

## Enfermedades alérgicas. ¿Un reto al futuro?

Dra. Doris Perdomo de Ponce

### RESUMEN

*En la actualidad el conocimiento relacionado con las enfermedades alérgicas representa la convergencia de los resultados de numerosas investigaciones clínicas y de laboratorio a nivel mundial durante décadas. El área de hipersensibilidad inmediata comprende el estudio interdisciplinario entre la inmunología, fisiología y farmacología, relacionándose a su vez con otras disciplinas afines que honrosamente contribuyen a expandir conceptos básicos y métodos científicos de gran importancia para el inmunólogo clínico. El tratamiento en particular se ha concentrado en la prevención hacia la exposición de alérgenos sensibilizantes, al control en la liberación de múltiples mediadores y bloqueo de sus respectivos efectos en los diferentes órganos y sistemas. En Venezuela, existen grupos de investigación muy valiosos en el área de las enfermedades alérgicas de mayor prevalencia en nuestro medio tropical.*

*Publicaciones recientes relacionadas con el estudio del proceso inflamatorio de la reacción tipo I comprenden las interacciones celulares, citoquinas, inmunoregulación, producción del anticuerpo IgE y liberación de mediadores químicos, las cuales serán revisadas en esta presentación. De igual forma se presenta un resumen de las contribuciones realizadas por nuestra parte en esta área, gracias a la consolidación de equipos de investigación multidisciplinarios e interinstitucionales que han creído categóricamente que el presente de las enfermedades alérgicas es un reto y el futuro, un nuevo horizonte para la aplicación de medidas preventivas y posibles manipulaciones de la respuesta inmune por la aplicación de nuevas terapias inmunológicas, incluyendo la modulación de células y sus mediadores, como resultado del descubrimiento de respuestas hacia nuevos problemas en hipersensibilidad.*

### SUMMARY

*At present, the knowledge related to the allergic diseases is the convergence of the numerous clinical and of laboratory results in the entire world during many consecutive decades. Allergy emerged as a medical science in which the interdisciplinary study among immunology, physiology and pharmacology are uniquely; relating at the same time with other disciplines that greatly contribute to basic concepts and scientific methods of great importance for the clinical immunologist. Recent investigation in the atopic area is directed exclusively toward the treatment of the allergic diseases. The treatment has been concentrated particularly in prevention and controlling the release and blocking the effects of mediators in different organs and systems. There are several research valuable groups in Venezuela that has been developing technologies and knowledge relate to the immunologic mechanisms committed in these pathologies, in our tropical means.*

*Recent advances relate to the inflammatory process of the type I reaction, cellular interactions, cytokines, immunoregulation and production of IgE antibody will be discussed, as well as my modest accomplished collaboration done thanks to the consolidation of the multidisciplinary and interinstitutional researchers, that categorically believe that the present of the allergic diseases is a challenge and the future a new horizon for the application of preventive rules and manipulation of the immune response by the application of new immunologic therapies including the modulation of cells and their mediators, as the result of discovering the answer toward new problems in this area.*

### INTRODUCCIÓN

La frecuencia y severidad de las diferentes enfermedades alérgicas se ha incrementado en forma progresiva a nivel mundial y las terapias utilizadas poseen una eficiencia limitada. La inmunología básica y clínica sientan las bases para el desarrollo de nuevas líneas de investigación en inmunogenética,

producción de anticuerpos monoclonales, reconocimiento de receptores, moléculas de adherencia, células comprometidas en el proceso inflamatorio y sus mediadores químicos, citoquinas, efectos y mecanismos de retroalimentación, tolerancia y otros, así como técnicas modernas de laboratorios de alta precisión, reproducibilidad, sensibilidad y especificidad que contribuyen con el inmunodiagnóstico de estas enfermedades.

