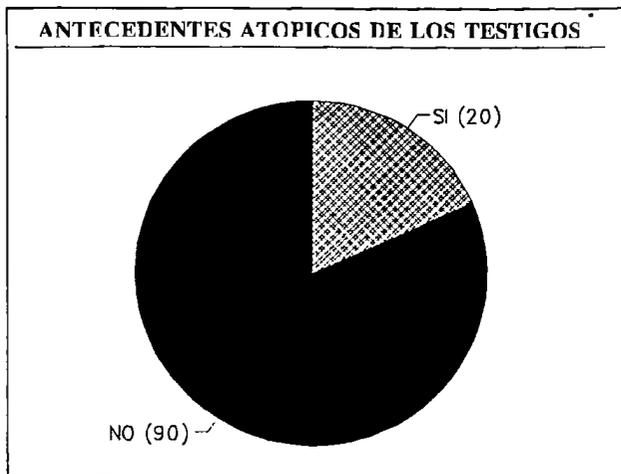


SEXO	FRECLENCIA	PORCENTAJE
Hombres	49	44,5
Mujeres	61	55,5



SEXO/ALERGIAS	CUTANEA	RESPIRATORIA	TOTAL
Hombres	169 20,5%	310 37,6%	479 58,1%
Mujeres	176 21,3%	170 20,6%	346 41,9%
Total	345 41,8%	480 58,2%	825 100%

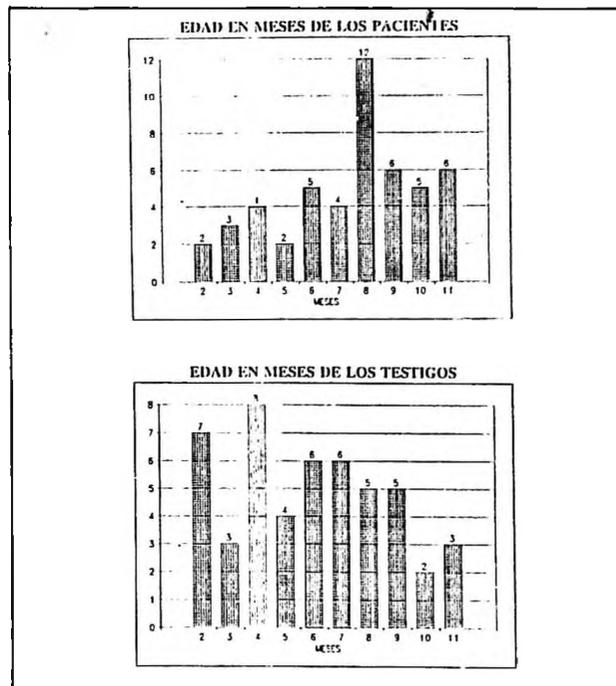
2. La frecuencia de antecedentes atópicos familiares en nuestra población en estudio está entre el 16% y 18%, tanto para la población enferma como en la testigo (Fig No. 3 y 4)



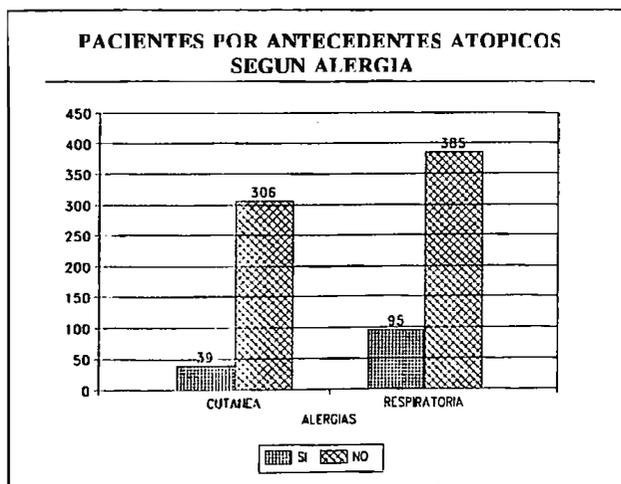
ANTECEDENTES	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Si	20	18.2
No	90	81.8

La frecuencia de antecedentes atópicos familiares en la población de enfermos y en los testigos es más o menos semejante, lo cual indica que estamos trabajando con el mismo tipo de población

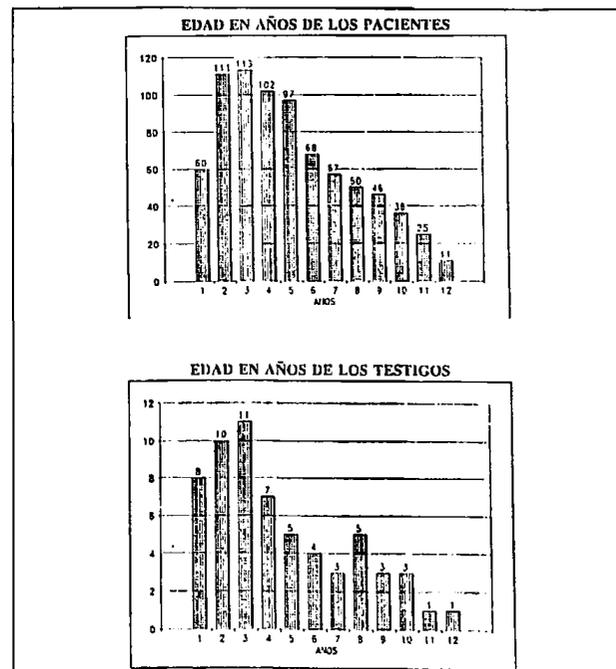
3. Hay mayor tendencia de antecedentes familiares positivos en los pacientes con alergia respiratoria (11.5%) que en aquellos con alergia cutánea (4.7%) (fig No.4).
 4. Durante el primer año de vida existe un pico de mayor incidencia de enfermedad alérgica a los 8 meses, tanto en las formas cutáneas como respiratorias (Fig. No.5)



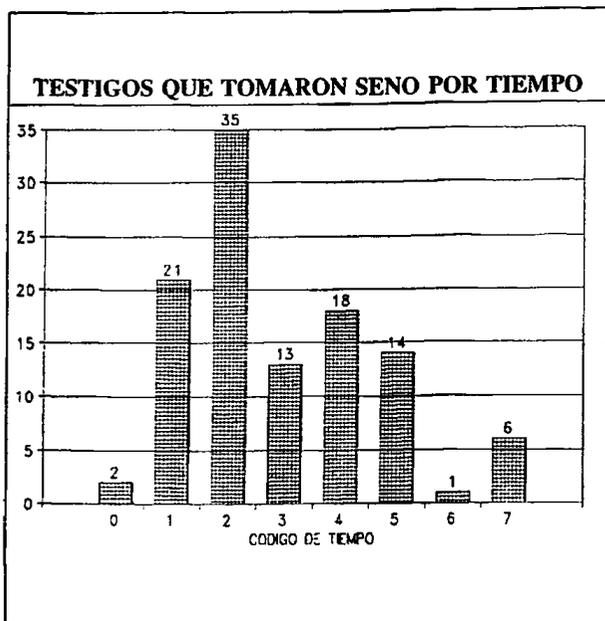
5. Posteriormente hay picos de mayor incidencia entre los 2 y 5 años de edad (fig No.6)



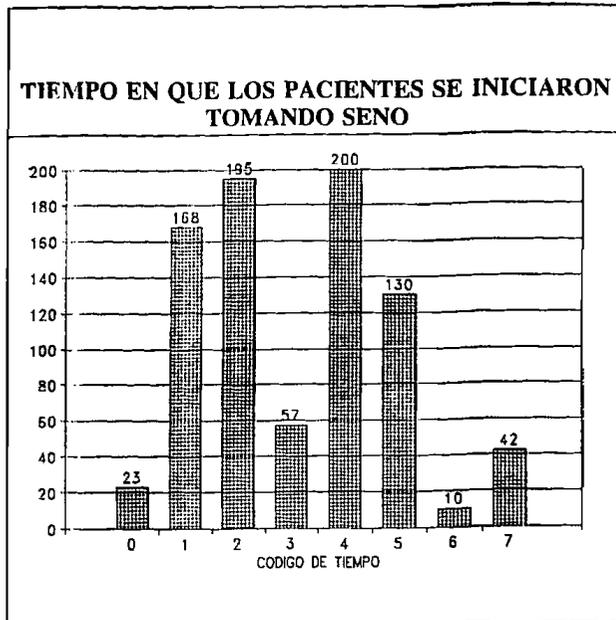
ALERGIAS/ANTECED.	SI	NO	TOTAL
Cutánea	39 4.7%	306 37.1%	345 41.8%
Respiratoria	95 11.5%	385 46.7%	480 58.2%
Total	134 16.2%	691 83.8%	825 100%



6. El tiempo de lactación del seno materno es bastante semejante entre los pacientes (7 meses) y los testigos (6 meses). Existe un número mayor de varones con lactaciones más prolongadas que la de las mujeres (fig No 7 y 8). Un 5.1% de los pacientes y el 5.5% de los testigos no recibieron leche materna (fig. No.7 y 8)

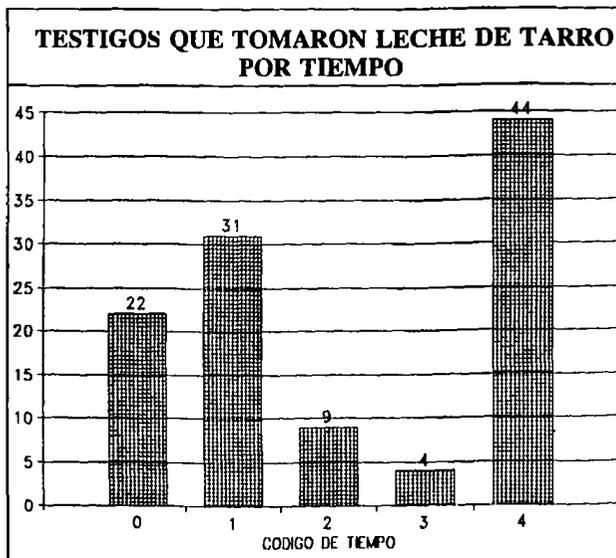


COD	TIEMPO	FRECUENCIA	PORCENTAJE
0	menos de 1 mes	2	1.8
1	1 a 4 meses	21	19.1
2	5 a 8 meses	35	31.8
3	9 a 11 meses	13	11.8
4	1 año	18	16.4
5	2 años	14	12.7
6	3 años	1	0.9
7	sin dato	6	5.5

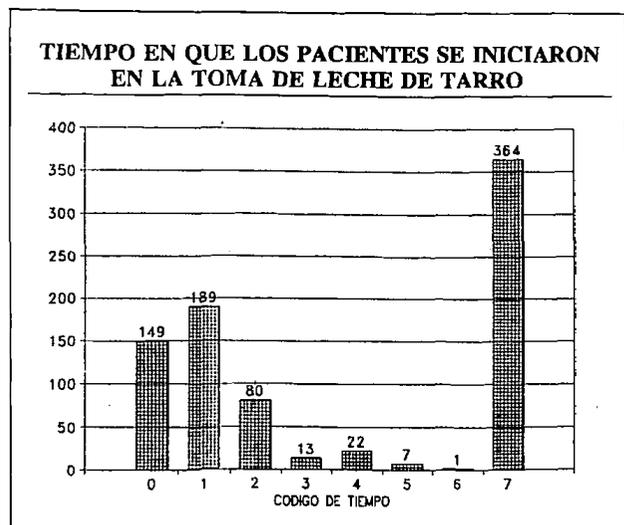


COD	TIEMPO	FREQ	%	H	M	H	M
0	menos de 1 mes	23	2.8	4	3	11	5
1	1 a 4 meses	168	20.4	32	45	57	34
2	5 a 8 meses	195	23.6	40	45	73	37
3	9 a 11 meses	57	6.9	10	12	23	12
4	1 año	200	24.2	47	44	67	42
5	2 años	130	15.8	22	23	56	29
6	3 años	10	1.2	3	.	6	1
7	sin dato	42	5.1	11	4	17	10

7. El 40% de los testigos no tomó leche de tarro durante el primer año de vida. El 44% de los enfermos tampoco lo hizo. La iniciación con leche de fórmula es mas precoz entre los testigos (48.2% antes de los 4 meses) que en los enfermos (41% antes de los 4 meses). (Fig.No.9-10)

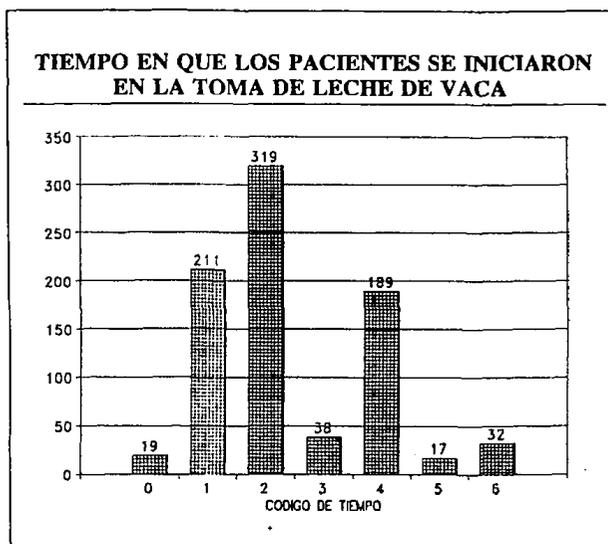


COD	TIEMPO	FRECUENCIA	PORCENTAJE
0	menos de 1 mes	22	20.0
1	1 a 4 meses	31	28.2
2	5 a 8 meses	9	8.2
3	9 a 11 meses	4	3.6
4	sin dato	44	40.0



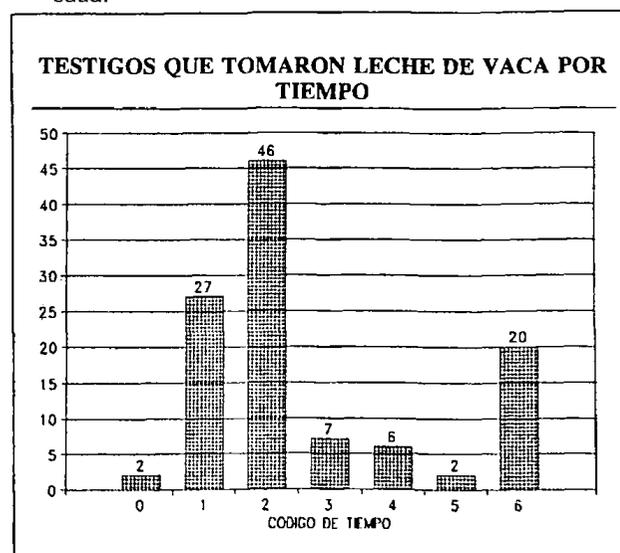
COD	TIEMPO	FREQ	%	H	M	H	M
0	menos de 1 mes	149	18.1	29	30	60	30
1	1 a 4 meses	189	22.9	40	44	70	35
2	5 a 8 meses	80	9.7	15	14	34	17
3	9 a 11 meses	13	1.6	1	3	8	1
4	1 año	22	2.7	2	7	8	5
5	2 años	7	0.8	.	2	3	2
6	3 años	1	0.1	.	.	1	.
7	sin dato	364	44.1	82	76	126	80

8. Solamente un 3.9% de los niños que presentaban enfermedad alérgica no había recibido aún leche de vaca al finalizar el segundo año de vida (fig No.11). El 20% de los testigos no se había alimentado con leche de vaca corriente en su primer año de edad (Fig No.12)



COD	TIEMPO	FREQ	%	H	M	H	M
0	menos de 1 mes	19	2.3	3	3	11	2
1	1 a 4 meses	211	25.6	38	49	79	45
2	5 a 8 meses	319	38.7	72	61	114	72
3	9 a 11 meses	38	4.6	9	9	13	7
4	1 año	189	22.9	36	42	75	36
5	2 años	17	2.1	2	2	9	4
6	sin dato	32	3.9	9	10	9	4

9. En los gráficos de frecuencias acumuladas (fig No.13) se nota que si bien las curvas son parecidas, un buen número de pacientes antes del primer año de vida (código de tiempo 3) ya estaban recibiendo leche de vaca completa. La alimentación con fórmula tanto para pacientes como para testigos ya se estabiliza a esa edad.



CÓD	TIEMPO	FRECUENCIA	PORCENTAJE
0	menos de 1 mes	2	1.8
1	1 a 4 meses	27	24.5
2	5 a 8 meses	46	41.8
3	9 a 11 meses	7	6.4
4	1 año	6	5.5
5	2 años	2	1.8
6	sin dato	20	18.2

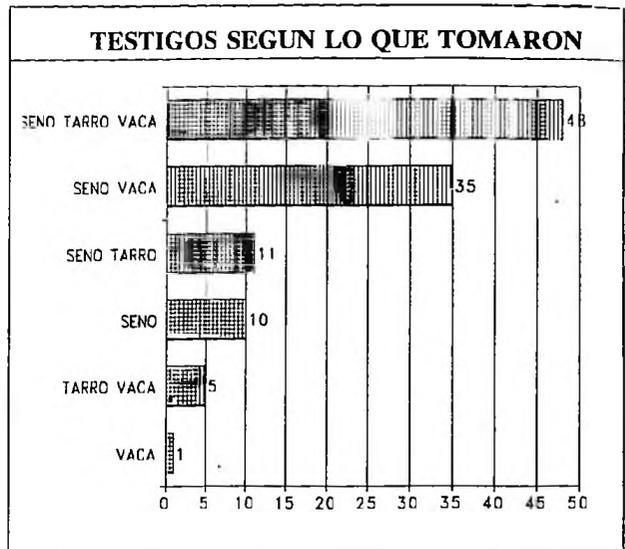
10. El orden de la frecuencia de los hábitos alimentarios en los dos grupos en estudio fué el siguiente:

Los testigos reciben con mayor frecuencia la combinación STV

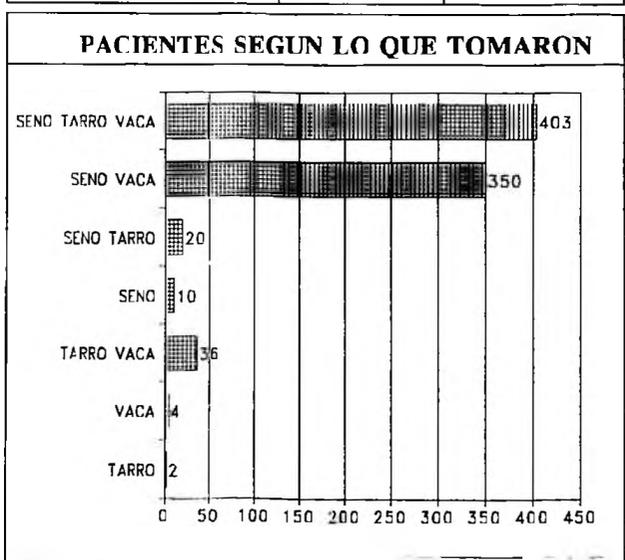
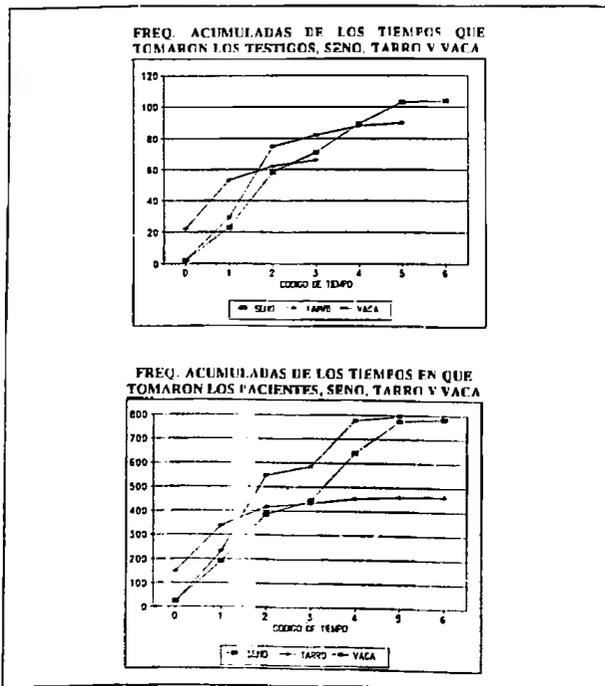
Los testigos reciben menos SV

Los testigos reciben más ST

Los testigos y enfermos reciben en igual frecuencia TV y V. (fig.No.14,15).