En general, para Venezuela las enfermedades alérgicas son uno de los problemas más significativos en salud pública por su efecto social y económico, incluyendo: asma bronquial, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, dermatitis, atópica, urticaria y reacciones de hipersensibilidad a alimentos, medicamentos y más raramente la picadura de insectos himenópteros en las principales ciudades del país. En 1961, la prevalencia de las enfermedades alérgicas era de 34,6% en una población escolar de la ciudad de Caracas (1) y para 1980, de 52,4% en una población similar (2). Los resultados del primer estudio multicéntrico de prevalencia de enfermedades alérgicas en las principales ciudades del país (1984) demostraron cifras de un 43,2%, con una prevalencia significativa de patologías a nivel del tracto respiratorio superior e inferior (3).

El estudio del medio ambiente donde reside el paciente, ha sido motivo de numerosas publicaciones (4-6), principalmente la asociación entre alérgenos y síntomas por medio de diferentes métodos: epidemiológicos, fisiológicos, celulares y bioquímicos, técnicas de provocación y estudios de laboratorio controlados con contaminantes del medio ambiente externo, análisis de su efecto en el tracto respiratorio superior e inferior, caracterización de los principales alérgenos, su concentración, tamaño y distribución, además de la capacidad para sensibilizar y estimular la síntesis del anticuerpo IgE a niveles celulares e inducir la liberación de potentes mediadores químicos, cuyos efectos en los diversos órganos y sistemas son los que finalmente producen las diferentes patologías alérgicas. Este conjunto de factores debe ser correlacionado con la evaluación inmunoclínica del paciente alérgico, a objeto de que se puedan aplicar medidas terapéuticas basadas en un criterio científico más sólido y efectivo. Es así como se vislumbra un futuro con mayores conocimientos sobre los mecanismos intrínsecos comprometidos en el desarrollo de la reacción alérgica de hipersensibilidad, lo que facilitará sin duda alguna, la aplicación de medidas terapéuticas

más exitosas que las utilizadas en la actualidad.

## I. INMUNOPATOLOGÍA DE LA RESPUESTA DE HIPERSENSIBILIDAD

### Biología y señales requeridas para la activación del isotipo de IgE

Todas las respuestas inmunológicas se inician con una serie de interacciones celulares muy complejas entre las células presentadoras de antígenos (macrófagos, células de Langerhans y linfocitos B), las cuales tienen la capacidad de incorporar, procesar y presentar antígenos proteicos a los receptores de células T. Los péptidos, los cuales se asocian con moléculas Clase II del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) son presentados a receptores de células T de CD4+ células T cooperadoras, mientras que los productos de degradación de virus y células tumorales están asociados con moléculas Clase I del CMH y presentadas a receptores de células T sobre CD8+ T supresora / célula citotóxica (7). Recientemente se ha descubierto que las células (Th) T cooperadoras (CD4+) poseen una función heterogénea en humanos y ratones, subgrupos de fenotipos de células T cooperadoras secretan diferentes tipos de citoquinas o interleuquinas (IL), identificándose tres poblaciones de células: las células T productoras de IL-2 e interferón gamma (IF $\gamma$ ) y carentes en la producción de IL-4, denominadas TH1, son las principales responsables de respuestas de hipersensibilidad tardía. Las células TH1 en el ratón, pueden colaborar con las células B en la producción de inmunoglobulina (Ig) principalmente IgG2a y en menor grado de IgG1 e IgE. Las células CD4+ productoras de IL-4 e IL-5, pero no IL-2 o IF $\gamma$ , son denominadas TH2. Las células TH2 son eficientes colaboradoras en la producción de anticuerpos, principalmente IgG1 e IgE. Numerosas células en humanos son células intermedias en su producción de citoquinas, conocidas como Th0 (8). La síntesis del anticuerpo IgE, va a depender de la susceptibilidad genética (atopia) del individuo, de una sobre-regulación entre los relacionados por interacción entre un antígeno de superficie denominado compuesto CD40 en las células B y CD40 ligando sobre las células T y otros factores no relacionados ancestralmente como son, las IL4 e IL13 (9). En líneas generales, una vez que se ha producido suficiente cantidad del anticuerpo

IgE específico, éste se fija a los receptores de alta afinidad asociados a la membrana de los mastocitos y basófilos. Es indispensable la combinación entre el alérgeno, dos moléculas contiguas del anticuerpo IgE específico, y sus receptores respectivos. Esta unión va a estimular una segunda señal, la cual inicia una secuencia de eventos bioquímicos en la membrana plasmática y a nivel del citosol de los mastocitos y basófilos, generando la liberación de potentes mediadores vasoactivos, quimiotácticos y activadores de músculo liso, quienes, su vez, ejercen un efecto importante en el proceso inflamatorio de los órganos efectores.

El anticuerpo IgE provee un reconocimiento antigénico para los alérgenos que estimulan la reacción de hipersensibilidad inmediata, constituyéndose en el isotipo de inmunoglobulina que contiene la cadena pesada épsilon ( $\epsilon$ ) como se expresa en la Figura 1. Este anticuerpo circula en forma bivalente encontrándose normalmente en el plasma en concentraciones menores de 50  $\mu\text{g/ml}$ . En condiciones patológicas, como es el caso de presentar una enfermedad atópica, este nivel puede aumentar hasta 1 000  $\mu\text{g/ml}$  o más.

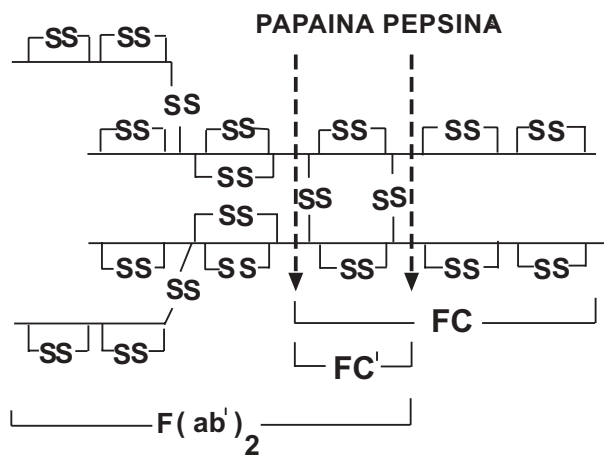


Figura 1. Estructura de la IgE humana.

En los últimos años, se han obtenido evidencias procedentes de diferentes laboratorios de investigación sobre la activación y síntesis del anticuerpo IgE a través de una doble señal la inducida por una

citoquina o interleuquina 4 (IL-4) con la activación de linfocitos B y el efecto de otros activadores linfocitarios conocidos como la segunda señal. La importancia de esta citoquina en la producción de IgE se observó a partir de 1986, denominándose factor-I de estimulación de IgE. Recientemente, se ha demostrado que la IL4 por sí sola, es capaz de activar la transcripción de esta inmunoglobulina a través del locus  $\epsilon$ . Se ha evidenciado la importancia de los linfocitos T en la inducción de producción de IgE en lo referente a IL-4, además de enviar segundas señales hacia los linfocitos B lo que facilita la unión entre el receptor de células T (RCT) versus el complejo CD3 sobre el CD4+ de linfocitos T cooperadores y los antígenos de CMH sobre linfocitos B. De acuerdo con este modelo, los linfocitos B, capturan antígenos vía superficie por moléculas de inmunoglobulinas, incorporándolos y procesándolos hacia péptidos, los cuales son presentados posteriormente sobre la superficie de la membrana de los linfocitos B, en asociación con las moléculas clase II del CMH. Este complejo, posteriormente es reconocido por el receptor de linfocitos T, generándose una interacción antígeno-específico células T-B, promoviendo, de esta forma, una activación de ambos tipos celulares (10).