QUE TOMARON	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Seno tarro vaca	48	43.6
Seno vaca	35	31.8
Seno tarro	11	10.0
Seno	10	9.1
Tarro vaca	5	4.5
Vaca	1	0.9



QUE TOMARON	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Seno tarro vaca	403	48.8
Seno vaca	350	42.4
Seno tarro	20	2.4
Seno	10	1.2
Tarro vaca	36	4.4
Vaca	4	0.5
Tarro	2	0.2

DISCUSION Y COMENTARIOS

El estudio realizado en el presente trabajo tiende a averiguar la influencia que sobre la génesis de su enfermedad, tienen los hábitos alimentarios en los dos primeros años de vida, de los niños que concurren a la Consulta externa del Servicio de Alergología e Inmunología del Hospital General de las FF AA.

La población que concurre al Servicio, se la cataloga como perteneciente a la raza mestiza, clase socio-económica media-media y media-baja, procedente de todos los lugares del país, por lo cual se puede decir que es representativa de su grupo etario y su clase económica. La población seleccionada como testigo, corresponde al mismo tipo de muestra.

En nuestra población la alimentación mixta: con seno materno, leche de fórmula y leche común de vaca, es el tipo de alimentación más frecuente; luego, se emplea la mezcla de leche materna y leche común de vaca. Estas dos modalidades de alimentación la emplean las 3/4 partes de nuestra población. La utilización de seno materno en la edad infantil alcanza al 93% tanto en los pacientes alérgicos como en los testigos. Esta cifra contrasta con cierta tendencia a abandonar el seno materno como alimentación fundamental que se ha observado en algunos países del tercer mundo (12).

En tercer lugar, otra modalidad alimenticia es la asociación del seno materno a una fórmula láctea. En el presente estudio no hemos considerado el tipo de fórmula, la utilización de preparaciones más o menos hidrolizadas, con complementos minerales, vitamínicos, etc.. Lo que nos interesaba es el hecho de utilizar una fórmula láctea en tarro. Los niños del grupo testigo, recibieron más frecuentemente esta asociación que los niños que presentaron enfermedad alérgica. También se utiliza la combinación de leche de tarro y leche común de vaca, pero en menor cantidad.

Un 56% de los testigos tomaron leche de tarro en el primer año de vida, y casi un 49% de los alérgicos también lo hicieron. Pero se nota que los testigos lo hicieron un poco más precozmente. Es posible que la administración de proteínas de leche, especialmente beta-lactoglobulinas modificadas y luego hidrolizadas convenientemente, induzcan más fácilmente la formación de anticuerpos IgG que los anticuerpos IgE por parte de proteínas vacunas enteras, formándose de esta manera una suerte de anticuerpo "bloqueante" que favorecería la tolerancia a la leche completa de vaca. Esto sería un mecanismo parecido a la formación de tolerógenos beta-lactoglobulina-IgG isóloga que previene degranulaciones de mastocitos de animales sensibilizados a la proteína láctea (13). Desde luego que es posible también que las leches de fórmulas causen sensibilizaciones y reacciones alérgicas (14,15).

Los alérgicos reciben más precozmente leche de vaca común y corriente. Un 2.3% de los alérgicos vs. 1.8% en los testigos, ya recibe leche corriente en el primer mes de vida. El 72% de toda la población estudiada ya la ha recibido antes de los 12 meses, lo cual explicaría en cierta manera una mayor frecuencia de enfermedad alérgica en esta edad.

Hay muchos estudios que relacionan la introducción de proteínas de leche vacuna con la presencia de alteraciones alérgicas, especialmente en niños atópicos (1, 16-25), lo cual no solamente es válido en la alimentación por medio de biberón, sino incluso cuando la madre ingiere leche de vaca en su dieta ordinaria. Se ha recuperado proteínas bobinas en la leche materna desde los 30 minutos hasta las 3 horas luego de la ingestión de leche vacuna completa, y los títulos de anticuerpos IgG son más frecuentes y en mayores títulos en los niños cuyas madres ingieren leche de vaca en su dieta ordinaria. Se ha reportado enterocolitis grave en niños alimentados exclusivamente con seno de madres que reciben leche de vaca (26).

La alimentación con seno parece tener su contraparte en la madre pues contribuye al fisiologismo, función e incluso patología de la glándula. Las madres que lactan a sus niños tienen una disminución del 50% en la incidencia de carcinoma mamario (27). Esto sin considerar la simbiosis sicológica que se establece entre la madre y el niño lactante.

De todas maneras se requieren mayores estudios respecto al papel que los hidrolizados hipoalérgicos en la prevención de enfermedad en los niños con alta tendencia atópica (28-30).

Más del 90% de los enfermos ya recibe leche de vaca en el primer año de vida. El tiempo promedio en el que los pacientes respiratorios recibió leche de vaca es de 3.5 meses de edad, mientras que el promedio de los cutáneos fué de 3 meses. Es de recordarse que un 18.2% de los testigos no habían recibido leche de vaca completa, contra un 3.9% de alérgicos que aún tampoco lo había hecho (Fig No.16)

El siguiente paso será el estudio prospectivo, debidamente randomizado de estas poblaciones de pacientes con seguimiento adecuado para determinar si es que la alimentación que los lactantes e infantes pequeños es determinante para las alergias que pueden presentarse, especialmente un selecto grupo de pacientes atópicos de alto riesgo como pueden ser en nuestro medio aquellos con antecedentes familiares de atopia.

Tipo de alimentación de los pacientes y testigos durante el primero y segundo años de vida (%)						
	SENO		TARRO		VACA	
	Alerg	Test	Alerg	Test	Alerg	Test
1 año	97.9	95.9	48.9	56.8	94.1	79.2
2 años	96.3	96.4	51.3	54.2	96.2	81.0

Bibliografia:

1. Zeiger RS., Heller S. The development and prediction of atopy in high-risk children: Follow-up at seven years in a prospective randomized study of combined maternal and infant food allergen avoidance. *J Allergy Clin Immunol* 95:1179, 1995.
2. Zeiger RS. Development and prevention of allergic disease in childhood. In: Middleton E Jr. Reed CE et al. (eds) *Allergy: Principles and Practice*. 4th ed. pp 1137, 1993.
3. Kroner S., Kjellman NIM. Development of atopic disease in relation to family history and cord blood IgE levels. *Pediatr Allergy Immunol* 1:14, 1990.
4. Cookson WO, Faux JA et al. Linkage between immunoglobulin E responses underlying asthma and rhinitis and chromosome 11q. *Lancet* i:1292, 1989.
5. Zeiger RS., Heller S et al. Genetic and environmental factors affecting the development of atopy through age 4 in children of atopic parents: a prospective randomized study of food allergen avoidance. *Pediatr Allergy Immunol* 3:110, 1992.
6. Arshad SH., Stevens M et al. The effect of genetic and environmental factors on the prevalence of allergic disorders at the age of two years. *Clin Exp Allergy* 23:504, 1993.
7. Fergusson DM., Horwood LJ et al. Early solid feeding and recurrent childhood eczema: a 10-year longitudinal study. *Pediatrics* 86:541, 1990.
8. Sporik R., Holgate ST et al. Exposure to house-dust mite allergen (Der p I) and the development of asthma in childhood. *N Engl J Med* 323:502, 1990.
9. Cogswell JJ. Mitchell EB et al. Parenteral smoking, breast feeding and respiratory infection in development of allergic disease. *Arch Dis Child* 62:338, 1987.
10. Kjellman NIM. Effect of parenteral smoking on IgE level in children. *Lancet* i:993, 1981.
11. Frick OL, German DF et al. Development of allergy in children. I. Association with virus infections. *J Allergy Clin Immunol* 63:228, 1979.
12. Ray B., Biswas R. et al. Infant feeding practices in a rural community of west Bengal. *Indian J Publ Health*. 37: 26, 1993.
13. Fritsche R., Borel Y. Prevention of allergic sensitization to beta-lactoglobulin with conjugates made of beta-lactoglobulin coupled to isologous immunoglobulin-G. *J Allergy Clin Immunol* 93: 778, 1994.
14. Businco L, Lucenti P et al. Immunogenicity of a so-called hypoallergenic formula in at-risk babies: two case reports. *Clin Exp Allergy* 24: 1, 1994.
15. Hide DW., Gant C. Hypoallergenic formulas - have they a therapeutic role? (editorial). *Clin Exp Allergy* 24: 3, 1994.
16. Barau E. Dupont C. Allergy to cow's milk proteins in mother's milk or in hydrolyzed cow's milk infant formulas as assessed by intestinal permeability measurements. *Allergy* 49: 295, 1994.
17. Michaud L., Gottrand F et al. Cow's milk proteins intolerance disclosed by ulcero-necrotizing enterocolitis in a full-term infant. *Arch Fr Pediatr* 50:693, 1993.
18. Bernalola G., Echechipia S. et al. Occupational asthma and rhinoconjunctivitis from inhalation of dried cow's milk caused by sensitization to alpha-lactalbumin. *Allergy* 49:142, 1994.
19. Troncone R., Caputo N et al. Increased intestinal sugar permeability after challenge in children with cow's milk allergy or intolerance. *Allergy* 49: 142, 1994.
20. Heyman M., Darmon N. et al. Mononuclear cells from infants allergic to cow's milk secrete tumor necrosis factor alpha, altering intestinal function. *Gastroenterology* 106:1514, 1994.
21. Suaomalainen H., Soppi E. et al. Lymphocyte response to cow's milk proteins in patients with cow's milk allergy: relationship to antigen exposure. *Pediatr Allergy Immunol* 5: 20, 1994.
22. Mancini I., Soares F et al. Anticorpos ao leite de vaca em crianças normais segundo o tipo de aleitamento/Antibodies at milk substitutes in normal children according with the type of lactation. *J Pediatr (Rio Jan)* 69: 103, 1993.
23. Host A.. Cow's milk protein allergy and intolerance in infancy. Some clinical, epidemiological and immunological aspects. *Pediatr Allergy Immunol* 5: 1, 1994.
24. Cavagni G., Plebani A. et al.. Allergy to cow's milk proteins in childhood: the author's personal experience and new diagnostic and therapeutic proposals. *Pediatr Med Chir*. 16: 413, 1994.
25. Kuitunen M., Savilahti E. et al. Human alpha-lactalbumin and bovine beta-lactoglobulin absorption in infants. *Allergy* 49: 354, 1994.

26. Wilson NW., Self TW. et al.. Severe cow's milk induced colitis in an exclusively breast-fed neonate: case report and clinical review of cow's milk allergy. *Clin Pediatr* 29:77, 1990.
27. Short RV. What the breast does for the baby, and what the baby does for the breast. *Austr-New Zeland J Obst Gynecol* 34: 262, 1994.
28. Steinman HA., Potter PC. The precipitation of symptoms by common foods in children with atopic dermatitis. *Allergy Proc* 15: 203, 1994.
29. Fliss DM., Shoham I et al. Chronic suppurative otitis media without cholesteatoma in children in southern Israel: Incidence and risk factors. *Pediatr Infect Dis J* 10: 895, 1991.
30. Hattevig G., Kjellman B et al. The effect of maternal avoidance of eggs, cow's milk, and fish during lactation on the development of IgE, IgG and IgA antibodies in infants. *J Allergy Clin Immunol* 85: 108, 1990.
31. Chandra RK., Puri S et al. Influence of maternal diet during lactation and use of formula feeds on development of atopic eczema in high risk infants. *Brit Med J*. 299: 228, 1989.
32. Chandra RK., Hamed A. Cumulative incidence of atopic disorders in high risk infants fed whey hydrolysate, soy and conventional cow milk formulas. *Ann Allergy* 67: 129, 1991.
33. Businco L., Dreborg S et al. Hydrolysed cow's milk formulas. Allergenicity and use in treatment and prevention. *Pediatr Allergy Immunol* 4: 101, 1993.

ATOPIA EN ESTUDIANTES QUITEÑOS

AUTORES:

Dr. Rommel Valdivieso R. Md. Alergólogo H. Metropolitano y H. Vozandes, Quito.

Dr. Eduardo Correa-León. Md. Pediatra.

Dra. María del Carmen Romero. Md. General.

Dra. Mónica Estupiñán. Md. Alergóloga H. Metropolitano.

Dirección de los autores:

Av. de la República 307 y Av. Almagro (esq.). Edificio "TAURUS", 2do piso, dep. 2A. Tlf. 566-106

RESUMEN.-

Con el fin de detectar la presencia de atopia, definida como la presencia de pruebas alérgicas cutáneas positivas frente a uno o varios alérgenos, se llevó a cabo un estudio epidemiológico en un grupo de 110 estudiantes con edades comprendidas entre 6 y 20 años, pertenecientes a un plantel educativo mixto, de la ciudad de Quito.

Las pruebas cutáneas se las realizó mediante la técnica del prick test, con un grupo de alérgenos debidamente estandarizados (Abelló, Madrid, España). Se consideró prueba positiva aquella que presentó una pápula con un diámetro igual o mayor a 4 mm.

Cuarenta y ocho sujetos (43,6%), estaban sensibilizados a algún alérgeno. Cuarenta y tres (89,5%) de ellos lo estuvieron a *Dermatophagoides pteronissinus*, 33(68,7%) a *Dermatophagoides farinae*, 2 (4,1%) a *Tyrophagus putrescentiae*, 6 (12,5%) a *Lepidoglyphus destructor*, 10 (20,8%) a pólenes de gramíneas, 9 (18,7%) a pólenes de gramíneas cultivadas, 4 (8,3%) a pólenes de plantas silvestres, 13 (27%) a pelo de gato y 6 (12,5%) a pelo de perro.

Observamos una importante prevalencia de sensibilización a los ácaros del polvo de casa *D. farinae*, en el grupo de estudiantes investigados.

ABSTRACT.-

To assess the prevalence of atopy, defined as positive skin test reaction to at least one allergen, we carried out an epidemiological investigation in a group of 110 students aged 6 to 20 years old.

Skin prick test was done with a battery of well standardized allergens (Abelló, Madrid, España), a positive reaction was that with a wheal diameter of 4 mm or more.

Positive reaction to at least one allergen was present in 48 (43,6%) subjects; 43 (89,5%) of them were sensitized to *Dermatophagoides farinae*, 2 (4,1%) to *Tyrophagus putrescentiae*, 6 (12,5) to *Lepidoglyphus destructor*, 10 (20,8%) to grass pollen, 9 (18,7%) to cultivable grass pollen, 4 (8,3%) to weeds pollen, 13 (27%) to dog fur. We found an important prevalence of sensitization to dust mites *D. pteronissinus* and *D. farinae* in the group of students investigated.

INTRODUCCION.-

Las pruebas cutáneas alérgicas constituyen un importante método de diagnóstico e investigación de la patología atópica.

Esto es cierto a tal punto que la sola presencia de pruebas cutáneas positivas define al individuo atópico, es decir a aquel que entre sus características presenta la de producir anticuerpos IgE dirigidos contra determinados alérgenos ambientales (1,2).

Ya en 1873, Backley observó la relación entre pruebas cutáneas positivas y la polinosis (3). A partir de ello, múltiples autores han confirmado la asociación entre estas pruebas y las enfermedades alérgicas, e incluso se las ha usado para estudios de prevalencia de atopia en grandes poblaciones (4,5,6).

Sin embargo, para obtener el máximo rendimiento de estas pruebas alérgicas, es conveniente conocer su comportamiento en cada grupo poblacional en donde van a ser aplicadas, para cumplir este objetivo, nuestro grupo de trabajo ha realizado varias investigaciones sobre este tema, orientadas a aclarar la prevalencia de atopia (7), de enfermedades atópicas tales como asma bronquial, rinitis, dermatitis atópica, y urticaria (8), y de los distintos alérgenos causantes de atopia en nuestro medio (9,10).

El presente estudio fue realizado con el fin de definir la prevalencia de atopia, definida como pruebas cutáneas positivas frente a uno o varios alérgenos, en un grupo de estudiantes quiteños. Hemos utilizado para ello las pruebas alérgicas de punción o prick test, por la sencillez de la técnica, la ausencia casi total de reacciones adversas y lo económico de ellas en comparación con otras más sofisticadas y caras, pero que nos dan una información similar o menor a la obtenida de las pruebas cutáneas (11).

Pacientes y métodos.-

El estudio se llevó a cabo en un establecimiento educativo mixto de la ciudad de Quito, cuyos alumnos pertenecen a familias de estrato económico medio-alto.

De los 278 estudiantes asistentes a este plantel, 110 participaron en este estudio (39,5%); sus edades estaban comprendidas entre los 6 años 7 meses y los 20 años 3 meses, con una media de 12 años 3 meses. Cuarenta y siete de ellos (42,7%) eran varones y 63 (57,2%) eran mujeres.

Los alumnos que no intervinieron en el estudio lo hicieron por decisión propia o de sus padres y por causas variadas y banales, siendo la más común el temor infundado al estudio propuesto, de tal forma que su ausencia no altera los resultados del mismo.

Previo conocimiento de los objetivos y métodos del estudio y consentimiento escrito por parte de las autoridades y padres de familia, se procedió a realizar las pruebas alérgicas mediante técnica del prick test, utilizando para ello los reactivos enumerados en la tabla I, debidamente estandarizados en unidades biológicas y/o peso/volumen (Abelló, Madrid, España). Se los aplicó en la

TABLA 1
AEROALERGENOS PROBADOS EN PRICK TEST

Genero	Especie	Concentración
Dermatophagoides	ptronyssinus	100 B. U/ml
Dermatophagoides	farinae	"
Lepidoglyphus	destructor	" "
Tyrophagus	putrescentiae	"
Mezcla de pólenes		
Dactylis	glomerata	100 B.U/ml
Festuca	pratensis	"
Poa	pratensis	"
Phleum	pratensis	"
Lolium	perenne	"
Triticum	sativum	100 B.U/ml
Secale	cereale	"
Hordeum	vulgare	"
Avena	sativa	"
Artemisia	vulgaris	5% p/v
Chenopodium	album	"
Parietaria	judaica	"
Plántago	lanceolata	"
Taraxacum	officinale	"
Mezcla de hongos		
Alternaria	tenuis	5% p/v
Chaetomium	globosum	"
Cladosporium	fulvum	"
Cladosporium	hervarum	"
Fusarium	sp.	"
Aspergillus	amstelodami	5% p/
Aspergillus	fumigatus	"
Aspergillus	niger	"
Aspergillus	terreus	"
Otros		
Epitelio de perro		100 B.U/ml
Epitelio de gato		100 B.U/ml

B.U: Unidades Biológicas.
p/v: Peso/volumen

cara ventral de ambos antebrazos y la lectura la realizó de 10 a 20 minutos más tarde el mismo investigador.

Como control positivo se usó histamina a una concentración de 10mg/ml y como control negativo, solución glicerosalina.

Se consideró como respuesta positiva, aquella en la que el diámetro mayor de la pápula fue igual o mayor a 4mm.

Estudios Estadísticos.-

De los caracteres cualitativos se procedió a extraer la media, desviación estandar (SD), error estandar de la media (Sm) e intervalo de confianza (IC), y para su comparación usamos el estudio de homogeneidad de dos medias.

Para los caracteres cualitativos se utilizó el estudio de estimación de porcentajes, la distribución de porcentajes, la distribución binomial para muestras pequeñas y para su comparación el Chi cuadrado modificado por la corrección de Yates.

Resultados.-

De los 110 sujetos sometidos a este estudio, 48 (43.6%.. IC 34.2% y 52.9%., $p < 0.05$) estuvieron sensibilizados a algunos de los alérgenos probados. Veinte y cuatro de los sensibilizados fueron varones y 24 mujeres.

De los estudiantes sensibilizados, 12 (25%) lo estuvieron a un solo alérgeno, mientras que 36 (75%) lo estuvieron a dos o más de los alérgenos testados. Esta diferencia fue estadísticamente significativa, con una $p < 0.001$.

Cuarenta y tres (89.5., IC 78.2 y 96.7%., $p < 0.05$) de los sujetos sensibilizados, lo estuvieron a *Dermatophagoides pteronyssinus* y 33 (68.7%., IC 55.4% y 82.1%., $p < 0.05$) lo estuvieron a *Dermatophagoides farinae*. La diferencia entre estos dos porcentajes fue también estadísticamente significativa con una $p < 0.05$. Sólo uno de los niños sensibilizados a *D.* no lo estuvo a *D. pteronyssinus* no lo estuvieron a *D. farinae*.

Las sensibilizaciones a los otros alérgenos estudiados fueron claramente menores a las de los ácaros del polvo de casa, tal como se aprecia en la tabla II y su diferencia fue estadísticamente significativa con una $p < 0.001$.