Los clones de linfocitos T obtenidos de pacientes atópicos y de enfermedades parasitarias, se observan en su mayoría como altos productores de IL-4 y bajos productores de IL-2 e INF $\gamma$ . En general, los resultados sugieren que la estimulación crónica por antígenos (alérgenos) selecciona células linfocitarias tipo T, pronas de secretar grandes cantidades de IL-4 al ser activadas. Asimismo, se han evidenciado sistemas independientes de linfocitos T capaces de estimular la síntesis de IgE enviando estímulos de activación hacia linfocitos B, lo que genera un sinergismo con la IL-4. En general, estos procesos son altamente complejos y no permiten, en términos moleculares, una segunda señal de inducción de síntesis de IgE. La clásica activación policlonal de linfocitos B, falla en hacer sinergismo con la IL-4 en la estimulación de producción de IgE por linfocitos B. Recientemente, se ha demostrado que la inducción de producción de IL-4 y el virus de Epstein Barr (VEB) facilitan la síntesis de IgE por el mecanismo de linfocitos T independientes. El primer sistema en el cual la señal de activación de linfocitos B es requerida para la síntesis de IgE humana, se envía por la unión de un antígeno de superficie denominado compuesto CD40, una glicoproteína de superficie

(50 kd) expresada en todos los linfocitos B humanos, en ciertos carcinomas y melanomas (11). El asociar la unión T-B, complejos de receptores CD3 de linfocitos T y moléculas tipo II del CMH, pueden proveer una segunda señal en la inducción de producción de IgE. La interacción con receptores hormonales, igualmente pueden generar una segunda señal en lo referente a la síntesis de IgE, como es la hidrocortisona la cual aumenta la producción de IL-4 (Figura 2).

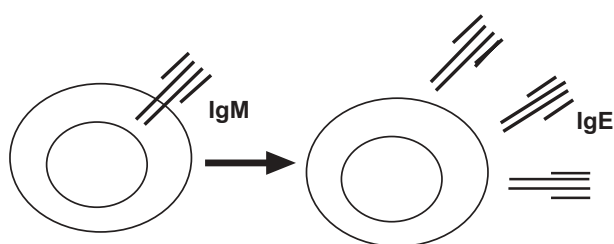


Figura 2. Estructura de activación en la producción de IgE. Síntesis de IgE. Señal 1. Transcripción de la línea germinal IL-4. Señal 2. Activación de linfocitos B-señal de activación interacciones T/B. Interacciones por virus de Epstein-Barr CD 40. Contacto no Directo T/B. Hormonas (Glucocorticoides)

Existe una diferencia crítica entre individuos normales y atópicos. La alta producción en los niveles de IgE se produce como respuesta hacia el estímulo de antígenos particulares. Es conocida la importancia de cuatro factores que interactúan y contribuyen a la regulación en la síntesis del referido anticuerpo: 1. herencia, 2. la historia natural por exposición antigénica, 3. la naturaleza del antígeno y 4. las células T cooperadoras (TH) y sus respectivas citoquinas.

La citoquinas derivadas de linfocitos T y no T, son capaces de modular la síntesis de IgE dependiente de IL-4. La IL-5 e IL-6 incrementan la respuesta IgE inducida por la IL-4 en células mononucleares

no fraccionadas. Ambas citoquinas ejercen efectos sinergistas en algunos casos y sumatorios en otros. Por contraste, la IL-2, la IL-1 y el IF $\alpha$  no amplifican el efecto. El IF gamma ha sido reportado como inhibidor de la producción de síntesis de IgE dependiente de IL-4. El mecanismo es desconocido hasta el momento, aunque en las células murinas B se ha encontrado una supresión de expresión de la línea germinal  $\epsilon$  de transcripción estimuladas por la IL-4 y lipopolisacáridos.

### Señales de transducción

Se pueden definir como las vías por las cuales las células cambian en su ambiente y responden a esos cambios. A través de análisis bioquímicos se han definido cuatro señales de transducción por las cuales operan los receptores celulares: 1. canales iónicos, 2. receptores que controlan la unión de proteínas G guanina-nucleótido, 3. receptores con actividad intrínseca de proteína quinasa y 4. receptores que sirven como factores de transcripción, y regulan directamente la expresión del gen. Los receptores nucleares como su nombre lo indica, se encuentran dentro de las células, mediando sus reacciones a nivel nuclear. Estos receptores reconocen hormonas permeables en las membranas incluyendo esteroides, vitamina D, hormona tiroidea y retinoides (12).

### Receptor de alta afinidad para IgE

La IgE se une a la superficie celular a través de receptores específicos que se encuentran en las diferentes células (13). Se ha identificado la presencia de dos tipos de receptores específicos para la cadena pesada  $\epsilon$ . Los mastocitos y basófilos expresan receptores de alta afinidad denominados Fc $\epsilon$ RI, conociéndose una estructura en forma de tetrámero. La cadena  $\beta$  posee dos porciones extracelulares contiguas a la cadena  $\alpha$ , siendo esenciales para la expresión del receptor en la superficie celular. La células  $\beta$ , T, monocitos, eosinófilos, células de Langerhans y dentríticas expresan varias formas de un segundo receptor, denominado receptor de baja afinidad Fc $\epsilon$ R2.

La molécula de los receptores Fc $\epsilon$ RI contiene cuatro polipéptidos separados:  $\alpha$ ,  $\beta$  y dos cadenas idénticas  $\gamma$ . Como se deduce por experimentos, las tres subunidades deben estar presentes para tener expresión en la superficie celular, y es la cadena  $\alpha$  la que media la unión con el anticuerpo IgE. Menos conocida es la estructura y función del receptor

FcεRII. La afinidad de este receptor parece variar considerablemente entre los diferentes tipos celulares que lo contienen. Estudios de clonación molecular sugieren que este receptor produce dos cadenas de polipéptidos por fragmentación del RNAm desde el mismo gen, el a y el b, el primero se expresa en células β normales y el segundo estímulo por la IL4 en las células previamente mencionadas. El receptor FcεRII también existe en forma soluble, postulándose su interacción y regulación en la síntesis del anticuerpo IgE.

### **Heterogeneidad de las poblaciones celulares involucradas en la reacción**

Se han reconocido diferencias entre las especies referidas a la morfología de los mastocitos (MT), que se observan no sólo a través de las propiedades de tinción, sino también en las estructuras de sus gránulos. La nomenclatura de los mastocitos humanos está basada en su composición referente a proteasas. Los MTt, sólo contienen triptasa y los MTtc, contienen triptasa, quimasa, carboxipeptidasa y una enzima similar a la catepsina G. En tejidos histológicamente normales, las células MTt son las que predominan a nivel pulmonar, especialmente en los alvéolos y en la mucosa del intestino delgado; mientras que los MTtc prevalecen en la piel y submucosa gastrointestinal (14).

### **Mecanismo bioquímico de activación de mastocitos o basófilos**

Los pasos bioquímicos que comprometen la activación y degranulación de los elementos celulares, mastocitos y basófilos, se inician al unirse al alérgeno los anticuerpos IgE específicos y los receptores de alta afinidad, y estimular el proceso de fosforilación del receptor y la activación de proteínas G y quinasas. Los receptores FcεRI pueden activarse por perturbaciones de membrana tales como: la trombina, C3a, C5a, el compuesto 40 80, la codeína y la morfina, interactuando con regiones menores a nivel de la membrana celular. Al estimularse el metabolismo fosfolipídico, la enzima fosfolipasa C inicia el metabolismo del fosfatidilinositol (PI) generando la producción de inositol bifosfato (P12) que, a su vez, es hidrolizado por una fosfodiesterasa P12 hacia diacilglicerol (DAG) e inositol trifosfato (P13); este último es considerado un segundo mensajero que estimula el flujo de calcio intracelular. La miocina es fosforilada, los gránulos se abultan

por edema y se transforman en gránulos menos densos electrónicamente, y se produce la fusión de sus membranas con la membrana plasmática, hecho que conduce a la exocitosis del contenido granular de la célula activada (15).

### **Mediadores de hipersensibilidad inmediata**

Los gránulos de los mastocitos contienen mediadores vasoactivos no lipídicos, y en los humanos la histamina (H) es el mediador prototipo, al compartir un grupo amino en su estructura común al resto de los mediadores no lipídicos, ejerce efectos funcionales sobre los vasos sanguíneos y se denominan aminas biogénicas o vasoactivas. La histamina al actuar se une a los receptores celulares presentes en las diferentes células (H1, H2, H3), los cuales se pueden distinguir por medio de la acción inhibitoria que ejercen sobre los mismos diversos agentes farmacológicos.