El tamaño promedio de la pápula obtenida con cada uno de los alérgenos, en el grupo estudiado, fue mayor que la producida por la histamina, en casi todos ellos, tal como se aprecia en la tabla III y lo fue de forma estadísticamente significativa para *D. pteronyssinus* ($p < 0.01$), *D. farinae* ($p < 0.05$), *L. destructor* ($p < 0.05$), polen de gramíneas ($p < 0.01$) y polen de gramíneas cultivadas ($p < 0.01$).

Solo los pólenes de plantas silvestres y el de *T. putrescentiae* dieron tamaños de pápula menores que la histamina, siendo significativamente menor el obtenido con *T. putrescentiae* ($p < 0.01$).

El control negativo, en cambio, tuvo siempre una pápula de diámetro menor a 3 mm, el 100% de los casos.

Al dividir a los sujetos del estudio por edades, observamos que en el grupo de 6 a 10 años, 18 (41.8%) estaban

sensibilizados, en el grupo de 11 a 15 años, 21 (47.7%) lo estaban. Estas diferencias, al igual que al separarlos en grupos de edades entre 6 y 12 años ($n=27$, 42.8%) y 13 a 20 años ($N=21$, 44.6%), no fueron estadísticamente significativas.

Discusión.-

Como parte de una serie de estudios epidemiológicos sobre la prevalencia de atopia en la población infanto-juvenil de nuestra ciudad, realizamos la presente investigación.

Encontramos una alta prevalencia de atopia (43.6%), definida como pruebas cutáneas positivas frente a uno o más alérgenos, en la muestra estudiada. También Barbee (4), en sus investigaciones realizadas con 3101 sujetos mayores de 2 años, encontró una alta prevalencia de pruebas cutáneas positivas, 34% en la muestra total, porcentaje que se incrementó al 52% hacia la primera mitad de la tercera década de la vida. Esto concuerda también con estudios realizados anteriormente por nuestro grupo de trabajo (7,8), en los que encontramos sensibilizaciones en el 43.1% de una muestra de 58 niños estudiados. Con la muestra actual de 110 estudiantes, observamos que los porcentajes de atopia encontrados se mantienen, al igual que la importancia anotada anteriormente, de los ácaros del polvo de casa *Dermatophagoides pteronyssinus* y *farinae* como causantes del mayor número de sensibilizaciones entre los sujetos de ambos estudios. Sin embargo, en esta investigación, a diferencia de la anterior, encontramos que el porcentaje de sensibilizados a *D. pteronyssinus*, es significativamente mayor al de *farinae* y además, que varios estudiantes se encontraban sensibilizados a *D. pteronyssinus* y no a *D. farinae*. Lo contrario solo sucedió en un caso. Todo esto nos habla de la mayor capacidad sensibilizante del *D. pteronyssinus* frente al *D. farinae*, en nuestro medio, cosa observada antes por nosotros en pacientes afectados de rinitis y asma bronquial (9,10).

Otro punto interesante encontrado en este estudio es la capacidad predominante de polisensibilización frente a la monosensibilización en los sujetos atópicos. Esto se comprende si razonamos diciendo que la persona que tiene la capacidad de ser alérgica, lo es frente a varias de las sustancias que reúnen las características necesarias para sensibilizar y no exclusivamente a una con discriminación de las demás. Puede ser esta una de las razones que explique la concomitancia casi generalizada de sensibilizaciones a *D. pteronyssinus* y *D. farinae* en la población estudiada, a pesar del mencionado predominio del primero sobre el segundo.

También otros autores latinoamericanos han encontrado en sus investigaciones, la presencia de los ácaros del polvo de casa como factores importantes de sensibilización y producción de enfermedades alérgicas (12,13), lo cual confirma la presencia cosmopolita ya mencionados por otros investigadores (14, 15, 16).

Sin embargo en nuestro estudio encontramos un

TABLA II
NÚMERO DE SUJETOS SENSIBILIZADOS A LOS DIFERENTES AEROALERGENOS.

Alergeno	N.- de sujetos sensibilizados	% del total de sensibilizados
D. pteronyssinus	43	89.5
D. farinae	33	68.7
L. destructo	6	12.5
T. putrescentiae	2	4.1
Pólenes 1	9	18.7
Pólenes 2	10	20.8
Pólenes 3	4	8.3
Hongos 1	0	0
Hongos 2	0	0
E.de perro	6	12.5
E. de gato	13	27.0

Pólenes 1: Avena, secale, triticum.

Pólenes 2 Dactylis, festuca, lolium, phelum, poa.

Pólenes 3 Artemisa, Chenopodium, parietaria, plántago, taraxacum

Hongos 1: Alternaria, chaetomium, cladosporium fulvum, hervarium, fusarium.

Hongos 2: Aspergillus amstelodami, fumigatus, niger, terreus.

Tabla III
Tamaño medio de la papula obtenida con los diferentes alergenios probados

Alergenios	x	SD	CV(%)	Sm	IC p <0 .01
D. pteronyssinus	6.48	2.11	32.6	0.32	0.84
D. farinae	5.66	1.80	31.8	0.31	0.80
L. destructor	6.83	2.00	27.7	0.89	2.31
T. putrescentiae	4.00	0	0	0	0
Pólenes 1	6.87	2.02	29.5	0.76	2.05
Pólenes 2	7.10	2.38	33.59	0.79	2.06
Pólenes 3	4.75	0.82	17.4	0.47	1.23
E. de perro	6.50	2.21	34.11	0.98	2.56
E. de gato	5.46	1.90	34.90	0.54	1.42
Histamina	4.98	1.06	21.20	0.10	0.26

x: Media

SD: Desviación estandar

SV: Coeficiente de variación

Sm: Error estandar de la media

IC: Indice de confianza

P: Probabilidad de error

predominio significativo entre la sensibilización a ácaros del polvo de casa y los otros alérgenos probados, lo cual indica que estos ácaros lideran a los alérgenos con capacidad sensibilizante en nuestro medio. De lejos le siguen los epitelios de animales (gato y perro) y los pólenes, en especial los de gramíneas.

Posteriormente y a diferencia de lo encontrado por Puerta Llerena et al, en Cartagena, Colombia (17), encontramos a los ácaros de depósito *Lepidoglyphus destructor* y *Tyrophagus putrescentiae*, con una aparente escasa capacidad de sensibilización en el grupo estudiado.

Se vuelve a repetir lo encontrado en los estudios anteriores, (7, 8, 9), con respecto al grupo de hongos que hemos investigado: ausencia total de sujetos sensibilizados a ellos, lo cual nos habla de la escasa o nula importancia alergológica de estos alérgenos en nuestro medio.

A pesar de encontrar en este estudio, un mayor número de varones atópicos, no pudimos obtener diferencias significativas entre las sensibilizaciones en el grupo de varones y mujeres, ni en los diferentes grupos de edad en los que hemos dividido las muestras.

Estos estudios realizados en nuestro país, son interesantes en cuanto nos enseñan el comportamiento de la patología alérgica en nuestro medio. Esta se comporta lógicamente, de forma diferente según cambie la genética de la población y el medio ambiente al cual se ve expuesta. Es así que en algunos estudios realizados en otros países (4), encuentran a los pólenes con mayor fuente desde sensibilización y al *D. farinae* predominando sobre el *D. pteronyssinus* como sucede en Japón (18). De forma similar, estudios realizados en Venezuela por Linch et al (19, 20, 21), nos hablan de un comportamiento diferente a la atopía según se trate de poblaciones indígenas o mestizas, zonas rurales o urbanas o grupos poblacionales de nivel socioeconómico alto o bajo. Incluso en nuestro país Kaplan Larrick et al. (22, 23) observaron la ausencia casi total de atopía en la población waorani, a pesar de poseer los niveles de IgE total más altos encontrados en alguna población del mundo.

Concluyendo, mediante técnica del prick test y en un grupo de estudiantes quiteños, de edades comprendidas entre 6 y 20 años, hemos encontrado una importante prevalencia de atopía. Observamos que los ácaros del polvo de casa, *Dermatophagoides pteronyssinus* y *Dermatophagoides farinae* constituyen los alérgenos con mayor capacidad sensibilizante entre aquellos que hemos probado en esta investigación.

Bibliografía .-

- 1.- Davies RJ, Blainey AD, Pepys J. Occupational asthma. In Middleton E Jr, Reed CE, Ellis EF, (Eds.) Allergy. Principles and practice. The C. V. Mosby Company. Sant LOuis. 1983.
- 2.- Pepys J. Atopy. In Gell, PGH, Coombs RRA, Lachmann PJ, (Eds.) Clinical Aspectsof immunology. Blackwell Scientific Publications. Oxford, 1975.
- 3.- Blackely CH: Experimental researches on the cause and nature of catarrhus aestivus. London, Baileiere, Tindal and Cox, 1873.
- 4.- Barbee RA, Lobowitz MD, Thompson HC and Borrows B.: Immediate skin-test reactivity in a general population sample. Ann. Intern. Med., 84, 129-133, 1976.
- 5.- Paggiaro PL, Bacci E, Amram DL, et al.: sckin reactivity and specific IgE levels in the evaluation of allergic sensitivity to common allergens for epidemiological purposes. Clin. Allergy, 16, 49-55, 1986.
- 6.- Barbee RA, Kaltenborn W, Lebowitz M, Borrows B.: Longitudinal changes in allergen skin test reactivity in a community population sample. J. Allergy Clin. Immunol. 79, 16-24, 1987.
- 7.- Valdivieso R, Estupiñan M. Romero M del C, Correa E.: Atopia en escolares quiteños. 1. Atopia y pruebas cutáneas. Revista Médica Vozandes. 5, 35-40, 1991.
- 8.- Valdivieso R, Correa E, Romero M del C, Estupiñan M.: Atopia en escolares quiteños. 2. Prevalencia de asma, rinitis, dermatitis atópica y urticaria. Metrociencia (en prensa).
- 9.- Valdivieso R.: Aeroalérgenos en rinitis crónica y asma bronquial. Revista Médica Vozandes, 4, 17-20, 1990.
- 10.- Valdivieso R.: Prevalencia de sensibilización a *Dermatophagoides pteronyssinus* y *Dermatophagoides farinae* en rinitis crónica y asma bronquial. Metrociencia, 1, 22-28, 1990.
- 11.- Nelson H.: diagnostic procedures in allergy. 1. Allergy skin testing. Ann. Allergy, 51, 411-417, 1983.
- 12.- Prieto L, Juan A, García R, Huerta J.: ASthma in children: study of 1000 cases (abstract). J. Allergy Clin. Immunol, 87, 292, 1991.
- 13.- García-Ibañes R. Fernandez-Caldas E. García-Ramos E, et al.: Aeroallergen sensitivity in high altitude Guatemala city (abstract). J. Allergy Clin. immunol, 87, 293 1991

- 14.- Platts-Mills TAE, de Weck AI.: Dust mite allergens and asthma-A worldwide problem. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 83, 416-
- 15.- Characterization of a major allergen from the house dust mite *dermatophagoides farinae*. *Int. Archs. Allergy Appl. Immun.*, 81, 214-223, 1986.
- 16.- Charpin D, Kleisbauer JP, Lanteaume A, et al.: Asthma and allergy to house dust mites in populations living in high altitude. *Chest*, 93, 758-761, 1988.
- 17.- Puerta Llerena L, Fernandez Caldas E, Caraballo Gracia L, Lockey RF.: Sensitization to *Bomia tropicalis* and *lepidoglyphus destructor* in *Dermatophagoides* spp-allergic individuals. *J. Allergy Clin., Immunol.*, 88, 943-950, 1991.
- 18.- Miyamoto T, Oshima S, Ishizaki T, Sano S.: Allergenic identity between the common floor mite (*Dermatophagoides farinae*) and house dust as a causative agent in bronchial asthma. *J. Allergy*, 42, 14-28, 1968.
- 19.- Lynch NR, López R, Istúriz C, Tenías-Salazar E.: Allergic reactivity and helminthic infection in amerindians of the amazon basin. *Int. Archs. Allergy Appl. Immun.*, 72, 369-372, 1983.
- 20.- Lynch NR, DiPrisco Fuenmayor MC.: High allergic reactivity in a tropical environment. *Clin. Allergy*, 14, 233-240, 1984
- 21.- Lynch NR, López RI, DiPrisco Fuenmayor MC, et al.: Allergic reactivity and socio-economic level in a tropical environment. *Clin Allergy*, 17, 199-207, 1987.
- 22.- Kaplan JE, Larrick JW, Yost JA.: Hiperimmunoglobulinemia E in the Waorani, an isolated amerindian population. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 29 (5), 1012-1017, 1980.
- 23.- Larrick JW, Buckley CE, Machamer CE, et al.: Does Hiperimmunoglobulinemia E protect tropical populations from allergic disease?. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 71, 184-188, 1983.

TEST CUTANEOS DE SENSIBILIZACION DE TIPO INMEDIATO

Dr. Hernán Proaño Rodríguez.
Servicio de Alergología del H. CAM

INTRODUCCION

Las pruebas de sensibilización cutánea han sido consideradas por décadas, desde los inicios de la especialidad, como el elemento de mayor importancia para el diagnóstico de las enfermedades atópicas.

Esta actitud, a la luz de los conocimientos actuales y de la experiencia acumulada, debe someterse, por parte del médico práctico y del especialista a un juicio crítico severo, considerando las limitaciones de este procedimiento complementario de diagnóstico ya que los test cutáneos no constituyen, por sí solos, un sustituto de la anamnesis meticulosamente recogida y del examen físico escrupulosamente realizado que son los elementos de la historia clínica en los que deben fundamentarse el diagnóstico y la proposición, selección, realización e interpretación de los test. Las pruebas cutáneas deben considerarse solamente como uno más de los exámenes complementarios en la exploración del paciente alérgico para confirmación del diagnóstico clínico.

BASES FISIOPATOLOGICAS.-

Se presupone que en la piel de los pacientes se encuentran uniformemente distribuidos mastocitos a los que se han integrado unidades de inmunoglobulina E específicas, cuando son alérgicos. El momento en que se aplica, experimentalmente, el antígeno al que está sensibilizado el paciente, se provoca, localmente, su integración con el anticuerpo, la degranulación de las células cebadas *in situ* y la liberación de mediadores químicos que provocan en ese momento, y en el mismo sitio de aplicación del antígeno, una respuesta vascular (triple respuesta de Lewis) que se traduce en el apareamiento de eritema, pápula o roncha en relación con la cantidad de histamina liberada y que correspondería, teóricamente, a la intensidad de la sensibilización del paciente.

Para discusión posterior debe resaltarse el hecho de que la lectura de los test cutáneos presupone el reconocimiento de una respuesta vascular que puede desencadenarse también por otros factores, que no son la presencia de la Ig E específica y degranulación de las células cebadas sino que pueden depender de la naturaleza irritante de la sustancia aplicada como antígeno y aún el pH de la solución, y de la respuesta vascular alterada, como sucede en los casos de dermatografismo.

La observación de una respuesta cutánea positiva hace presuponer que los síntomas y signos que presenta un pacien-

te ocurren por un mecanismo idéntico y el simplificar de ésta forma el pensamiento es la causa frecuente de errores de diagnóstico que conducen a recomendaciones y tratamientos ineficaces y peligrosos. Cuantas veces se han visto pacientes sometidos a dietas de exclusión, fundamentadas en pruebas cutáneas y que pueden conducir a estados de carencia y desnutrición y, por otro lado, inútiles para controlar los síntomas de los enfermos.

PREPARACION DE LOS ANTIGENOS.-

Los antígenos son sustancias de alto peso molecular, generalmente de naturaleza proteica, capaces de estimular el sistema inmunocompetente y provocar la producción de inmunoglobulinas específicas o anticuerpos, con los que reaccionan por diferentes mecanismos, uno de los cuales es el llamado anafiláctico o reacción de tipo I, según la clasificación de Gell y Coombs.

Para poner en evidencia y cuantificar este tipo de reacción se utilizan, entre otros procedimientos, los test cutáneos que utilizan sustancias inhalantes: polvo de habitación, que debería reemplazarse, en la práctica clínica y de laboratorio, por extracto de diversas especies de dermatofagoides como el *pteronisinius* y el *farinae*; pólenes de gramíneas y de pastos, como por ejemplo pólenes de las especies *dactylis*, *phleum*, *cynodon*, *holcus*, *amaranthus*, *artemisia*, *poa*, etc; hongos como por ejemplo *mucor*, *hormodendrum*, *aspergillus*.

No se citan a los alimentos y a los medicamentos como fuentes para preparación de antígenos, por lo que la correspondencia entre el resultado de una prueba cutánea y la realidad clínica es muy baja, apenas el 10% en alergia a los alimentos y nula en relación a las manifestaciones de reacciones indeseables a las drogas, las que pueden ocurrir por mecanismos muy diferentes a los alérgicos: sobredosis, intolerancia, idiosincracia, efectos enzimáticos específicos, efectos colaterales, trastornos de la metabolización de las drogas por fallas hepáticas o renales, interacción medicamentosa, etc, mecanismos y realidades que no pueden ser detectadas por una simple prueba cutánea diseñada para establecer la presencia o ausencia de reagina, posteriormente identificada como Ig E.

Por otro lado es conocido que en la estructura molecular de muchas sustancias proteicas que sensibilizan a los individuos atópicos, y que pueden emplearse como antígenos para la exploración diagnóstica, existen en realidad algunos o muchos "determinantes antigénicos" que son grupos pequeños de aminoácidos capaces de establecer la respuesta inmunológica contra toda la molécula proteica de la que son constituyentes. En la práctica clínica no podemos contar con estos determinantes antigénicos que se utilizan para trabajos de investigación.

Para lograr el más alto grado de confiabilidad en los resul-

tados de las pruebas cutáneas se debe contar con el material de la más grande pureza y esto presupone, que debe recogerse para la preparación de antígenos comerciales, cantidades importantes de pólenes o de hongos, o de dermatofagoides, individualizados, sin mezclas ni impurezas que al contaminar el material proporcionarán un elemento de diagnóstico inespecífico y de poca trascendencia para un diagnóstico que no sea otro que de sensibilización a un grupo de elementos: mezcla de pólenes de gramíneas, mezcla de plumas, polvo de habitación, mezcla de hongos, etc.

La preparación de los antígenos para pruebas de sensibilidad cutánea se realiza con un procedimiento o método que se inicia con la extracción del antígeno, colocando la sustancia con una solución extractora especial, y por algunos días.

Se continúa con un procedimiento de concentración, por evaporación de la sustancia extractora, luego debe someterse al preparado a un sistema de aclaramiento, purificación y esterilización y por último a una fase de valoración de la potencia antigénica, o titulación, empleando métodos de dosificación de unidades de nitrógeno proteico (PNU).

El procedimiento para la preparación de antígenos es muy complejo y exige instalaciones de laboratorio y personal especializado, por lo que es común que se adquieran soluciones concentradas de antígenos de grandes laboratorios, con las que se pueden realizar diluciones para preparar soluciones para pruebas cutáneas y preparación de vacunas para tratamientos de hiposensibilización.

TECNICA DEL EXAMEN.-

Pueden utilizarse diferentes técnicas:

- 1.- Prick test, que consiste en la realización de una puntura que se realiza a través de una gota del antígeno colocado generalmente en la cara anterior del antebrazo del paciente, con aguja hidérmica;
- 2.- Escarificación, que se ejecuta trazando una pequeña línea escarificada sobre la que se coloca el antígeno de prueba; o
- 3.- Inyección intradérmica de una solución acuosa del antígeno.

Desde hace algunos años se cuenta con lancetas que están impregnadas en su punta de cantidades estandarizadas de antígenos, con las que se realiza un procedimiento de Prick test y este procedimiento que tiene muchas ventajas, está limitado únicamente por su costo.

Después de 15 a 20 minutos se retira el antígeno y se procede a la lectura e interpretación y calificación de los resultados:

Negativo o 0, cuando no se presenta ninguna respuesta,
Dudoso o + cuando se presenta eritema,
Positivo débil o ++ cuando se forma una pápula pequeña,
Positivo moderado o +++ cuando se forma una roncha,
Positivo fuerte o ++++ cuando la roncha se manifiesta además con pseudópodos.

Debe considerarse la posibilidad de resultados Falsos Positivos, por efecto irritante de la solución con la que se explora a los pacientes, y más frecuentemente por dermografismo, y Falsos Negativos, cuando el paciente se encuentra bajo el efecto de antihistamínicos, Ketotifeno o Cromoglicato disódico.

Los corticoides no interfieren en la respuesta del paciente a esta prueba.

INDICACIONES DE LOS TEST CUTANEOS.-

Las pruebas de sensibilidad cutánea están indicadas y constituyen un elemento importante de ayuda diagnóstica en los pacientes que sufren Rinitis Alérgica, estacional o perenne; en los que presentan cuadros de Asma Bronquial Atópica; en algunos pacientes con Conjuntivitis Estacional; en enfermos con Dermatitis Atópica, aún cuando en ellas la erupción cutánea es constitucional en forma primaria y la sensibilización, que es una consecuencia de su condición genética puede no ser responsable del eczema y si de otras manifestaciones de alergia respiratoria, digestiva o cutánea.

CONTRAINDICACIONES DE LOS TEST CUTANEOS.-

No existen contraindicaciones de los test cutáneos, pero en salvaguardia de un procedimiento racional y útil en las enfermedades atópicas no deben ejecutarse cuando el diagnóstico clínico y de gabinete conducen al reconocimiento de enfermedades de la piel o del aparato respiratorio en las que nada tiene que ver la hipersensibilidad de tipo I y peor todavía utilizar resultados controversiales de los test para plantear tratamiento hiposensibilizante que nada tiene que hacer en otro tipo de enfermedades que no sean las atópicas, aún en las que los resultados de estos tratamientos no son siempre absolutamente eficaces.

SIMPOSIO "GLAXO" : LOS GRANDES TEMAS INMUNO-ALERGOLOGICOS

ASMA Y EMBARAZO

Dr. Sergio Barba A
Dra. Marcela Recalde P

PARTICIPANTES : Dr. Plutarco Naranjo (*)
Dr. Fernando Pazmiño (*)
Dr. Efrén Guerrero (**)

INTRODUCCION

Dr. Plutarco Naranjo

El asma es considerada como una "Alergia Mayor" junto con la rinitis y cierto tipos de urticaria y angioedemas particularmente graves. El período fértil de la mujer, especialmente entre los 20 y 40 años de edad, es una época en que, por causas desconocidas -quizás hormonales-, la frecuencia del asma y de todas las enfermedades de tipo alérgico disminuyen. Igualmente, aunque no sea la regla, la intensidad de los accesos asmáticos disminuye.

La incidencia de las alteraciones pulmonares obstructivas crónicas (EPOC), que incluyen especialmente al asma, se registra entre el 0.3% al 1.4% de las embarazadas. La morbimortalidad por asma en embarazadas que es de un 5% en Estados Unidos, por causas tampoco conocidas es del 16% en Noruega.

De igual manera, según Turner, entre las asmáticas que se embarazan, un 50% mantienen su enfermedad igual, mientras que un 25% de ellas mejora y el restante 25% empeora. Guardando respeto a algunas estadísticas, en general en el medio, hay que esperar que una tercera parte de asmáticas que se embarazan mantengan su cuadro asmático igual que antes, que un 30% mejoren y que el otro 30% empeoren.

FISIOLOGIA Y FISIOPATOLOGIA RESPIRATORIA DURANTE EL EMBARAZO

Dr. Efrén Guerrero

Existen cambios fisiológicos en la función respiratoria durante el embarazo, los cuales pueden tener ingerencia en las manifestaciones clínicas de una asmática embarazada.

Tabla No.1: CAMBIOS ANATOMICOS DE LA CAVIDAD TORAXICA EN EL EMBARAZO

DIAFRAGMA	Elevado en 4 cm
DESPLAZAMIENTO DIAFRAGMATICO	Incrementado
ANGULO SUBESTERNAL	Incrementado de 630 a 1030
DIAMETRO TRANSVERSO	Incrementado en 2 cm
VOLUMEN DE CIERRE	Sin cambios o incrementado
ELASTICIDAD DE LA PARED TORAXICA	Disminuida

(*) Sociedad Ecuatoriana de Alergología, Inmunología y CC AA.
(**) Sociedad Ecuatoriana de Neumonía

En el primer trimestre de gestación hay disminución de la difusión del monóxido de carbono, el cual es veinte veces más difusible que el oxígeno, lo cual es posiblemente debido al depósito de mucopolisacáridos en los capilares pulmonares inducido por la disminución de estrógenos.

Tabla No.2: BALANCE ACIDO-BASE DURANTE EL EMBARAZO (QUITO)

	NO EMBARAZADA	EMBARAZADA
PO2 (mm Hg)	60-65	60-70
PCO2 (mm Hg)	28-33	25-30
pH Arterial	7.38-7.44	7.40-7.45
Bicarbonatos (mEq/l)	18-24	18-21
Déficit de Bases	0.07	3-4

En el segundo y tercer trimestre, especialmente por el aumento del tamaño uterino, se va a alterar la mecánica respiratoria, lo cual se traduce en alteraciones de la Pruebas Funcionales Respiratorias (PFR): disminución de la Capacidad Vital Forzada, esto es, de la Capacidad Vital Total a expensas de la disminución del Volúmen de Reserva Espiratorio y del Volúmen Residual. Por estímulo de la Progesterona, aumenta el Volúmen de Tidal, lo que hace que aumente también el Volúmen Minuto Respiratorio, compensando en parte el aumento del consumo del oxígeno.

Tabla No.3: CAMBIOS EN LOS VOLUMENES Y CAPACIDADES EN LA SEGUNDA MITAD DEL EMBARAZO

VOLUMENES	
Volúmen de Reserva Inspiratoria	Incrementa 300 ml
Volúmen de Tidal	Incrementa 200 ml
Volúmen de Reserva Espiratoria	Disminuye 200 ml
Volúmen Residual	Disminuye 300 ml
CAPACIDADES	
Capacidad de Reserva Inspiratoria	Incrementa 500 ml
Capacidad Residual Funcional	Disminuye 500 ml
Capacidad Vital	Incrementa 300 ml
Capacidad Pulmonar Total	No cambia

Durante todo el embarazo hay un aumento del consumo de oxígeno que de la normalidad, de aproximadamente 200 ml por minuto, aumenta en un 32%, equivalente entre 280 y 290 ml por minuto. Durante la labor de parto el consumo de oxígeno se calcula que oscila alrededor de los 700 ml por minuto. En general en las mujeres embarazadas, la disnea es normal en un 70% al 75% durante el segundo y tercer trimestre, siempre y cuando no se acompañe de tos ni sibilancias.

Tabla No.4: FUNCIONES PULMONARES DURANTE EL EMBARAZO

Volúmen Expiratorio Forzado de 1"	SIN CAMBIOS
Volúmen de Cierre	SIN CAMBIOS O LIGERO AUMENTO
Volúmen Minuto	40%-50% INCREMENTO
Ventilación Alveolar	40%-50% INCREMENTO
Frecuencia Respiratoria	NO CAMBIO O LIGERO AUMENTO
Consumo de Oxígeno en reposo	15%-20% INCREMENTO

En la Asmática embarazada se van a suceder algunas alteraciones respiratorias funcionales:

Tabla No.5: MAYORES CAMBIOS FUNCIONALES RESPIRATORIOS DEL EMBARAZO

DISMINUCION DEL VOLUMEN RESIDUAL
INCREMENTO DE LA SENSIBILIDAD DEL CENTRO RESPIRATORIO A PCO2
INCREMENTO DE LA VENTILACION
INCREMENTO DEL PO2
DISMINUCION DE LA PCO2
ALCALOSIS RESPIRATORIA COMPENSADA
DISMINUCION DEL VEF-1 EN LAS EXACERBACIONES

Si es que el asma es crónico, cuando se reagudiza en forma leve, se presentará hipoxemia más hipocapnea con alcalosis respiratoria. La alcalosis respiratoria es parcialmente compensada por el riñón. En la gasometría la PaO₂ aumenta por el incremento del Volúmen Minuto, con disminución concomitante de la PaCO₂. El pH puede mantenerse normal o estar ligeramente aumentado.

Según la gravedad del broncoespasmo, la saturación de oxígeno en la vena umbilical va a disminuir, pudiéndose ocasionar algún grado de distress respiratorio en el feto. Si se llega a límites mayores, el mecanismo de hipoxia ocasionará partos prematuros, niños de bajo peso, alteraciones placentarias, e incluso desprendimientos espontáneos.

Tabla No. 6: BALANCE ACIDO-BASE Y GASES SANGUINEOS (QUITO) EN PACIENTES ASMATICAS

	NO EMBARAZADA	EMBARAZADA
(*) PO ₂ (mm Hg)	60-65	DISMINUYE
PCO ₂ (mm Hg)	35-40	NORMAL O ALTA
pH Arterial	7.38-7.44	ALTO O BAJO
Bicarbonato (mEq/l)	24-30	NORMAL O BAJO
Déficit de base	0.07	NORMAL O BAJO

(*) Según el grado de exacerbación

La caída de los valores espirométricos de la asmática embarazada, especialmente del VEF-1, cuando la enfermedad se reagudiza es más ostensible cuando la paciente se encuentra acostada, por lo cual el cambio de posición ayudará a mejorar la perfusión.

EFFECTOS INMUNOLOGICOS EN LA ASMÁTICA EMBARAZADA

Dr. Fernando Pazmiño

Se debe considerar que en una buena proporción el asma de las embarazadas puede ser de origen alérgico (Reacción de Daño Inmunológico de tipo I). En éste sentido, las posibilidades que tiene el niño para desarrollar asma alérgica, oscila entre el 12% y 15%.

Si es que la madre tiene asma bronquial alérgica, la posibilidad de que el niño tenga enfermedad alérgica es del 25%. Si es que el padre y la madre son alérgicos, el niño tiene el 50% de posibilidades. Si el cuadro alérgico del padre y la madre son similares, las probabilidades están alrededor del 75% para desarrollar una determinada enfermedad alérgica.

El niño de la madre asmática tiene un 20% de probabilidades de desarrollar síntomas antes de los 18 meses de edad.

Un marcador funcional de susceptibilidad a enfermedad alérgica, constituye la determinación de los niveles de IgE total en la sangre de cordón umbilical. Si los valores se encuentran sobre las 5.5 UI/ml, existen más probabilidades de desarrollar enfermedad alérgica, que cuando los niveles se encuentran en 1 UI o sus niveles no son detectables.

El curso del asma durante el embarazo es variable. Se ha sugerido que las pacientes con asma sintomática previa al embarazo es más probable que presenten enfermedad activa durante su tiempo de gestación.

Existen factores que pueden potencialmente mejorar la enfermedad, como son el incremento de la progesterona, de los nucleótidos cíclicos intracelulares, probable aumento de factores relajantes de la musculatura lisa por parte de las células endoteliales, el incremento del cortisol libre y el cambio en las células B productoras de IgE. Pero también existen factores que pueden empeorar al asma durante el embarazo, como son la congestión de las mucosas nasal y bronquial, el incremento de la prostaglandinas plasmáticas, la disminución de la Capacidad Funcional Residual y el estado emocional de la paciente.

En general las mujeres asmáticas no bien controladas, presentan más tendencia a la hiperemesis (por el estímulo de la medicación, especialmente de los xánticos), sus productos son de bajo peso; existe controversia respecto a las dismorfias relacionadas sobre todo con la medicación recibida.

EL TRATAMIENTO DEL ASMA BRONQUIAL DURANTE EL EMBARAZO

Dr. Efrén Guerrero

Son Factores de Riesgo las drogas utilizadas para el tratamiento del asma durante el embarazo.

Una buena cantidad de ellas, han sido clasificadas dentro del grupo B de dismorfogénesis por la F.D.A.. En ésta categoría se encuentra la Terbutalina y el Cromoglicato disódico.

En la categoría C se encuentra la Beclometasona, el Albuterol, la Teofilina. En la categoría D está la Triamcinolona.

En nuestro país para el Asma Crónica se utiliza la Beclometasona en dosis inhalables de 50 ug por cada "puff" (en otros países existe la presentación de hasta 250 ug). Se calcula que la inhalación de 400 a 600 ug equivalen a 5 mg de prednisona oral. En general aún que la administración inhalatoria de corticoides disminuye los riesgos de hipercorticismismo, se va a presentar supresión adrenal luego de la inhalación de más de los 100 ug diarios.

<p>Tabla No.7: CATEGORIZACION DE LA F.D.A. DE LA TERATOGENICIDAD DE LOS MEDICAMENTOS</p> <p>A: Drogas sin riesgos en estudios bien controlados B: Drogas sin riesgo en animales. No hay estudios en humanos C: Drogas con algún riesgo en animales. No hay estudios adecuados en humanos ni en animales. D: La droga se asocia a efectos teratogénicos, pero el beneficio a obtenerse sobrepasa al riesgo. E (X): La droga se asocia a efectos teratogénicos y el riesgo de su uso sobrepasa al beneficio. NC: Droga No-Categorizada. Su uso es aceptable, pero el riesgo debe ser muy inferior al beneficio a obtenerse.</p>

Dr. Fernando Pazmiño

El uso crónico de corticosteroides puede predisponer a envejecimiento prematuro de la placenta, así como a su desprendimiento también prematuro. Los medicamentos beta-adrenérgicos aumentan la secreción de hormona del crecimiento y pueden interferir con la labor del parto. De hecho, algunos de ellos, como el fenoterol están indicados en casos de contracciones prematuras.

Dr. Plutarco Naranjo

Parte del tratamiento en el asma alérgica, consistirá como se ha dicho anteriormente en el Consejo Genético, así como en las medidas profilácticas de evitar exposiciones a los alérgenos inhalables medioambientales, dietas excesivamente ricas en proteínas.

Se debe prolongar la alimentación con seno materno debido a que evitan algunas infecciones virales las cuales son estimulantes de la síntesis de IgE.

Dr. Rommel Valdiviezo

Se pueden utilizar Corticosteroides en el control del asma de la embarazada ?

Dr. Efrén Guerrero

Su utilización especialmente por vía inhalatoria debe ser considerada para el control de los síntomas. Durante el primer trimestre existe algún riesgo de dismorfogénesis. Posteriormente, las dosis de corticoides inhalados entre 400 a 600 ug por día equivalen a la administración oral de 5 mg de Prednisona. Particularmente la administración de 10 mg de Prednisona a día alterno es segura

<p>Tabla No.9: MANEJO FARMACOLOGICO AMBULATORIO DE LA ASMATICA GESTANTE</p> <p>CRONICA: Inhalar Terbutalina 1-2 puffs cada 6 horas y PRN Inhalar 2 puffs de Cromoglicato 4 veces al día (luego de la Terbutalina). Inhalar Beclometasona 2-4 puffs cada 6 a 12 horas. Tomar Teofilina en forma regular. Tomar cursos cortos de Prednisona regulares o a día alterno</p> <p>SINTOMAS SUBAGUDOS: Inhalar Terbutalina 3 puffs cada 3 horas Teofilina oral Corticosteroides orales Antibióticos si es que hay focos infecciosos Vigilar la hidratación</p>

<p>Tabla No.10: MANEJO FARMACOLOGICO DEL ASMA AGUDA DURANTE EL EMBARAZO (*)</p> <ol style="list-style-type: none"> Oxígeno Inicialmente 3-4 L/min Luego ajustar para mantener pO2 >70 y saturación de O2 > 95 Fluidos glucosados 100 ml/hora inicialmente Nebulización de Terbutalina (**)(2 mg + salina 4 ml) Puede ser repetida cada 20-30 minutos, monitorizando la frecuencia del pulso hasta que el pO2 se encuentre alrededor de 70 y la pCO2 alrededor de 35. Posteriormente se puede continuar con nebulizaciones cada 4 horas. Aminofilina intravenosa (pacientes que no toleran fluidos orales en cantidades adecuadas) Para pacientes que no han estado recibiendo aminofilina oral: 5 mg kp en 20 a 30 minutos, para pasar luego a dosis de mantenimiento. Para aquellos que están recibiendo teofilina y presentan niveles menores de 5 ug/ml: 2.5 mg Kp en 20 a 30 minutos y luego dosis que mantengan entre 5-10 ug/ml los niveles plasmáticos de la droga. Metilprednisolona intravenosa debe administrarse a los pacientes que han estado recibiendo corticoides o que presentan una pobre respuesta a la terbutalina inhalada: 40-125 mg inicialmente Luego, 40 a 80 mg c/4 horas hasta que haya mejoría definitiva. Luego, suspender la droga. Terbutalina subcutánea: 0.25 mg si es que la paciente no ha respondido a la terapia anterior. Debe considerarse la inhalación de atropina nebulizada (0.025-0.050 mg/kp) o dos puffs de bromuro de ipratropio para pacientes refractarias a la administración de terbutalina. Si es efectiva, se continuará administrándola cada 6 horas. Posteriormente se considerará un curso corto de prednisona oral. <p>(*) En la sala de Emergencia o con la paciente hospitalizada. (**) Puede ser reemplazada por albuterol o fenoterol</p>
--

Tabla No.8: EFECTOS TERATOGENICOS Y POR SU PASO A LA LECHE MATERNA DE LOS FARMACOS UTILIZADOS EN EL TRATAMIENTO DEL ASMA

DROGA	CATEG FDA	EFECTO POTENCIAL EN EL FETO	EFECTO POR PASO A LA LECHE MATERNA
ADRENERGICOS			
Epinefrina	C	Taquicardia, fibrilación ventricular	Hipoláctea, aláctea
Efedrina	NC	Tipo C	Hipoláctea, aláctea
Isoproterenol	NC	Tipo C	Hipoláctea, aláctea
Metaproterenol	C	Taquicardia	Hipoláctea, aláctea
Terbutalina	B	Taquicardia, fibrilación ventricular	Hipoláctea, aláctea
Albuterol	C	Taquicardia, fibrilación ventricular	Hipoláctea, aláctea
XANTICOS			
Teofilina	C	Efectos C-V, gástricos en el feto	No hay evidencia de paso en cantidades importantes.
Aminofilina	NC	Igual teofilina	Igual teofilina
Oxitriplina	NC	Igual teofilina	Igual teofilina
Bromuro de Ipratropio	B	Sin efectos de - mostrables (SED)	No hay estudios disponibles (NHED)
Cromoglicato sódico	B	No hay estudios	NHED en humanos
CORTICOIDES INHALADOS			
Beclometasona	NC	Supresión adrenal paladar hendido	NHED
Flunisolide	C	Igual Beclometasona.	NHED
Triamcinolona	C	Igual Beclometasona.	NHED
CORTICOIDES SISTEMICOS			
Prednisona(solona)	NC	Supresión adrenal paladar hendido, catarata congénita	Pasa entre el 10% al 20% de la dosis 5 a 20 mg en la madre baja un 10% la producción endógena fetal de cortisol.
Fluorados	D	Supresión adrenal isura palatina, Cushing iatrogénico.	Igual prednisona.
ANTI-HISTAMINICOS			
Astemisole	C	NHED	NHED. Por su vida media larga no se recomienda la lactancia. Probable hepatotoxicidad y arritmia materna.
Cimetidina	B	Hipoandrogenización en fetos de rata. No se conoce efectos sobre enzimas de P-450.	Puede acumularse en la leche más que en la sangre. Supresión de acidez gástrica, inhibición de algunos sistemas metabólicos, estimulación del SNC del lactante.
Clemastina	B	SED	Alguna cantidad que llega a la leche va a causar excitación e irritabilidad en el lactante
Ciproheptadina	B	No se ha demostrado alteraciones en animales. No hay estudios en humano	NHED
Difenhidramina	B	Se ha descrito paladar hendido en alguna ocasión.	Se considera seguro para lactantes.
Hidroxicina	C	Dismorfias en animales a altas dosis.	No se recomienda en lactación.
Loratadina	C	No alteraciones en animales. Noes tudios en humanos.	Los Niveles séricos y lácteos son semejan No se ha reportado alteraciones en lactantes.
Terfenadina	C	NHED	NHED. No se recomienda por probables alteraciones hepática y cardíacas.
Cetirizina	C	Igual hidroxicina	Igual hidroxicina
Tiooperamida	NC	Anti-H3. NHED	Igual Hidroxina

Dr. Hernán Proaño

Conviene o nó el embarazo de una mujer asmática, se deben realizar pruebas de sensibilidad alérgica, debe ser sometida a tratamientos de hiposensibilización, se pueden utilizar cromonas ?

Dr. Plutarco Naranjo

El embarazo si bien no es una condición patológica, debe considerarse como un período de "fisiologismo crítico". Como se ha explicado anteriormente, en la edad fértil de la mujer, disminuye la incidencia y la intensidad del asma, y además hay entre un 66% a un 75% de probabilidades de que la enfermedad no progrese. Si es que no se trata de una asma activa de difícil control, no hay impedimentos para que una mujer tenga un embarazo.