Además de las aminas vasoactivas, los gránulos de los mastocitos contienen diferentes enzimas, las proteasas neutras, hidrolasas ácidas y enzimas oxidativas, los proteoglicanos tales como la heparina y el condroitin sulfato. Las enzimas, alteran al medio ambiente local cuando son liberadas desde los mastocitos y, particularmente, las hidrolasas ácidas favorecen la degradación de lisosomas en material particulado ingerido. Todas las enzimas ejercen su máxima actividad en un pH ácido. En general estas reacciones se inician por la acción de la fosfolipasa A2, la cual libera sustratos desde precursores fosfolipídicos almacenados en la membrana o en los cuerpos lipídicos. Los sustratos son convertidos por la cascada enzimática en mediadores finales. Existen tres clases de mediadores lipídicos sintetizados por los mastocitos activos: las prostaglandinas, son consideradas como primer grupo descrito, depende su síntesis de la enzima ciclooxigenasa, y previene su producción a través de la acción de los inhibidores de la misma, tales como los agentes anti-inflamatorios no esteroideos; el segundo grupo lo constituyen los mediadores denominados leucotrienos, formados por la acción de la enzima lipooxigenasa y otras enzimas; y el tercer grupo, es el producto de la activación de los basófilos y posiblemente de los mastocitos denominado factor activador de plaquetas (FAP) (16).

### **Fase tardía de la respuesta inmediata**

La respuesta de hipersensibilidad inmediata tipo I



fue inicialmente considerada de corta duración, un evento agudo, sin propiciar un efecto de inflamación prolongada. Sin embargo, este concepto ha sido revisado basándose en la apreciación de la fase tardía de la reacción alérgica (FTRA), la cual produce un pico entre las 6 a 8 horas, regresando a las 24 horas. Se ha descrito una variedad de órganos blanco tales como: la piel, los pulmones, la nariz y los ojos. Hoy día la FTRA es reconocida de forma indiscutible, contribuyendo sustancialmente a los síntomas clínicos de diversas enfermedades alérgicas tales como: el asma bronquial, la rinitis alérgica, urticaria y dermatitis atópica (17).

## II. APLICACIÓN INMUNOCLÍNICA

Por lo analizado anteriormente, los últimos cincuenta años han significado, una extraordinaria producción en descubrimientos científicos, en el establecimiento de bases sólidas, clínicas y tecnológicas que están repercutiendo en la política de salud de los países industrializados y en los menos privilegiados, que orientan hacia una nueva concepción en la aplicación de objetivos de bienestar social, como lo es el compromiso de una política de salud. Basado en estos cambios, la investigación en inmunología clínica en Venezuela, ha tenido aportes de instituciones e investigadores en diversos niveles, los cuales han generado un avance indiscutible en el área y cuyo análisis sería demasiado extenso y motivo de presentaciones posteriores, y representan un reto impostergable y crucial para el momento histórico que vive nuestro país. Al responder a este reto, y por solicitud del Dr. Francisco Plaza Izquierdo, me permito resumir los resultados de investigaciones que hemos podido realizar y continuamos ejecutando en diversos niveles epidemiológico, clínico, experimental y de diagnóstico precoz de las enfermedades alérgicas.

El enfoque inicial de estructurar un sistema de vigilancia en el desarrollo de las enfermedades alérgicas comenzó, a partir de 1979, por el diseño de un plan sistemático y multifactorial de evaluación y compromiso de estudio de estas enfermedades, a través de: líneas de investigación previamente enunciadas, atención médica, docencia, evaluación integral y control permanente del ambiente, con el fin de alimentar un programa modelo capaz de analizar la magnitud y los efectos de estas enfermedades en la población de riesgo, generando pautas y procedimientos específicos relacionados

con la prevención y el control de las mismas.

Conscientes de la necesidad de investigar áreas prioritarias que conforman el estudio de las enfermedades alérgicas en nuestro medio, se han realizado proyectos que contemplan los siguientes puntos de interés: epidemiología factores precipitantes, parámetros de predicción y prevención, inmunopatología inmunoclínica y evaluación de medidas sobre impacto socio-económico de estas enfermedades.

### Epidemiología

Se elaboró un conjunto de investigaciones inmunoepidemiológicas destinadas a conocer con mayor exactitud la magnitud de la prevalencia de estas enfermedades en nuestro medio, iniciándose con la determinación de la prevalencia de las enfermedades alérgicas en población escolar del área metropolitana de Caracas, y se encontró un incremento significativo para 1980 (52,4%) (2), de lo previamente reportado para 1961 (34,6%) en un grupo escolar de la zona en estudio (1). Se estableció, conjuntamente con Salud Pública, la necesidad de realizar una encuesta a escala nacional de prevalencia de enfermedades alérgicas, gracias al trabajo en equipo de un sistema descentralizado de unidades regionales de inmunología clínica en el antiguo Centro Nacional de Referencia en Inmunología (CNRIC), conocido hoy día como el Instituto Nacional de Inmunología y los respectivos integrantes de las diferentes zonas sanitarias se encontró una prevalencia puntual de 43%, para 1984. En el Cuadro 1, se pueden observar las cifras de prevalencia periódica de enfermedades respiratorias por ciudad estudiada, se culminó el estudio con un total de 4 785 individuos encuestados (3).

En la actualidad se investiga la prevalencia de patologías respiratorias en el valle de Caracas, tomando como base los registros mensuales, durante tres años consecutivos, de instituciones públicas. Estos registros proceden de hospitales y medicaturas representativas de ocho subregiones en la que inicialmente se dividió la ciudad, según el parámetro de la rosa de los vientos, encontrando una tasa promedio de prevalencia para estas enfermedades de un 31,72% (Cuadro 2).

Cuadro 1  
Prevalencia periódica de enfermedades respiratorias  
en Venezuela (1986)

Área	(n)	Asma bronquial		Rinitis alérgica		Grupo control	
		(n)	(%)	(n)	(%)	(n)	(%)
Caracas	596	85	14,26	94	15,77	417	69,96
Los Andes	316	53	16,77	36	11,39	227	71,83
Zulia	962	56	5,82	133	13,82	773	80,35
Sucre	358	59	16,48	56	15,64	243	67,87
N.Esparta 1	728	58	3,35	72	4,16 1	598	92,47
Aragua	511	40	7,82	30	5,87	441	86,30
Carabobo	314	11	3,50	37	11,78	266	84,71
Total	4 785	362	7,56	458	9,65 3	3 961	82,77

Cuadro 2  
Tasa de prevalencia de enfermedades respiratorias en  
las ocho (8) zonas de la ciudad con distinto grado de  
contaminación atmosférica

1	2	3	4	5
Sector	Población del sector	Población % del total	Nº de casos año/sector	% de pacientes por sector
1	96 000	3,0	1 776	1,85
2	582 000	18,0	21 048	3,62
3	735 000	23,0	31 920	4,34
4	87 000	2,7	1 248	1,43
5	101 000	3,1	2 424	2,40
6	150 000	4,7	6 492	4,33
7	549 000	17,5	18 721	3,41
8	900 000	38,0	93 143	10,34
Total	3 200 000		176 772	31,72

### Factores precipitantes

Se inició el estudio de posibles factores precipitantes en la población de riesgo del valle de Caracas, con el fin de aplicar métodos de evaluación inmunodiagnóstica orientados a la captación de alérgenos sensibilizantes y prevalentes y con el fin de ejercer medidas de control más efectivas sobre los mismos. Se documentó la sensibilización hacia el polen de ambrosía, hecho previamente negado

para la población del área metropolitana de Caracas y se identificó el grado de sensibilización hacia una batería de ocho diferentes extractos alérgicos procedentes de una casa comercial de los Estados Unidos, con un control de calidad a través de la determinación de su respectiva actividad biológica y alérgica por el Departamento de Control de Alimentos y Medicamentos, sección de inmunología clínica del Instituto Nacional de Salud, los cuales fueron: ácaros mezcla de granos de polen de árboles, gramíneas y malezas. Los resultados de este estudio, demostraron una tendencia clínica hacia la manifestación perenne con exacerbaciones a partir del tercer trimestre del año, presencia de polisensibilización y una tendencia hacia patrones de mayor respuesta dérmica de acuerdo con el alérgeno y mes del año investigado (18).