Dr. Fernando Pazmiño

Las pruebas alérgicas y la continuación de inmunoterapia se justificarán siempre y cuando se vaya a obtener algún beneficio para el futuro inmediato de la paciente. De las cromonas, está indicado el cromoglicato el cual debe ser administrado durante el tiempo suficiente para que se muestren sus efectos benéficos. El ketotifeno es una droga con categorización NC por la FDA. Debe ser evitada en mujeres embarazadas o que estén en período de lactación hasta tener información adecuada al respecto.

Dr. Sergio Barba

Tanto las pruebas alérgicas como los procedimientos de hiposensibilización son estímulos alérgicos que pueden producir contracción del útero que es uno de los órganos blanco de la reacción anafiláctica, por lo cual no se deberán realizar pruebas de sensibilidad alérgica, así como tampoco se deberán administrar extractos alérgicos. Esta situación es crítica especialmente en el primer trimestre y en las últimas semanas del tercer trimestre.

Dra. Elizabeth Moya

Hay estudios en el medio respecto al trimestre en el que empeoran las embarazadas asmáticas y cuales son las complicaciones más frecuentes en ellas ?

Dr. Rommel Valdiviezo

No hay estudios nacionales, pero en los de otros países, el asma de las embarazadas tiende a empeorarse especialmente entre las 24 y 36 semanas de gestación. Las complicaciones más frecuentes observadas son la hipertensión arterial, sangrado vaginal y toxemia.

RESUMEN

Aún que el asma bronquial tiene un alto grado de probabilidades de cursar sin cambios o inclusive de mejorar durante el embarazo, hay un 33% de pacientes que posiblemente van a empeorar, por lo cual además de las medidas generales que se deben insistir en los pacientes alérgicos asmáticos respecto a las condiciones medioambientales y físicas, es importante el considerar opciones de tratamiento farmacológico. Si bien no está contraindicado el embarazo en las asmáticas, cuando la enfermedad sea de origen alérgico, la paciente tiene derecho a conocer las posibilidades de su descendencia para presentar una enfermedad alérgica.

Ninguno de los grandes grupos de drogas utilizadas en el tratamiento del asma bronquial han probado ser completamente inocuas (beta-agonistas, teofilina, atropina, cromolyn y corticoides) durante el embarazo.

Extensos estudios de seguridad realizados con los beta-2 agonistas selectivos, a más de sus propiedades antiastmáticas, han probado tener otras características como la reducción y retardo de las contracciones uterinas durante la labor, así como en la prevención de la enfermedad de membrana hialina del recién nacido..

La teofilina cruza la placenta y puede asociarse con toxicidad fetal y del recién nacido, incluyendo taquicardia, agitación, vómito, opistótonos, convulsiones, por lo cual su utilización, especialmente cerca del fin del embarazo debe ser cauteloso.

El uso de corticosteroides posiblemente es seguro durante el embarazo. Se ha sugerido que hay algún riesgo de supresión adrenal debido a que el feto es relativamente incapaz de transformar la prednisona en prednisolona activa.

El cromoglicato, los beta-adrenérgicos inhalados y los corticosteroides son las piedras angulares del tratamiento farmacológico del asma del embarazo.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

King TE. Restrictive lung disease in pregnancy. Clin Chest Med 13: 607, 1992.

Montella KR. Pulmonary Pharmacology in Pregnancy. Clin Chest Med 13: 587, 1992.

Beam WR., Weiner DE et al. Timing of prednisone and alteration of airway inflammation in nocturnal asthma. Am Rev Resp Dis 146: 1524, 1992.

Hollinsworth MM, Irwin RS. Acute respiratory failure in pregnancy. Clin Chest Med 13: 723, 1992.

Schatz M., Zeiger RS. Drug therapy in the allergic pregnant patient. Immunology and Allergy Clinics of North America 11: 153, 1991

Wilson AF., Pulmonary physiology and pulmonary diseases in pregnancy. En:Gleicher's. Principles of Medical Therapy in Pregnancy. Plenum Med Co. pp.742, 1985.

Elrad H., Gleicher N. Physiologic changes in normal pregnancy. En Gleicher's: Principles of Medical Therapy in Pregnancy. Plenum Med Co. pp.39-41, 1985.

Barba S. En : Daño Inmunológico Inducido por Medicamentos. En Prensa, 1995.

DIAGNOSTICO INMUNOLOGICO DE ENFERMEDADES PARASITARIAS

Dr. Renato León C.

Laboratorio de Infectología y Med tropical.

Entre todas las enfermedades infecciosas, las parasitarias han sido objeto en los últimos años, de un auge con respecto a su diagnóstico indirecto, o sea mediante pruebas "serológicas" o "inmunológicas" que buscan los anticuerpos o antígenos producidos por estas.

Si bien es cierto que algunas infecciones parasitarias son relativamente fáciles de detectar por un examen directo, otras como las causadas por hemoflagelados (Trypanosomas de la Enf del sueño y Chagas) son muy difíciles de hacerlo especialmente en ciertos estadios de la enfermedad y por ello fueron estas las primeras enfermedades que se trataron de diagnosticar serológicamente a principios del siglo.

Los parásitos intracelulares obligados como *Toxoplasma*, son imposibles de detectar por métodos directos. Otros, si bien presentan características clínicas ricas, pueden ser confundidas entre si o con otras entidades nosológicas.

Tal es el caso de las *Cisticercosis*, *Equinococosis* y *Trichinosis* o *Hidatidosis*, *Fasciolosis* y *Amebiasis* extraintestinal que pueden confundirse entre si. Otros son difíciles de diagnosticar a no ser por los métodos "serológicos" como *Toxocariasis*, *Clonorquiasis*, *Filariasis*, *Pneumocitosis*; y otras que se consideran fáciles de hacerlo por un frotis del material pertinente como *Leishmaniasis*, *Malaria*, *Paragonimiasis*, *Schistosomiasis*, *Strongyloidiasis*, *Ascaridiasis*, *Anquilostomiasis*, *Giardiasis*, en ciertas condiciones o estadios de la enfermedad son difíciles de hacerlo.

Para todas ellas existen al momento métodos serológicos; pero ya que estos se basan en buscar anticuerpos formados por el paciente en contra del parásito que lo coloniza, o antígenos por parte del microorganismo, hay una relación importante entre comportamiento inmunológico mutuo, los procesos de evasión parasitaria, y la semejanza molecular o antigénica con los microorganismos. Todos son factores que interfieren en los resultados.

Consecuentemente el número de técnicas y métodos de laboratorio desarrollados para ayudar en su diagnóstico, es también alto, pese a lo cual cada día aparecen otros nuevos o modificaciones tendientes a obtener una mayor sensibilidad o especificidad sin que hasta el momento se haya dicho la última palabra.

Los ciclos biológicos, la estructura y el comportamiento de este parásito se interrelaciona tan directamente con los métodos de diagnóstico utilizados que para comprender su

utilidad y sus limitaciones, forzosamente se debe en cada caso recordar la biología dinámica del parásito que coloniza como un proceso patológico y no en un paciente, en particular.

Cada microorganismo tiene predilección para infestar las células por las que tiene una afinidad molecular, o en las cuales su proceso de evasión -o forma de pasar desapercibido- es mejor. La respuesta inmune se presenta tanto por la presencia del parásito como cuerpo extraño, así como los productos metabólicos que este produce, y por el daño y ruptura de las células que ocasiona al multiplicarse.

Pero lo más importante es que el parásito utiliza diferentes medios de evasión o de defensa propia para burlar este mecanismo de reconocimiento. El uso de estos mecanismos de hecho le permite pasar a los estadios de cronicidad en los cuales el proceso clínico por lo general pasa desapercibido.

Por ejemplo, el *Tripanosoma cruzi* tiene afinidad para las células parenquimatosas del corazón y los nervios del plexo mesentérico, pero el sitio donde ocurre su multiplicación en el huésped humano es el sistema retículo endotelial que responde con una marcada proliferación histiocitaria, con una respuesta inmune del tipo celular, más manifiesta durante la fase aguda de la infección.

En la enfermedad del Chagas, el antígeno denominado EVI, (*Endomyocardial-vascular intersticial*) que es con el cual el parásito se recubre, es molecularmente semejante la fibra cardíaca.

El *Toxoplasma gondii*, inicialmente al infestar al humano produce una respuesta ganglionar, pero es imposible de detectarlo en ese ganglio pues ya migró dentro de un macrófago a localizarse en el fondo del ojo, cerebro y corazón, o en la madre embarazada hacia el feto, por ser estos sitios de menor respuesta inmune. Luego se mantiene en ellos como un intracelular obligado, a quien los mecanismos de destrucción intracelular, incluso dentro de macrófagos e histiocitos, no le afectan.

Los *Plasmodium* se esconden en el hígado y dentro de los hematíes; las *Triquinias*, *Equinococos* y *Cisticercos* dentro de una cápsula externa que rodea a su membrana, etc.

Por eso es hoy aceptado, que todos los parásitos tienen mecanismos evasivos. Los más importantes y los que inciden también en la posibilidad de detectarlos por los diferentes medios diagnósticos, son los siguientes:

1) La evolución hacia una condición de un parásitos intracelulares obligados (*Chagas*, *Leishmaniasis*, *Toxoplasmosis*, *Malaria*).

Esta es una respuesta evolutiva para no exponerse directamente al sistema inmunológico del huésped, o sea no exponer especialmente sus antígenos de membrana externa al sistema de inmunidad celular mediado por macrófagos y linfocitos, especialmente T, y no incitar a los B para la producción de anticuerpos.

La exposición solamente sería breve cuando al romper a la célula infectada los parásitos saldrían al medio ambiente. Por ende métodos serológicos que se basan en la búsqueda de anticuerpos contra antígenos de membrana tienen su limitación, siendo mejores cuando el parásito se encuentra expuesto, o sea en el período inicial y no tan buenos en la cronicidad.

2) Su capacidad de camuflarse recubriéndose de moléculas proteicas pertenecientes al huésped, para así pasar desapercibido como si fuera parte del huésped. Cuando en el mecanismo de rechazo los anticuerpos y enzimas proteolíticas actúan, no lo hacen contra él, sino contra las estructuras proteicas semejantes a las que usó para recubrirse y también al tejido adyacente.

En la respuesta de inmunidad humoral, los anticuerpos o inmunoglobulinas generadas atacan al tejido en el que se encuentra en vez del parásito y causa los daños que llevan al paciente a su proceso de enfermedad. Este proceso es común en todas las parasitosis y discutida en las micosis sistémicas y oportunistas.

3) La capacidad, discutida y que es causa de polémica de algunos parásitos, pero reconocida en otros como los Trypanosomas africanos, aviarios y de otros animales, Toxoplasmas y Malaria, y que es la capacidad de reordenar las moléculas de su DNA, conocida por el término de "reordenación del DNA", para así cada vez exponerse como un nuevo extraño y diluir la capacidad de reconocimiento por parte del sistema inmunitario del huésped.

Esto ha dificultado que se desarrollen medios diagnósticos encaminados a la búsqueda directa del antígeno, o sea a la presencia molecular del parásito, ya que ésta es cambiante. Sin embargo hay esfuerzos logrados que han permitido reconocer antígenos específicos para cada uno de ellos.

4) Durante los procesos evolutivos del parásito ya sea dentro de su reservorio o en el huésped definitivo, hoy se conoce que se producen cambios estructurales a nivel intracelular correspondiendo a las diferentes fases del desarrollo. Estos abarcan en muchos casos cambios visibles de su forma o por lo menos reorganización de las organelas, aparato de Golgi, Lisosomas, mitocondrias, etc y en la mayoría de casos, concomitantemente, expresión diferente de antígenos y por ende anticuerpos

5) Colonización de sistemas que por su estructura no les permitan ponerse en contacto directo con el tejido y por ende disminuir la posibilidad de una reacción inmunológica

ca marcada. Tal es el caso de los parásitos que colonizan sistema digestivo y pulmonar, en los cuales el epitelio produce IgA secretoria y moco. La búsqueda de los parásitos mediante pruebas serológicas o inmunológicas corrientes, de búsqueda de anticuerpos IgG o IgM son inútiles, y solamente son posibles cuando por ciertas circunstancias ha habido :

- a) "desnudamiento" de esa mucosa (diarreas profusas y sanguinolentas)
- b) Migración del parásito a otros tejidos (amebiasis extraintestinal)
- c) Intercambio molecular a través del sitio de fijación en el tejido rostrums y ganchos de Strongyloides, Ascaris, Anquilostomas).

Parece que en un futuro, con técnicas más sutiles, se podrán detectar la presencia de otros parásitos a estos niveles, mediante fracciones de las inmunoglobulinas (IgG-5, IgE e IgA).

Otra condición que incide en la posibilidad de diagnóstico inmunológico es el período de la infestación:

PERIODO AGUDO

La infestación parasitaria se manifiesta en el huésped vertebrado en algunos casos por la aparición de un proceso inflamatorio en el sitio de la inoculación. Tal el caso del "Chagoma de inoculación" o signo de Romaña/Mazza en la Enfermedad de Chagas; una pápula en la Leishmaniasis, o un proceso ganglionar en la Toxoplasmosis, o bronconeumónico en Anquilostomiasis y en las micosis sistémicas. Pero estos no siempre están presentes.

Desde el punto de vista inmunológico, la entrada del parásito con una constitución antigénica mucho más complicada, un mosaico de azúcares polisacáridos, lípidos, glicoproteínas y proteínas formadas por cadenas con un altísimo número de aminoácidos localizados especialmente en la mitocondria y Kinetoplasto, y con cantidades variables en cada especie en su DNA celular, así como de estos y otros componentes bioquímicos de las fracciones nucleares, mitocondrial, lisosomal, microsomal, citoplásmica, soluble, etc, inducen en el huésped su reconocimiento.

En algunos casos se presenta la aparición de un proceso variable de sensibilidad precoz que se traduce por urticaria, como un rash cutáneo sin dolor ni comezón (Chagas, Leishmania) o linfadenopatía (Toxo, micosis sistémicas, filariasis) o en otros parásitos nada.

En algunas parasitosis al mismo tiempo se inicia con el daño de las células infestadas, una reacción histiocitaria, que lleva a un mecanismo de sensibilidad retardada útil como medio de diagnóstico (pruebas cutáneas)

Hematológicamente puede o no haber aumento de los

mononucleares, eosinófilos y linfocitos, presentarse o no otros signos y síntomas como fiebre, escalofríos, etc, etc. (Referirse a un Texto de Clínica según la enfermedad), pero en todo caso la expresión de anticuerpos "específicos", y en cantidades suficientes para poder ser detectados no es inmediata. En este período, denominado de "Lag-Phase inmunológico" el diagnóstico por serología no va aportar datos diagnósticos, y es preferible en algunas parasitosis la búsqueda directa del microorganismo mediante las técnicas recomendadas para cada uno de ellos, en la forma de toma de material y proceso del mismo. (Leishmaniasis. Chagas, Tripanosomiasis africana, Malaria).

En otras infecciones parasitarias en este período hay alteraciones en el proteinograma, con descenso de las albuminas y aumento de las globulinas, llegando a invertir la relación A/G y esta hiperglobulinemia obedece a aumentos especialmente de las fracciones gamma.

En las parasitosis la electroforesis de proteínas no aporta mayormente y solo tiene valor como un método accesorio. La inmunoelectroforesis, contra antisuero antihumano poli o mono específico tampoco aporta mayores datos, ni tampoco la cuantificación de inmunoglobulinas IgG, IgA, IgM o complemento CH50, C3, C4, etc, los cuales inespecíficamente pueden estar altos en ciertas fracciones y en algunas parasitosis que activan la vía alterna o normales en otros.

Pruebas usadas en el pasado, en Leishmaniasis y Chagas por ejemplo, como la prueba de Formogelificación de Chopra, al ser positiva no son ni específicas ni de utilidad ya que lo que determinan es solamente un aumento de globulinas, que también puede darse por otras causas.

La contra inmuno electforesis, (CIEP) en contra de antígenos de Leishmanias, Trypanosomiasis, Cisticercos, Fasciola Hepática, Shistosomas, Amebas y especialmente hongos sistémicos, se han utilizado corrientemente como un medio diagnóstico.

Se ha puesto muy en boga extrapolar lo que sucede en los procesos virales y aún bacterianos con lo que sucede con los procesos parasitarios, pero esto no siempre es posible.

Por la composición molecular más simple de las estructuras virales, su conocimiento y la del comportamiento de la infección desde el punto de vista inmunológico, casi ha sido desentrañada.

Sin embargo, no debe olvidarse que los virus más grandes, de hecho poseen una estructura molecular muchísimo más simple que el del parásito más pequeño.

Es verdad que en muchos casos los virus han servido de modelo para conocer y comprender ciertos mecanismos que evolutivamente se repiten en microorganismos más complejos como bacterias, rickettsias, clamidias y parásitos

especialmente intracelulares, pero es muy importante de tenerse en cuenta que el comportamiento de unos y otros no siempre es igual, y a veces ni siquiera parecido.

La popularización comercial de pruebas diagnósticas tendientes a la determinación de IgM para "diagnóstico temprano" o mejor dicho en la fase inicial de un proceso viral, ha determinado que este mismo fenómeno observable en la virosis se quiera aplicar al diagnóstico temprano de las parasitosis, y estrictamente esto no es posible. La mayoría de parásitos inducen al huésped a excretar IgG e IgM desde el inicio de su colonización e infestación y se mantienen haciéndolo mientras subsistan.

Por eso es imposible "serologicamente" conocer si la infestación es reciente-aguda o crónica.

En el estado inicial de las parasitosis parece que no existe una mayor expresión de la IgM, en relación a la IgG, que es lo esperable en casi todas las virosis y por eso para lo único, que sirve una determinación de la fracción IgM de los anticuerpos a una enfermedad parasitaria, es para conocer si la infección fue intrauterina como en el caso de sospecha de Toxoplasmosis, Trypanosomiasis africana, Enf. de Chagas o Malaria. Y esto se debe a que la fracción IgM por su alto peso molecular es incapaz de atravesar la barrera placentaria, y su presencia en un recién nacido es indicio que fue expresada por él y no por su madre.

Luego de pasado un tiempo desde la infección inicial que es variable dependiendo del número de microorganismos colonizantes e infectantes; de la respuesta de inmunidad celular y luego humoral del huésped, hay expresión de anticuerpos como consecuencia de las relaciones mutuas en este proceso vital.

Los métodos más comunes usados en este período son las intradermorreacciones (ID); la Aglutinación Directa (DA) y con 2-Mercaptoetanol si aún se quiere establecer diferencias entre IgG e IgM; o la Inmunofluorescencia Indirecta (IFI) y ELISA, cuyos pormenores se analizarán posteriormente.

Se han empleado también este período, con relativo éxito el Test de Precipitinas en tubo y en capilar, la inmunodifusión Radial de Outcherlony (RID) y la Contra inmuno electforesis (CIEP).

PERIODO CRONICO

Por períodos variables, incluso de muchos años, el paciente puede ser asintomático (Toxoplasmosis, Trypanosomiasis y Chagas, Cisticercosis, Equinococcosis, Trichinosis, Filariasis, Shistosomiasis y aún en Amebiasis, Fasciolosis y Toxocariasis) y esto se debe a que el parásito trata de pasar desapercibido, y para hacerlo utiliza los diversos procesos de evasión, que se revisó.

En los intracelulares obligados lo hacen:

1) Utilizando la fagocitosis por el macrófago para su beneficio.

2) Interfiriendo en los mecanismos de respiración, o del "burst respiratorio" mediante la superóxido dismutasa.

3) Al igual que el macrófago se protege de los efectos destructivos de los metabolitos del oxígeno producidos en el mecanismo anterior mediante sus enzimas glutatión-peroxidasa y catalasas, el parásito que también las posee, también hace lo mismo.

4) Dirigiendo el proceso inmunológico celular de fagocitosis y de inflamación, hacia otros blancos.

Se sabe que los macrófagos activados en animales infectados por trichinellas o toxoplasmas son citotóxicos a células tumorales y a patógenos no relacionados como *Listeria* y *Trypanosoma*.

Se sabe que a su vez los tripanosomas activan los macrófagos incluso en contra de células reticuloendoteliales de esófago, intestino grueso y corazón aún no infectadas.

5) Dirigiendo el proceso inmunológico humoral, de complemento y anticuerpos, igualmente hacia otros blancos, o sea células no infectadas pero que poseen moléculas parecidas a las que expone el parásito en su superficie, que como se recordará son proteínas que toma de la membrana el momento que ingresa a esa célula en el mecanismo de endocitosis.

Esto es importante pues si el parásito se localiza y circunscribe a los tejidos por los cuales tiene esta afinidad biológica, las pruebas de laboratorio a utilizarse en el período crónico forzosamente deben ser de tipo inmunológico ya que ellos difícilmente pueden demostrarse en el torrente circulatorio.

En forma general todas las pruebas se aprovechan de que los parásitos señalados se comportan en el humano como altamente antigénicos. Como se dijo ya, son un mosaico complejo de ácidos nucleicos, aminoácidos, proteínas, glicoproteínas, lípidos, hidratos de carbono, polisacáridos, etc, que en contacto con los tejidos del huésped en unos casos excitan activamente al sistema inmunológico para que reconzca su presencia, como el antígeno EVI; en otros casos cambian continuamente su estructura que es el procedimiento de los *Trypanosomas* estercolaria del viejo mundo, se esconden para pasar desapercibidos y dificultar su reconocimiento; y en otros casos, al ser reconocidos como antígenos activan la producción de anticuerpos, que los usamos como medio diagnóstico.

En términos generales los antígenos pueden dividirse en antígenos de membrana, antígenos somáticos propiamente dichos y antígenos metabólicos, y dentro de cada uno de ellos las moléculas mayormente antigénicas son las proteínas, que sin embargo no son las más específicas, y luego glicoproteínas, hidratos de carbono y lípidos.

Por otro lado si bien es cierto que muchos anticuerpos reconocen las diferencias en la composición molecular de los antígenos de diferentes especies parasitantes, en ciertos casos el parecido molecular entre ciertos parásitos y otros microorganismos, puede producir reacciones cruzadas falsas como sucede en la Malaria con treponemosis (Sífilis, Pian y Mal del Pinto) en el VDRL., o entre hongos: *Paracoccidioidomycosis* con *Histoplasmosis* o *Coccidioidomycosis*.

Entre los parásitos como *Trypanosoma Cruzi* y las otras especies de *Trypanosomas* humanos (*T. rangeli*, gambiense, rhodesiense) y parasitantes a otras especies animales, (*T. equiperdum*, *equinum*, *evansi*); con *Leishmanias*, la *Cisticercosis*, con *Equinococcosis*, la *Toxoplasmosis* con *Besnoitias*, *Frenkelias* y *Hammondias* que son saprofitos no patógenos de los primates; la *Fasciola* con *Paragonimus*, etc.

Esto sucede especialmente en las pruebas basadas en búsqueda de antígenos a membrana como inmunofluorescencia Indirecta y Aglutinación Directa, o las que buscan antígenos protéicos como el ELISA

PRUEBAS HACIA ANTIGENOS DE MEMBRANA O CAPSULARES

Los métodos de aglutinación directa (DA) e inmunofluorescencia (IF) que buscan antígenos de membrana o a proteínas como ELISA por lo mismo son poco confiables por si solos y deben siempre usarse accesoriamente a otros métodos por el hecho de que:

1) Los antígenos de membrana más fácilmente detectables en la mayoría de parásitos son proteínas y estas en su capa más externa son moléculas protéicas tomadas de la membrana de la célula infectada en el huésped, añadidas como mecanismos de evasión, para pasar desapercibidas, o moléculas heterólogas comunes a otros parásitos.

2) Si el parásito es intracelular y por lo mismo expone su membrana solamente cuando en su reproducción sale de la célula, su detección es más difícil.

3) Las proteínas son compuestos de aminoácidos y ácidos nucleicos, el DNA es nucleico y en *Leishmanias* y en los *trypanosomas* por ejemplo se encuentra en mayor cantidad en el kinetoplasto que en membrana. Este DNA especialmente de los *T. africanos*, ya que aparentemente los americanos no lo hacen, es capaz de cambiar continuamente su estructura molecular o recombinar su DNA, para exponerse cada vez en forma diferente y evadir su reconocimiento.

En los parásitos que no recombinan, su detección que es específica, es nuclear y no a través de su membrana.

Un método inmunoenzimático utilizado no como diagnóstico sino como estudio de caracterización de especies, es la electroforesis de isoenzimas, al igual que la caracterización mediante PCR (Reacción en cadena de polimerasas)

ANTIGENOS SOMATICOS

Los lisados del parásito contienen todas sus partes, y si bien es cierto que también se incluyen moléculas de membrana, estas por las características morfológicas mismas cuantitativamente son despreciables.

Los anticuerpos del huésped se presentan hacia una gama mayor de moléculas extrañas y que algún momento se detectaron como tales, pero por lo mismo, ya que la parte interna o somática del parásito solamente sería detectable en sus moléculas cuando estas se exponen, o sea en el parásito lisado o destruido, la respuesta antigénica va a ser más lenta, y las determinaciones se positivizarán igualmente lentamente, siendo mayores mientras más tiempo transcurra la infección.

En los tratamientos, por la misma destrucción parasitaria, estas pruebas van a dar títulos más altos, por detectar este tipo de moléculas y esto no es indicio de agravamiento en el paciente.

Esta es la razón de no recomendar seguimientos serológicos durante el tratamiento, pues no aportan en nada para los pronósticos de efectividad de los mismos.

En la detección de las moléculas propias de los parásitos, o antígenos, la primera dificultad se presentó al descubrirse en algunos de ellos un grupo de moléculas o antígenos expresados por una glicoproteína de superficie o membrana denominada VSG o variant-specific glycoprotein.

Los antígenos que se expresan en esta glicoproteína presente en la superficie de los parásitos que la poseen son diferentes en cada uno de ellos, o sea son un tipo de antígeno variable y se lo ha denominado VAT o variant antigen type.

Los anticuerpos producidos en respuesta a esta glicoproteína VSG son inefectivos en contra de los de otros parásitos lo cual constituye un mecanismo muy especial de estos para evadir su reconocimiento y que aunque más propio del grupo de Trypanosomas del grupo salivaria, parece que se presenta también en otras especies. Se entiende que pueden interferir en las pruebas serológicas de superficie.

En forma experimental y no con miras diagnósticas en las parasitosis la búsqueda de antígenos específicos se la ha encarado especialmente por la diferenciación del DNA (del Kinetoplasto en Trypanosomas y Leishmanias) mediante electroforesis en poliacrilamida, Western blot y endonucleasas de restricción, que lo que hacen es buscar las secuencias proteicas en el ácido nucléico y estudios mediante anticuerpos monoclonales, sondas de DNA, con revelados diversos por autoradiografía, o mediante nuevos y más sensibles fluorocromos y luminometría, pero que al momento tienen utilidad para la caracterización de grupos o esquizodemas.

PRUEBAS QUE BUSCAN ANTIGENOS METABOLICOS.

Los antígenos metabólicos, son los que se desprenden por el proceso vital del parásito y se solubilizan y difunden hacia el medio externo celular en donde son reconocidos activando la producción de anticuerpos. No siempre son específicos y pueden dar pruebas cruzadas.

Algunos investigadores han demostrado que la sangre de roedores en la fase aguda pero no en la crónica de la Enf. de Chagas, compuestos que les da inmunidad y se asevera que estos son análogos a los compuestos liberados de las células infectadas cuando se rompen y liberan. Los análisis de la fracción glicolípida de los mismos revelaron los componentes conocidos de membrana, lípidos, fósforo, bases esfingáninas, carbohidratos y aminoácidos (Lederkremer 1976). Esta composición dio origen al término "lipopeptidofosfoglicán" utilizada para la descripción de este glicolípido relacionado por su toxicidad a los lipopolisacáridos bacterianos.

Las pruebas que buscan estos anticuerpos expresados en contra de los antígenos metabólicos, así como las que buscan anticuerpos a antígenos somáticos al mismo tiempo, como es la Hemaglutinación indirecta (HAI), al sumarse son por lo mismo más específicos, pero menos sensibles.

Por esta razón es una recomendación internacional que en la serología a parásitos en lo posible se usen una prueba de detección a antígenos de membrana como la aglutinación Directa, Elisa o Inmunofluorescencia Indirecta y al mismo tiempo de una prueba somática-metabólica como la Hemaglutinación Indirecta o Fijación del complemento.

En términos generales se puede hallar también que en las enfermedades infecciosas y parasitarias se presentan de acuerdo a su función, dos tipos de anticuerpos: (PA) protectivos y (NPA) no protectivos.

El grupo protector o lítico, está relacionado con la resistencia activa contra la infección y solo son detectables mediante pruebas líticas mediadas por complemento (CML) e inmunofluorescencia vital que se basan en su relación con parásitos vivos en el torrente circulatorio o en parásitos en cultivo de tejidos. No tienen aún empleo corriente en el laboratorio de diagnóstico.

La infección activa induce la aparición de estos anticuerpos protectivos o líticos que reconocen epitopes vivos en la sangre circulante, en los tejidos o en los cultivos de tejido y que aparentemente se adhieren a los microorganismos viables, habiendo datos que parecen indicar que son del tipo IgG, ya que se ha demostrado que solamente el suero de animales o pacientes crónicamente infectados media la destrucción parasitaria por citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos o (ADCC), o sea en la cronicidad a la larga y no en los procesos recientes.

El tema, es tan complejo como apasionante ya que es la base de los estudios para el desarrollo de vacunas, pero demasiado extenso y fuera del tema que estamos tratando.

El segundo grupo de anticuerpos que forman la base de los métodos diagnósticos corrientes son precipitinas o aglutininas, etc y pueden medirse mediante Fijación de Complemento, Aglutinación Directa, Hemaglutinación, Inmunofluorescencia indirecta, Elisa, etc. y que no se basan en las pruebas líticas mediadas por complemento (CML) ni la inmunofluorescencia vital.

Tienen gran importancia como métodos diagnósticos, pero desgraciadamente no miden, no indican, ni están relacionados con los procesos de resistencia a la infección, por eso es incorrecto relacionar estos anticuerpos "No Protectivos (NPA)" y menos aún la titulación por los métodos mencionados, con los procesos clínicos que se presentan en el paciente.

Como sucede con los procesos virales, más especificidad se presentaría en buscar el antígeno circulante que el anticuerpo generado hacia él, y este es un campo de interés al cual muchos investigadores están encaminando sus esfuerzos.

Primero para detectar cuales son los compuestos de pesos moleculares específicos para cada parásito y luego la búsqueda de los mismos en el paciente, utilizandose Western-Blott, amplificación genética o PCR (polymerase chain reactions).

De estos hasta el momento se ha evaluado un test diagnóstico para Schistosomiasis; se ha utilizado aún experimentalmente para Filariasis, Malaria, Pneumocystes, y se han reportado en la literatura intentos para la búsqueda de antígenos circulantes en Amebiasis, Chagas, Clonorchiasis, Paragonimiasis, Toxocariasis y Triquinelosis.

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS CORRIENTES EN PARASITOSIS

En la práctica y en forma arbitraria los dividiremos para su descripción en:

A) Cutirreacciones

B) Métodos en "Slide"

- 1) Aglutinación en partículas de latex, caolín, bentonita u otras sustancias inertes.
- 2) Aglutinación en placa de fragmentos parasitarios
- 3) Hemaglutinación rápida o RH.ar

C) Métodos diversos

- 1) ID o inmunodifusión radial de Outcherlony
- 2) CIEP o contrainmunolectroforesis
- 3) Inmunofluorescencia Directa e Indirecta simple
- 4) Inmunoensayo enzimático simple.

D) Métodos serológicos por titulación en microtiter.

- 1) Fijación del complemento al 50% de hemólisis
- 2) Hemaglutinación indirecta o pasiva
- 3) DA o aglutinación directa con o sin 2 Mercaptoetano
- 4) Inmunofluorescencia Indirecta
- 5) Ensayo inmunoabsorbido ligado a enzima (ELISA)
- 6) Otros

A) CUTIRREACCIONES.

Se basan en la introducción intradérmica de un antígeno generalmente diluido 1:100 y que puede ser de tipo somático, o sea el lisado del microorganismo, o metabólico, o sea el sobrenadante obtenido de un cultivo, y al igual que la prueba del PPD, detecta si ese paciente ha estado expuesto o no al microorganismo en cuestión.

La prueba se basa en el reconocimiento por parte de los macrófagos mediados por linfocitos T, de los antígenos de un microorganismo al que estuvieron expuestos previamente.

No son diagnósticos de infección activa, ni de enfermedad y sirven solamente como "screen" de un posible proceso.

Su utilidad es mayor en las enfermedades micóticas, ya que demostrarán que ese paciente estuvo expuesto con colonización o no al hongo que se sospecha (coccidioides Immitis, histoplasma Capsulatum, paracoccidioides Brasilensis, aspergillus sp, etc).

En caso de positividad, indica una reacción inmunológica a nivel celular, que se traduce por un eritema o pápula tardía que se mantiene por 24-48-72 horas o más. En ese caso debe buscarse la presencia de anticuerpos en la sangre del paciente por otros métodos que detecten una reacción también positiva a nivel humoral. Sin embargo en estas enfermedades micóticas tiene un valor pronóstico ya que su negativización es indicativa de un proceso de anergia, frecuente en los estados terminales de la enfermedad. En otras condiciones se mantienen positivos por toda la vida, pero sin indicar por ello que exista un proceso activo.

En las parasitosis han dejado de tener valor, a no ser para estudios epidemiológicos en población. Las pruebas utilizadas son las de Cassoni para Hidatidosis (equinococosis que cruza con cisticercosis), de Montenegro para Leishmaniasis (cruza con Chagas), para Fasciola y para Paragonimus (cruzan entre si) y la Toxoplasmina.

Desde el punto de vista práctico, el mayor problema de su uso incluso para "surveys epidemiológicos" radicó en que en la mayoría de regiones se sobrepone en un mismo habitat, microorganismos que presentan reacciones cruzadas (T.Cruzi - Rangeli - Leishmania; Histoplasma - Paracocci; equinococo - cisticercos; etc).

Ya que la estructura molecular y por ende antigénica fué demostrada que en algunos parásitos varía entre los diferentes estadios del ciclo biológico, es muy posible obtener falsos negativos, al utilizar lisados que no corresponden estrictamente al estadio parasitario en el paciente, siendo este un problema por lo menos teóricamente posible y común también a los otros métodos diagnósticos. O dar falsos positivos por factores diversos dependientes de la estructura antigénica molecular del parásito que de por sí puede producir una respuesta de sensibilidad inmediata en el individuo.

Las pruebas se consideran positivas solamente si se presenta sensibilidad tardía y si esto no se tiene en cuenta, pueden dar origen a fallas diagnósticas.

B) METODOS EN "SLIDE" O EN PLACA

1) **AGLUTINACION EN LATEX:** Se la encuentra comercialmente para Tripanosomiasis, Amebiasis (*Serameba*), Ascariasis, Equinococosis, Filariasis, Schistosomiasis, Toxocariasis y Triquinosis y experimentalmente se ha reportado para Cisticercosis, Fasciolosis y Paragonimiasis.

Utiliza generalmente como antígeno el sobrenadante de la lisis del parásito, que se lo absorbe a temperatura ambiente sobre partículas de latex, poliestireno, caolín o bentonita según el fabricante.

Se visualiza por aglutinación de partículas como la Proteína C reactiva. Es rápido, pero la sensibilidad y especificidad dejan que desear. Por la variación antigénica presente en los diferentes estadios del parásito detecta mejor los estados crónicos. Esto y su especificidad probablemente tiene que ver en que se usa antígenos metabólicos y somáticos de cultivos, muchos de ellos no presentes en los estadios parasitarios al humano.

En Chagas por ejemplo Enders y Col reportan falsos positivos en pacientes europeos que nunca vivieron en zonas Chagásicas, así como reacciones cruzadas con otras enfermedades parasitarias.

Los trabajos de estos investigadores en 1975 correlacionan sus resultados con la Fijación del Complemento, IF, y HAI. Pese a estar ampliamente comercializada y vendida como "kits" de uso fácil y barato, su uso diagnóstico y aún más en forma aislada no es recomendable. Solamente su uso es útil para muestreos epidemiológicos.

Como una prueba ya no en placa sino utilizando tecnología diferente se ha descrito el inmunoensayo mejorado por latex con resultados de titulación arbitraria y la casa ACADE tiene una prueba basada en este principio pero con instrumentación sofisticada y cara.

En micosis, (Aspergilosis, Candidiasis, Histo, Criptococosis,

Cocci) se utilizan pruebas en las que las partículas de soporte fijan antígenos totales de lisis del hongo, o mejor aún de su fase difásica parasitante (Cultivos en medios enriquecidos y a 37 grados). La reacción es semicuantitativa mediante titulación, previa incubación a 37 grados por 2 horas y luego en refrigeración por 24h, previa la lectura. Estas parecen ser sensibles y específicas.

2) AGLUTINACION EN PLACA DE FRAGMENTOS DEL PARASITO.

Desarrollada para Chagas por Sumie Hoshino-Shimuzu, Camargo y Umezawa en el Instituto de Med. Tropical de Sao Paulo en 1975 y aplicada luego a otras parasitosis. Usa como antígeno parásitos cultivados en medio líquido a los que previo lavado en soluciones tampones y formolización se las enjuaga en tampones y sustancias preservativas y fijadores que usan según la técnica, glutamato, thioglicolato o thimerosal sódico, glicina, leche descremada; se *disrumpen por sonicación* y estandarizan espectrofotométricamente para luego liofilizarse. El suero del paciente se inactiva a 56 grados. La prueba es gota contra gota y con técnica y visualización como el VDRL.

Detecta mejor en la cronicidad y está comercializada por diferentes fabricantes pero se han observado falsos positivos, falsos negativos y reacciones cruzadas con Toxoplasmosis, Leishmaniasis, Blastomicosis sudamericana y pacientes positivos a anticuerpos antinucleares. Se lo ha recomendado para uso de screen en bancos de sangre, pero tiene iguales desventajas como la prueba en latex.

3) **TEST DE HEMAGLUTINACION RAPIDA (RH).** Usa como antígeno un extracto acuoso total de cultivos parasitarios, diluido al 1:50. Como medio de soporte se utilizan glóbulos rojos humanos grupo O tanizados. La reacción es gota con gota en una placa, mezcla en rotador a 180 RPM y lectura de aglutinación macroscópica a los 3 min. Es una prueba semejante al Monotest. Introducida para Chagas por Knierim y Rubinstein de la Universidad Nac. de Chile en 1970 quienes reportan una alta sensibilidad, de 97.1%, detectando estados agudos y crónicos, pero puede dar también falsos positivos y pruebas falsas cruzadas. Sería la más recomendable de las de placa, especialmente para uso en banco de sangre pero no se han desarrollado comercialmente.

B) METODOS DIVERSOS

1) **INMUNIDIFUSION DE OUTCEHERLONY.** La reacción clásica de precipitación de antígeno-anticuerpo fue descrita por varios autores, utilizándose más para caracterizar cepas parasitarias.

Se la utiliza en micosis sistémicas para búsqueda de anticuerpo, y se la ha utilizado en las micosis señaladas antes y en casi todas las parasitosis con resultados variables, pero se la ha reemplazado por la Contraimmunoelectroforesis

que aunque más larga es más sensible, especialmente para Fasciolosis y Toxocariasis.

2) CONTRAINMUNOELECTROFORESIS (CIEP)

Se la introdujo en estudios iniciales de antígeno Australia, y el mismo año los Brasileños Afchanian, Capron y Prata lo hacen para Chagas, pero para ésta su uso no se popularizó. Se basa en la migración por movilidad electroforética de antígeno en contra de anticuerpo en placa de agarosa. Busca anticuerpos a antígenos totales tanto somáticos como especialmente metabólicos solubles. Es más sensible que la inmunodifusión, pero aparentemente menos sensible aún que más específica que la IF. El proceso es más largo y complejo y es usado corrientemente para micosis sistémicas, en Fasciola hepática, Amebiasis extraintestinal y Toxocariasis.

El resultado está dado por la aparición de una o más bandas de precipitación específicas por su forma y localización para cada parásito o antígeno utilizado. Su desventaja es que no titula anticuerpos y por ende no es semicuantitativa. Se ha utilizado también Electroforesis contracorriente.

3) INMUNOFLUORESCENCIA.

La indirecta se basa en la propiedad la proteína antigénica de unirse a su anticuerpo correspondiente, el cual a su vez liga con un antisuero especie específico marcado previamente por un fluorocromo. Este fenómeno fue observado ya en 1930 por Heidelberg, pero solamente utilizado en 1950 por Coons y Kaplan en el diagnóstico parasitológico. En Chagas, Tripanosomiasis africana, Fasciolosis, Filariasis, Equino-cocosis, Malaria, Pneumocystosis, Schistosomiasis, Toxo-plasmosis y Trichinosis. Hay muchas casas que las comercializan y se han evaluado en Ascariasis, Cisticercosis, Giardiasis, Leishmaniasis, Paragonimiasis, Strongiloidiasis, Toxocariasis, y experimentalmente en Clonorchiasis.

Todas usan como antígeno parásitos íntegros de cultivos fijados en placas sobre las que se hace el "sandwich" de anticuerpos del suero del paciente y antiglobulina humana que puede ser poliespecífica, IgG o IgM marcada con fluorocromo y lectura en microscopio de fluorescencia.

En un inicio, esta fue simple o sea sin titulación, pero al momento se la utiliza titulando o diluyendo los sueros que se fijan sobre los pocillos de la placa de soporte.

Es bastante sensible y por lo mismo poco específica, detecta sobre todo antígenos de membrana y por esto a más de los problemas diagnósticos que se relacionan con este tipo de antígenos, se debe tener mucho cuidado con pacientes adoleciendo de enfermedades autoinmunes ya que puede haber falsos positivos en prescripción de factor reumatoide, anticuerpo antinuclear y anti DNA.

Se debe recordar que en por lo menos en Tripanosomas y Leishmanias el diagnóstico es por fluorescencia de las

organellas ricas en DNA, y que la Lucillae Crithidia, microorganismo con un rico DNA en el quinetoplasto, al igual que ellos es un quinetoplástido usado para detectar el anticuerpo al DNA en las enfermedades autoinmunes o del colágeno.

Por otro lado se debe tener en cuenta que algunos parásitos como los trypanosomas poseen una autofluorescencia que puede confundir.

Esta misma propiedad autofluorescente se ha utilizado para la búsqueda directa del parásito en muestras clínicas o sea trypanosoma circulante en la Enfermedad del sueño, en el período agudo del Chagas. Aparentemente la IF ha sido mejorada usando anticuerpos monoclonales y una antiglobulina marcada con fluorocromo especie-específica al animal en que se desarrolló.

4) INMUNOENSAYO ENZIMÁTICO SIMPLE.

Fue introducido en 1975 por Camargo, Ferreira y Nakahara, y luego popularizado para otras parasitosis.

Inicialmente fue una prueba semejante a la inmunofluorescencia, (IF), usando parásitos fijados en una placa pero visualizando mediante coloración con peroxidasa. La ventaja del método es que no necesita de microscopio de fluorescencia, pero es semejante casi en todo a la IF.

No existen kits, pero la prueba es fácilmente realizable con componentes que se pueden comprar aisladamente. A fines de 1975 Deeler y Streefkerk, introdujeron una variante para schistosomiasis, que luego fue adaptada por otros investigadores y casas fabricantes para Enf. de Chagas, E. del Sueño, Toxoplasmosis, Amebiasis, etc y que consiste en absorber el antígeno sonificado en esferas de agarosa o perlas de poliestireno, en las cuales el antígeno fijado al reaccionar con el anticuerpo del suero y ser lavado, produce la primera capa de complejo antígeno-anticuerpo.

Luego se añade la antiglobulina humana marcada con peroxidasa, para luego ir a su desarrollo de un color café observable a simple vista. La prueba es la inicial del ELISA.

C) METODOS CON TITULACION DE ANTICUERPOS

1) FIJACION DEL COMPLEMENTO AL 50% DE HEMOLISIS.

Si bien es cierto que fue introducida en 1913 por Machado y Guerrero, para Enfermedad de Chagas, es erróneo pensar que el método actual se parezca siquiera a la reacción original de estos autores pues solamente de ella subsiste el fundamento inmunológico y por ello es no solo erróneo, sino peor aún, indicio de desactualización el solicitar un Machado -Guerreiro que es lo común como recibimos solicitudes para serología de Chagas.

Las pruebas de FC en microtiter fueron estandarizadas en 1965 por el CDC de Atlanta y en 1966 por la Organización Panamericana de la Salud. Utiliza como antígeno la parte soluble de cultivos de Trypanosoma cruzi, líquido ascítico

de ratones infectados con toxoplasmas, sonificados de otros parásitos y purificados por cromatografía de columna. Prácticamente se realizan de acuerdo al procedimiento diseñado por Maeklet en 1962, el cual el antígeno es estandarizado y liofilizado.

En el procedimiento de Machado-Guerreiro el antígeno era un macerado total de órganos infectados de animales, usándose para esto perritos jóvenes infectados de los que se hacía extractos glicerinados de bazo. Posteriormente muchos otros autores fueron modificando el proceso y utilizando extractos de corazón, como antígenos acuosos, hidroglicéricos, alcohólicos con adición de merthiolate y otros preservantes hasta que después de más o menos 50 años se llegó a su estandarización.

Tiene en contra que el procedimiento es largo e impráctico si las determinaciones son esporádicas. La técnica es igual que para cualquier otra de FC al 50% de Hemólisis y se basa que en presencia de complemento se encuentran el antígeno y su anticuerpo, al unirse ligan también el complemento, lo fijan y este desaparece sin que a simple vista pueda observarse ninguna reacción, en una segunda fase o sistema se añade eritrocitos de cordero y hemolisina, que al por no poder ligarse por ausencia de complemento no producen hemólisis y la prueba es positiva si no hay hemólisis.

En la negatividad la hemólisis es debida a que en ausencia de anticuerpo queda el complemento libre para unirse a los eritrocitos en la segunda fase. Todo esto titulando por haberse previamente realizado diluciones crecientes en pocillos de microtiter del suero del paciente.

El inconveniente consiste que muchos pacientes tienen suero anticomplementario que inhabilita la prueba o sea que inactivan inespecíficamente al complemento por desarrollar el mismo parásito sustancias que lo hacen, o por el antígeno de Forsman o compuesto X que migra electroforéticamente entre la Beta y Gamma globulinas. Ohagen demostró a esta proteína como una pseudoglobulina de peso mol. de 170.000. que afortunadamente se puede detectar con el control correspondiente en la prueba.

El procedimiento detecta antígenos metabólicos y algunos somáticos solubles, su sensibilidad es alta pues detecta un 50% de infecciones agudas y un 90% de crónicas, pero ha caído en desuso por el tiempo que toma, las dificultades técnicas especialmente si son pacientes aislados y existencia de pruebas igualmente sensibles, más precisas, rápidas y menos engorrosas.

2) HEMAGLUTINACION INDIRECTA (HAI).

Fue utilizada por primera vez en 1950 por Muniz siendo luego modificada por varios autores, especialmente en lo relacionado al antígeno utilizado, el cual ha sido estandarizado por el Comité respectivo de la OMS, por lo

cual incluso comercialmente es un extracto total acuoso de formas de cultivo adsorbido sobre glóbulos de carnero previamente tratados con ácido tánico.

El suero problema se absorbe previamente con glóbulos de carnero para extraer así anticuerpos heterófilos, y el sobrenadante del centrifugado se usa para la prueba en la cual este se lo diluye progresivamente en los pocillos de la microcubeta a los cuales se añaden los hematíes de cordero tanizados adsorbidos en su superficie el antígeno. Se lee entre 3 y 24 horas hasta el sitio de completa hemólisis o punto final de la titulación que se considera positiva sobre 1:64. El método detecta algunos anticuerpos a antígenos de membrana, pero lo hace a la mayoría de los metabólicos y somáticos aproximadamente a partir de 4-12 semanas después de la inoculación infectante.

Su especificidad es muy alta, del 98.2% y por esto es considerada la prueba de elección para muchas parasitosis pero es más sensible en la fase crónica, y tiene la ventaja de poder realizarse en una sola muestra o de 8 hasta 12 por vez.

3) AGLUTINACION DIRECTA (DA).

Fue introducida para Toxoplasmosis por Fulton y Turk en 1959 y posteriormente Vattuone y Yanovsky en 1971 la modifican para su uso en Chagas. Pagniez, De Grech, Miakovic y Camps en 1976 la usan extensamente en un estudio nacional en Argentina. En 1976 Averbach, Yanovsky y Schmunis la modifican añadiendo 2-mercaptoetanol y al retirarse del laboratorio del Hospital Muñiz de Bs. Aires la comercializan.

Se utiliza parásitos enteros obtenidos de cultivo, se separan sustancias contaminantes de acuerdo al método de Fulton y se resuspenden en solución tamponada de fosfato con 1% de formol y se tratan luego con tripsina.

La prueba usa policubetas de "microtiter" con pocillos en fondo de U o V, según el fabricante o la técnica utilizada, y en ellas se ponen diluciones crecientes del suero problema, luego se añade la suspensión antigénica o sea suspensión del parásito, en unos casos se añade o no una sustancia que ayuda en la visualización, se mezcla en rotador serológico y se lee entre 8-24 horas.

En el caso de usar 2-mercaptoetanol, para diferenciación de IgG e IgM, los pasos son iguales, pero previa la incubación del suero con este reactivo a 37 grados durante 60 min. La técnica es la de Chaffin y se basa en la suposición de que al primer contacto del parásito con el huésped este desarrolla una resistencia inmunológica con anticuerpos que corresponden a la fracción IgM, lo cual si bien es cierto se producen en algunas enfermedades infecciosas especialmente virosis, en Chagas, Toxoplasmosis y otras parasitosis intracelulares, su búsqueda por lo expuesto anteriormente no nos da un dato valedero.

El 2-mercaptoetanol es un reductor potente que destruye

las inmunoglobulinas de peso molecular alto (las IgM), sin afectar a las otras y es una prueba pareada, o sea con y sin mercaptoetanol por diferencia en los títulos de una prueba y otra reconoce cual la ingerencia de la fracción IgM.

Pero la búsqueda de esta fracción IgM, solamente tiene validez para conocer si la infección por Chagas o Toxoplasmosis se realizó intrauterino en un recién nacido. La lectura corresponde al pocillo intermedio entre la aglutinación total, que se presenta como un botón o negativo y el manto no aglutinado que llena el pocillo, fuertemente positivo.

Allain y Kagan al evaluar la prueba consideran que hay positividad con títulos de más de 1:64 y que frecuentemente títulos que van sobre 1:512 se ven en los casos agudos y sobre 1:64 hasta 1:512 en los crónicos. La prueba detecta especialmente antígenos de superficie y unos pocos somáticos; es muy sensible detectando un 98% de casos pero por lo mismo es capaz de dar falsos positivos especialmente en títulos bajos aún hasta 1:128 entre Chagas y Leishmaniasis, Equinococo y Cisticercos, Toxoplasma y Frenkelia, Hammondia y Besnoitia; lo cual es comprensible por la similitud antigénica en las fases de cultivo de los dos primeros parásitos y somática de los segundos y que constituye un problema diagnóstico ya que frecuentemente las áreas geográficas de estas dos enfermedades se superponen.

En las otras parasitosis en que se la usa casi no existe este problema (Amebiasis, Anquilostomiasis, Ascariasis, Clonorchiasis, Fascioliasis, Filariasis, Malaria, Schistosomiasis, Strongiloidiasis, Toxocariasis y Triquinosis), pero para muchas no existen kits comerciales y su uso ha sido solo experimental.

4) ENSAYO INMUNOABSORVIDO LIGADO A ENZIMA (ELISA).

El principio la prueba es el mismo que el radioinmunoensayo, reemplazando isótopo por una enzima. Fue introducido por Egvall y Perman en 1972 y luego modificado por otros autores como Voller, Eidwell, Draper en 1975 para su uso en parasitosis y al igual que el método descrito de ensayo enzimático simple, el antígeno obtenido de sonificación del parásito íntegro o de su cultivo, con purificación o no mediante cromatografía de columna, se adsorbe en la superficie de tubos o policubetas de poliestireno, en un inicio en diluciones crecientes que daban la titulación, y actualmente un solo pocillo, sobre el cual se añade el anticuerpo o suero del paciente, se forma la unión antígeno fijado al plástico con el anticuerpo e del suero y exceso de inmunoglobulinas se lava, luego se añade una antiglobulina humana marcada con una enzima, se desarrolla el color al igual que en los métodos bioquímicos comunes para medir esa misma enzima en muestras clínicas.

El resultado final es un sobrenadante coloreado que se presenta en caso de positividad. La reacción puede visu-

alizarse a simple vista, o cuantificarse en unidades arbitrarias dadas por cada fabricante, mediante la lectura a través de un espectrofotómetro, o colorímetro en el caso de las pruebas en tubo, o lo que es hoy común un lector para MICROELISA, se lo hace verticalmente sobre los pocillos de las cubetas con pocillos de fondo plano.

Hay que recordar que el medio de soporte utilizado tiene predilección de ligar con proteínas y por lo mismo puede hacerlo con las que el parásito tomó de la célula huésped, dando en ciertos casos falsos positivos.

Los pasos descritos son todos los mismos pero hay modificaciones dadas por cada casa fabricante o autor y por ello no nos detendremos a describirlos, ni tampoco al denominado método FELISA, que en vez de una enzima que desarrolla color usa una enzima y un fluorocromo, o a las que utilizan amplificación para mayor sensibilidad mediante un segundo sistema generalmente con avidina.

Las pruebas de ELISA y MICROELISA se han generalizado y más por la facilidad técnica que prestan, ya que al igual que la Inmunofluorescencia, cambiando la inmunoglobulina marcada es capaz de detectar IgG o IgM, en forma sencilla. Se ha modificado la técnica aún para la búsqueda de antígeno al fijar un anticuerpo generalmente monoclonal al soporte.

Pero las pruebas comerciales todas se basan en buscar un anticuerpo al antígeno fijado en el soporte, el cual es de tipo protéico, ya que si nó, no sería capaz de ligarse al poliestireno, y en esto radica el pero de la prueba ya que como se expuso el parásito posee más antígenos de otro tipo que proteicos, la prueba detecta antígenos de membrana y algo de antígenos somáticos puede dar falsos positivos con otras enfermedades al igual que en las otras pruebas para antígenos de superficie o falsos negativos. Sin embargo se considera de una sensibilidad buena, pero no recomendable para utilizarle aisladamente.

6) OTRAS PRUEBAS:

Solamente enumeraremos otros que no son muy populares. Se introdujo aún antes que la Inmunofluorescencia Indirecta una prueba que realizaba la lectura semicuantitativa del anticuerpo mediante un Fluorómetro y luego con posterioridad algunos fabricantes han desarrollado pruebas para medirse con sus fluorómetros llamados por eso mismo dedicados, pero que no son posibles de hacerlo con los de otras casas (FELISA, FTAX, etc)

El Radioinmunoensayo, se introdujo en 1970, y aún hay fabricantes que ofrecen kits de reactivos para esta técnica que va cayendo en desuso.

Otros fabricantes han desarrollado aparatos que miden cuantitativamente usando lo que se denomina mejoramiento o enhancement por partículas de Latex que ya

mencionamos y otros aparatos, reactivos y técnicas diversas aún no comercializadas para utilización con luminometría, sondas de DNA, PCR, etc de uso más en investigación que en diagnóstico clínico.

Como se vé la determinación de la enfermedad parasitaria es problemática y ninguna técnica aisladamente es completamente segura. Para el diagnóstico se debe tener en cuenta la procedencia e historia clínica del enfermo. En relación a los resultados serológicos es recomendación internacional no basarse en un solo método, (nosotros las hemos probado casi todas) y aún cuando los costos pueden elevarse es conveniente hacerlas por dos técnicas que busquen anticuerpos a antígenos diferentes y en cualquier caso, todas las pruebas mencionadas, si no son las de tipo vital, hay que recordar que buscan una reacción inmunológica y por ello no se puede relacionar los títulos, de ninguna de ellas, con la cantidad o calidad de la infección parasitaria

BIBLIOGRAFIA

- 1) Steek A. Edgar. THE CHEMOTHERAPY OF PROTOZOAN DISEASES. Walter Reed Army Institute of Research. Vol I-VI. US Government Printing Office-Sin año.
- 2) Boyd C. William. FUNDAMENTOS DE INMUNOLOGIA. Eudeba, Bs. Aires 1963.
- 3) Cerisola J. et al. ESTUDIO COMPARATIVO DE DIVERSOS METODOS PARASITOLÓGICOS ENFERMEDAD DE CHAGAS AGUDA. Simp. Int. Enf. Chagas, pg 97, Bs Aires 1972.
- 4) Cerisola J. VALOR DEL INMUNODIAGNOSTICO EN LA ENFERMEDAD CHAGASICA. Simp. Int. Enf. de Chagas. pg 115, Bs. Aires 1972.
- 5) Cerisola J. Rowedder R. COMPORTAMIENTO DE LA PARASITEMIA Y EL INMUNODIAGNOSTICO DE LA INFECCION CHAGASICA CRONICA. Simp. Int. Enf. Chagas. pg 271, Bs. Aires 1972.
- 6) Kettridge D. A FLUORESCENT CHARACTER DISTINGUISHING STRAINS OF TRYPANOSOMA (shyzotrypanum) CRUZ I ISOLATED FROM ANIMALS. Trans. Royal Soc, Trop. Med & Hyg. 486-487, vol 69. 5/6 .1975.
- 7) Yanovsky. LA REACCION DE AGLUTINACION DIRECTA PARA CHAGAS. Bioquímica Clínica, pg 47-54, 8 (1) Bs. Aires 1974.
- 8) Canese A. et al. INMUNOFLUORESCENCIA INDIRECTA PARA TOXOPLASMOSIS Y ENFERMEDAD DE CHAGAS CON CONJUGADOS ANTI-IGM Y ANTI-IGG EN NIÑOS DE LA SALA DE PEDIATRIA. Rev. Paraguaya Microbiol. XI (1) pg 12. 1976.
- 9) Canese A. et al. INMUNOFLUORESCENCIA INDIRECTA CON CONJUGADOS ANTIINMUNOGLOBULINAS TOTALES PARA TOXOPLASMOSIS Y ENFERMEDAD DE CHAGAS EN 50 MADRES DEL DISTRITO DE SAN LORENZO. Rev. Paraguaya Microb. XI (1) pg 3-11. 1976.
- 10) Hoshino Shimuzu, Camargo M, Umezawa E. A RAPID SLIDE FLOCCULATION TEST FOR THE DYAGNOSIS OF AMERICAN TRYPANOSOMIASIS USING TRYPANOSOMA CRUZI FRAGMENTS PRESERVED BY LYOPHYLIZATION. Th American Jour. Trop. Med. & Hyg. 24 (4) pg 586. 1975.
- 11) Shaw, Lainson, Minter. SKIN TEST REACTIONS IN CUTANEOUS LEISHMANIASIS AND CHAGAS DISEASE. Trans. Royal Soc. Trop. Med & Hyg. 70 (3) pg 258. 1976.
- 12) Voller A. Bartlett, Bidwell. ENZYME INMUNOASSAY FOR PARASITIC DISEASES. Trans. Royal Soc. Trop. Med & Hyg. 70 (2) pg 98. 1976.
- 13) Thomas P. A. IMMUNOFLUORESCENCE IN THE DIAGNOSIS, THERAPEUTIC FOLLOUP AND SERO-EPIDEMIOLOGICAL STUDIES OF SOME PARASITIC DISEASE. Trans. Royal Soc. Trop. Med. & Hyg. 70 (2) pg 107. 1969.
- 14) Aparicio Garrido. TECNICAS DE LABORATORIO EN PARASITOLOGIA CLINICA. Libreria Marban. Madrid 1966.
- 15) Phillips R. IMMUNOFLUORESCENCE. AN ANNOTATED BIBLIOGRAPHY OF THE QUANTITATIVE ESTIMATION OF ANTIGEN-ANTIBODY INTERACTION BY MEANS OF FLUORESCENT TAGS. G. K. Turner Associates. Calif. separata
- 16) Touissant, Anderson. SOLUBLE ANTIGEN FLUORESCENT-ANTIBODY TECHNIQUE. Applied Microbiology. 13 (4) pg 552. 1965.
- 17) Scientific Communication. QUANTITATIVE IMMUNOFLUORESCENCE TITRATION OF HUMAN AND BOVINE GAMMA GLOBULINS. Analitical Chemistry Vol. 35, pg. 1084, 1963 separata.
- 18) Aminco-Bowman Co. REPRINTS ON FLUORESCENCE AND PHOSPHORESCENCE Aminco. List 2392 14-C.
- 19) Conrath B.T. HANDBOOK OF MICROTITER PROCEDURES. Cooke Labs Prod. Div. Dynatech Labs. Inc.
- 20) Diaper C.C. THE USE OF IMMUNOELECTROPHORESIS IN IMMUNODIAGNOSIS Trans. Royal Soc. Trop. Med & Hyg. 70(2) pg 93. 1976.
- 21) Vattuone, Szarfman, Gonzalez, Cappa. ANTIBODY RESPONSE OF IMMUNOGLOBULIN LEVELS IN HUMANS WITH ACUTE OR CHRONIC TRYPANOSOMA CRUZI IN-

- FECTIONS. The Am. Journal of Trop Med & Hyg. 45. Feb, 73.
- 22) Averbach S. Averbach J. Yanovsky. Schmunis. DETERMINACION DE AGLUTININAS EN LA FRACCION IGM COMO METODO SIMPLE EN EL INMUNODIAGNOSTICO DE LA TOXOPLASMOSIS AGUDA. Medicina. Vol XXXV (5) Sep-Oct. 1975. separata.
- 23) Pagniez, De Grech, Miakovic, Camps. REACCION DE AGLUTINACION DIRECTA PARA CHAGAS, ESTUDIO COMPARATIVO. Rev. ABA. 41(224)pg 38. 1976.
- 24) León R. PRUEBAS DE LABORATORIO EN EL DIAGNOSTICO DE LA ENFERMEDAD DE CHAGAS. III Congreso Nacional y VI Jornadas Int.de Cardiología. Julio 24,1977 Conf. Magistral no publicada.
- 25) León R. DIAGNOSTICO INMUNOLOGICO EN ENFERMEDAD DE CHAGAS I CONGRESO NAC. SOC. ECUAT. MICROBIOLOGIA Nov. 90. Quito.
- 26) León R. INMUNOLOGIA DE LA LEISSMANIASIS. Simposio sobr Enfermedades Tropicales,H. E. E. 1988 Quito. Congreso Ecuat. de Dermatología Cuenca. 1981.
- 27) León R. ASPECTOS INMUNOLOGICOS EN EL DIAGNOSTICO EN EL DIAGNOSTICO DE LA TOXOPLASMOSIS. CONGRESO EXPOMEDICA 91. Quito.
- 28) León R. PERFIL STORCH Y SU DIAGNOSTICO SEROLOGICO. Simposio sobre Enfermedades del Recién Nacido. Fac. Med. Quito.1982.
- 29) León R. PRUEBAS DIAGNOSTICAS EN VIROSIS, PARASITOSIS Y MICOSIS Congreso Nac. Medicina Interna. 1987 Quito.
- 30) Rose, Friedman, Fahey. MANUAL OF CLINICAL LABORATORY IMMUNOLOGY. III Ed. American Soc. Microbiology, Washington 1986.
- 31) Cohen, Warren. IMMUNOLOGY OF PARASITIC INFECTIONS, II Ed. Blackwell Scientific Pub. London 1982.
- 32) Lennette, Ballows, Hausler, Shadomy. MANUAL OF CLINICAL MICROBIOLOGY IV Ed. American Soc. of Microbiology. Washington. 1985.
- 33) Manson B, Bell. MANSON'S TROPICAL DISEASES. 19Th. Ed. Bailliere-Tindall, London. 1987.
- 34) Rose, Friedman, Fahey MANUAL OF CLINICAL LABORATORY IMMUNOLOGY 3. Ed. American Soc. Microbiology. Washington 1986.

ANTICUERPOS ANTINUCLEARES

Dr. Fernando Pazmiño Narvaez (*)

El término anticuerpos antinucleares (ANA), ha sido usado para describir anticuerpos dirigidos a los antígenos nucleares; estos antígenos incluyen DNA, histonas, proteínas no histonas, complejos RNA-proteínas y antígenos nucleolares.

Los ANA pueden ser detectados en los sueros de los pacientes con enfermedades reumáticas sistémicas y su demostración es considerada como un marcador de ciertas enfermedades reumáticas. Además, de su utilidad en el diagnóstico, la determinación de sus concentraciones son usadas en el seguimiento de la respuesta al tratamiento.

PRUEBAS DE BUSQUEDA PARA ANA.- La prueba de detección de ANA usualmente utilizada es la inmunofluorescencia (IF). Si ésta es positiva el paso siguiente es demostrar su especificidad.

La prueba de IF-ANA no puede ser utilizada para la detección de todos los tipos de ANA, esta solo detecta antígenos nucleares que están presentes en altas concentraciones, como lo son el DNA, las histonas, Sm,RNP y SS- B/La.

Los antígenos nucleares presentes en bajas concentraciones como elSS-A/Ro, El PCNA (antígeno nuclear de células proliferantes), RANA (antígeno nuclear de la artritis reumatoidea) y Ku están en ciertos tipos celulares y requieren métodos de detección diferentes.

Resultados negativos en las pruebas de IF-ANA se han observado en pacientes con síndrome de Sjögren, polimiositis, artritis reumatoidea (AR) y esclerodermia, cuando estos diagnósticos son sospechados se deberán considerar pruebas diferentes a la IF para determinar la presencia de los anticuerpos.

INTERPRETACION CLINICA DE LAS PRUEBAS DE BUSQUEDA PARA ANA.- Varios factores deberán considerarse al interpretar una prueba de IF-ANA.

Estas incluyen:

- 1.- Los substratos y los sistemas de fijación utilizados.
- 2.- La metodología y cuantificación.
- 3.- Los rangos considerados como normales para la población valorada; y.
- 4.- Otros factores.

Han sido utilizados secciones de hígado y riñón de rata como substratos y son frecuentemente lo suficiente sensibles para detectar la presencia de ANA en suero de pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) y evitan los problemas de reacciones falsas positivas en ausencia de LES.

Las líneas celulares obtenidas de cultivos de tumores son también utilizadas para las pruebas de IF-ANA. Las más usadas son las KB y la HEp-2; sus ventajas son, mayor sensibilidad y fácil determinación del patrón de fluorescencia, cuando se comparan con los substratos tisulares de origen animal.

Los patrones observados en las pruebas de IF-ANA son indicativos de ciertos tipos de anticuerpos nucleares, pero no son específicos. Así un patrón descrito como periférico o en anillo sugiere la presencia de anticuerpos al DNA, menos frecuente es debido a DNAss, Desoxirribonucleoproteína (DNP), o histona. Títulos altos en este patrón sugieren LES. Un patrón homogéneo está relacionado frecuentemente con anticuerpos dirigidos a la DNP e histonas. En ocasiones pueden ser debidos a DNAn. Los títulos altos son sugestivos de LES. Títulos bajos ocasionalmente ocurren en la AR y Lupus inducido por medicamentos. El patrón granular o moteado es debido a anticuerpos dirigidos a antígenos nucleares extraíbles y a no-histonas. El significado clínico varía con el antígeno que ha dado el patrón de distinción. Por último, un patrón nucleolar indica la presencia de anticuerpos que reaccionan con el RNA nucleolar. Este patrón es prevalente en el fenómeno de Raynaud y en otras formas de esclerodermia, y sus variantes, raramente ocurre en el LES.

En general las pruebas de IF-ANA en HEp-2 son positivas en el 98% de pacientes con LES, el 86% en esclerodermia, el 40% en AR y menos de un 4% en la población normal. En cortes de hígado de rata la positividad en LES es del 82%, su frecuencia en otras enfermedades al igual que en la población normal es menor cuando se comparan los resultados obtenidos utilizando líneas celulares.

Los substratos que han sido fijados en acetona por un tiempo menor a 90 segundos pueden perder los antígenos nucleares por elución de los mismos durante los lavados realizados a las placas durante la realización de la prueba. Esta pérdida de los antígenos es causa de resultados negativos o de la obtención de títulos de anticuerpos no bien determinados mediante realización de diluciones porque los resultados son reportados como positivos a la dilución máxima a la que se les ha observado.

Es importante recordar que la frecuencia de las pruebas positivas de IF-ANA - se incrementan con la edad de la población estudiada, estos incrementos no son significativos a partir de los 45 años de edad, porque usualmente títulos positivos bajos, excepto en presencia de tumores o de cuadros infecciosos.

Otros factores a considerar son los sistemas de fluorescencia utilizados, el tiempo de vida de la fuente de luz, la utilización de controles positivos y negativos, etc.

Una vez que se ha, obtenido resultados positivos por pruebas de IF o cuando se buscan antígenos que no pueden ser

detectados por estos métodos es conveniente utilizar la inmunodifusión (ID), la hemaglutinación pasiva (HAP), la contraelectroforesis (CIE), los métodos inmunoenzimáticos, que son pruebas confirmatorias.

La ID es relativamente insensible comparada con las otras pruebas, pero especialmente útil cuando se trata de identificar anticuerpos anti Scl-70, la ventaja principal de esta prueba es la poca experiencia técnica necesaria para su realización.

HAP es más cuantitativa; no es útil para detectar anticuerpos dirigidos a los determinantes de SS-A, SS-B, Ku y JO-1 ya que estos no se unen a la superficie de los hematíes.

La CIE es muy sensible y rápida, los sistemas inmunoenzimáticos son muy sensibles, están disponibles actualmente en una forma muy amplia y nos permite una cuantificación del anticuerpo.

ESPECIFICIDADES INMUNOLÓGICAS DE LOS ANA.:

ANTICUERPOS AL DNA: Tienen especificidad a sitios diferentes de la molécula del DNA. Han sido identificados al menos tres clases de anticuerpos anti DNA.

- 1.- Anticuerpos al DNA de doble hebra o nativo (DNA_n)
- 2.- Anticuerpos al DNA de hebra simple o desnaturalizado (DNA_{ss})
- 3.- Anticuerpos que reaccionan con DNA_n y DNA_{ss}.

Los anticuerpos anti DNA_n son más frecuentemente hallados en el LES y es un marcador de enfermedad renal activa. Estos anticuerpos reaccionan con los grupos deoxirribosa-fosfato, mientras que los grupos purina y pirimidina son los determinantes en el DNA_{ss}.

Los Anti DNA_{ss} pueden ser detectados en varias enfermedades, pero son más frecuentes en el LES.

ANTICUERPOS AL DNP: Parecen reaccionar con el complejo DNA-histona; son los responsables del fenómeno de las células LE. Títulos elevados se observan en el LES, títulos bajos ocurren en el Lupus inducido por medicamentos y en la AR.

ANTICUERPOS ANTI HISTONAS: Las histonas son proteínas básicas nucleares con alto contenido de aminoácidos cargados positivamente (lisina y arginina).

Los anticuerpos a las histonas tienen, múltiples especificidades y son reactivos con las cinco principales clases de histonas: H1, H2A, H2B, H3 y H4.

También con los complejos H2A, H2B y H3-H4.

El complejo bimolecular de H2A-H2B es el blanco predominante del anticuerpo anti histona en el LES y en el Lupus inducido por hidralacina el Complejo H3-H4 -es más reactivo con los anticuerpos. En ambos casos los anticuerpos de la clase IgM se encuentran en mayor concentración que los de la clase IgG.

En la actualidad la utilidad clínica de su determinación es discutible.

ANTICUERPOS ANTI RNA: Están presentes en el LES y su presencia se correlaciona con la ausencia de compromiso renal; es ausente en el Lupus inducido por medicamentos, aunque en esta última el compromiso renal es raro.

ANTICUERPOS ANTI RNA NUCLEOLAR: (4.6 SRNA) Es frecuentemente visto con la esclerodermia y sus variantes, pero es raro en el LES.

ANTICUERPOS AL RNP SOLUBLE NUCLEAR Y CITOPASMÁTICO: Este grupo de antígenos -son usualmente proteínas ácidas que son extraídas del interior de la célula por buffer salinos o de fosfatos, lo cual deja en el interior de la célula a la mayoría de antígenos insolubles. Es evidente que este sistema de antígeno extraíble incluye un gran número de antígenos pero los usualmente determinados son los Anti Sm, Anti RNP, Anti SS-A/Ro y SS-B/La.

ANTICUERPOS ANTI Sm Y RNP: Anti Sm y RNP se los encuentra usualmente al mismo tiempo en los sueros de pacientes con LES. El Anti Sm es considerado específico del LES, mientras que el RNP puede demostrarse en el LES, esclerosis sistémica y sus variantes.

El Anti Sm ocurre entre 20 y 30 % de los pacientes con LES, su hallazgo en el suero ha sido relacionado con la presencia de cerebritis. Los anti RNP son asociados en algunos estudios con la enfermedad mixta de tejido conectivo.

Los títulos de Anti Sm y RNP no se correlaciona con la actividad de la enfermedad.

Los antígenos que precipitan con estos anticuerpos son complejos de proteínas (siete polipeptidos en cada caso, entre 12kd y 35kd de peso molecular) con cierto número de RNA de pequeño tamaño (UL en el RNP y U1, U2, U4, U5, U6, en el Sm).

El Sm es estable a 56° C durante una hora, mientras que la antigenicidad del RNP se pierde totalmente; además Sm es resistente al tratamiento con ribonucleasa mientras que el RNP no lo es. Sm es resistente a la tripsina y el RNP es muy sensible.

ANTICUERPOS ANTI SS A/Ro, SS-B/La: La localización exacta de los antígenos SS-A ha sido tema de bastante controversia, sin embargo en la actualidad se acepta que el SS-B está en el núcleo y en el citoplasma de las células, mientras que la localización de los Antígenos SS-A es Citoplasmática.

La mayoría de trabajos proponen el uso del SS-B como un marcador serológico para el complejo síndrome seco y/o síndrome Sjogren.

En general el anticuerpo se detecta entre 60-90% de estos pacientes.

Los pacientes con LES y síndrome seco asociado en la que está presente este anticuerpo, si se les excluye a los pacientes con síndrome seco, la incidencia en LES es muy pequeña.

El Anti SS-A se lo ha asociado con la presencia de Lupus neonatal: parece que este anticuerpo atraviesa la placenta y los títulos en niños con LES neonatal decrecen paulatinamente, llegando a desaparecer hacia los 6 meses de edad.

Los pacientes adultos con LES y Anti SS-A tienen una prevalencia aumentada de fotosensibilidad, enfermedad renal, síndrome de Sjogren. El factor reumatoideo se asocia al 75% de los pacientes que tienen SS-B.

ANTICUERPOS EN LA ESCLERODERMIA: (Scl-70, centrómetro y antígenos nucleolares)

La esclerodermia es un desorden generalizado del tejido conectivo caracterizado por fibrosis y esclerosis de la piel y de algunos órganos internos, la enfermedad es de etiología desconocida variada en severidad de progresión.

Se sabe desde hace mucho tiempo que la frecuencia de anticuerpos antinucleares en la esclerodermia es de un 40-90% . Usando líneas de cultivos celulares se pueden distinguir varios patrones en la tinción de IF que se encuentran en los pacientes con esclerodermia: moteado, el cual puede ser fino o grueso, centromérico en las células en mitosis o nucleolar. El antígeno Scl-70 parece ser el responsable del patrón moteado fino en la tinción nuclear, el antígeno es una proteína básica de 70 KD de peso molecular, cuya antigenicidad es destruida por la tripsina.

El otro anticuerpo es el anti centrómetro, que está dirigido contra una proteína estrechamente relacionada con el DNA centromérico.

El anticuerpo anti centrómetro es un marcador serológico para el síndrome CREST: el 20-30% de pacientes con fenómeno de Raynaud aislado tienen también anticuerpos anti-centrómetro.

El Anti Scl-70 aparece como específico para la esclerodermia y es detectado en un 20% no es posible distinguir entre la esclerodermia difusa y el CREST.

Los ANA positivos con patrón nucleolar aparecen en un 45% de los pacientes con esclerodermia, estos se encuentran muy raramente en el LES, por lo que se considera que estos anticuerpos antinucleolares son altamente específicos de la esclerodermia o de cuadros mixtos en las que las manifestaciones eliminan esclerosis son un componente importante.

ANTICUERPOS ANTI RANA: Se detecta en líneas celulares B humanas que han sido transformadas por el virus de Epstein Barr. Este anticuerpo aparece en más del 90% de los casos de AR, pero en controles sanos su frecuencia es de 16-25%.

Su determinación es raramente indicada por sus inconvenientes metodológicos y por su alta frecuencia en la población general.

La importancia real de este antígeno, es que nos hace suponer un papel etiológico del Virus de Epstein Baar en la A.R.

ANTICUERPOS EN LA DERMATOMIOSITIS/ POLIMIOSITIS:

La dermatomiositis y la polimiositis son reacciones inflamatoria de la piel y el músculo caracterizada por infiltración perivasculares e intersticiales de los tejidos con células inflamatorias.

Los principales sistemas antigénicos en estas enfermedades incluyen EL JO-1 que ocurre en 30-50% de los pacientes con polimiositis, raramente detectado en la dermatomiositis y en otras enfermedades reumáticas. Ocurre además en un 68% de pacientes con fibrosis pulmonar idiopática y miositis y solo en un 8% de los pacientes con solo fibrosis pulmonar idiopática.

El P1-1 está presente en un alto porcentaje de pacientes con LES y miositis pero son necesarios estudios adicionales de correlación con otras diferentes enfermedades.

El Antígeno Ku esta presente en un 50 % de pacientes con esclerodermia-polimiositis, la presencia de anticuerpos a este antígeno se ha correlacionado con una respuesta más favorable al tratamiento.

El PM-1 se detecta en menos de 10% de los pacientes con polimiositis.

Anticuerpos anti M1 y M2 presenta en un 90 % de pacientes con polimiositis/dermatomiositis.

Perfiles de anticuerpos antinucleares característicos de cuadros reumáticos:

ANTICUERPO A								
	RNPn	DNA _n	HISTONAS	Sm	SS-B	Scl-70	CENTROMERO	D-PM
EMTC	+	-	-	-	-	-	-	-
LES	+	+	+	+	+	-	-	-
E. S. P.	+	-	-	-	-	+	+	-

Perfiles distintos de ANA se ven en las diferentes enfermedades reumáticas sistémicas. Las características incluyen la presencia o la ausencia de ciertos anticuerpos y diferencias en los títulos de los mismos.

En general se podría indicar las siguientes conclusiones:

- 1.- Un gran número de anticuerpos antinucleares es visto en el LES
- 2.- El anti Sm es altamente específico del LES.
- 3.- El anti RNP esta presente en múltiples enfermedades de colágeno.
- 4.- Se debe considerar la presencia de Scl-7- y anti centrómetro para el diagnóstico de la esclerosis sistémica progresiva.

RESUMEN:

Una gran cantidad de anticuerpos antinucleares pueden ser detectados en los pacientes con enfermedades reumáticas sistémicas. Para su identificación la IF, ID y la CIE son metodologías adecuadas y disponibles en la mayoría de unidades hospitalarias.

BIBLIOGRAFIA:

- McCarty G: Autoantibodies and their relation to Rheumatic diseases. *Med Clinics of North Am*:70:2:237-259
- Moroi Y, Peebles C, Fritzler MJ, Stergemaad J, Tan EM: Autoantibody to centromere in Scleroderma sera patient. *Proc. Nat Acad. Scien.* 77: 3,1627-1.631.
- Powell FC, Winkelmann RK, Venicie- Semarchand F, Spurbek Jk, Schroeter AL. The anticentromere Antibody. *Mayo Clinic Proc.* 1984:59:700-6
- Provost TT, Watson RM, Gammon W.R., Reestomsky M, Harley J.B.. The neonatal lupus Syndrome association With UIRNP antibodies,. *NEJM.* 316:18: 1135-8.
- Tan EM: Autoantibodies to nuclear antigens, *Advances in Immunology* 33:1:167-240
- Tan EM: Antinuclear antibodies. *Ped Infec Dis J.* 1988; 7:53-9
- Tan EM, Sullivan KF, Rulum RL. Antinuclear antibodies. *Cin. Immunology Immunopathol* 1988: 47: 121-141.
- Tan EM, Nakamura RM: Biology and Significance of autoantibodies to nuclear antigens in Systemic Rheumatic disease, in Nakamura R.M., O'Sullivan M.B. eds: *Clinical Laboratory Molecular Analyses.* Orlando, Grune & Stratton Inc, 1985 pp3 3-15
- Rodriguez Valverde V, Casanueva B, Merino J: Anticuerpos antinucleares: *R.R.R* 2:8:27 al 34.
- Rodriguez J.L., Salester G: Los sistemas Antigenicos RO y La: *Inmunología* 4:1: 15-29.
- Wilk A: The Value of specific ANA determination in Rheumatology. *Alergy* 42: 241-61