Resultados del primer estudio multidisciplinario en aerobiología de la ciudad de Caracas (19), expresan que las condiciones climatológicas durante el período de muestreo coinciden con el análisis de los últimos veinte años; la estación Universidad Central de Venezuela (UCV) es elegida como el punto más representativo para un muestreo aerobiológico permanente; se obtiene un método de análisis estadístico ideal para determinar la disposición espacial en la varilla del aparato de muestreo "Rotorod" de un tipo denso de esporas de hongos del área en estudio; se estructura el primer calendario polínico de la ciudad de Caracas con un valor promedio de granos/m<sup>3</sup>/día de 22 y niveles elevados entre los meses de abril y mayo, reflejando en tres períodos, un proceso de sucesión polínica (Figura 3). La presencia de los grupos polínicos más importantes se muestran en el Cuadro 3. Se hallaron cincuenta tipos morfológicos de granos de polen distribuidos entre dieciséis familias (Bolbochan D, 1985). La concentración promedio de esporas de hongos en el aire de la ciudad fue de 10 722/m<sup>3</sup>/día, similar a la curva observada para los granos de polen, y fue el *Cladosporium*, el hongo que contribuyó principalmente a determinar el patrón de concentración hasta el mes de junio.

Se demostró una tendencia estacional en la respuesta inmunológica mediada por el anticuerpo IgE en individuos alérgicos relacionada con la época de floración reportada para los grupos de plantas y esporas de hongos más importantes del valle de Caracas. Estos hallazgos sugieren que el patrón de polisensibilización observado en este estudio y los que precedieron, oculta la reactividad estacional

específica, como se determinó en los pacientes con diagnósticos únicos de rinitis alérgica estacional y respuestas dérmicas hacia una variedad individual de granos de polen. La caracterización diagnóstica de perenne en la población estudiada, proviene, en su mayoría, por la sensibilización hacia el *Dermatophagoides pteronysinus* y/o esporas de hongos ambientales, asociada significativamente a sensibilizaciones polínicas presentes que por si solas, pudiesen expresarse de forma individual con la variedad estacional (20).

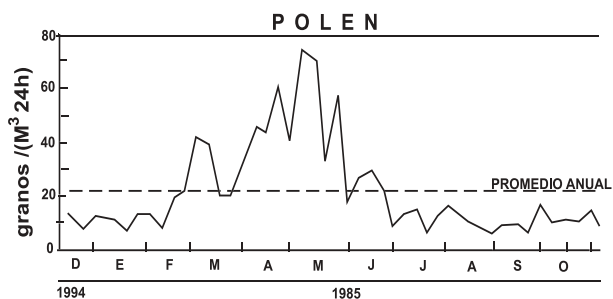


Figura 3. Promedio anual de granos de polen en el valle de Caracas.

Cuadro 3

Porcentajes de cada uno de los tipos más importantes de polen con respecto del total anual

Tipo	%
Cecropia	33,1
T. Celtis	14,1
Gramineae	13,9
T. Poulsenia	6,0
Leguminosae	4,4
T. Chlorophora	3,8
T. Sorocea	3,1
Cyperaceae	2,3
Myrtaceae	2,1
Cupressus	1,9
Casuarina	1,8
Mimosa	1,2
Melicocca	1,1
T. Trema	0,9
Proteacea	0,7
Urticales	0,6
Otros	9,0

La influencia del medio ambiente y la infestación helmíntica sobre la prevalencia de asma bronquial en dos regiones geográficas venezolanas, fue investigada en una zona altamente parasitada (Morro de Puerto Santo) comparada con una población similar de la ciudad de Caracas no parasitada, se evidenció una coexistencia independiente de parasitosis y enfermedad alérgica, como lo demuestra el Cuadro 2 (21). Se reporta igualmente, una significativa prevalencia de enfermedades alérgicas en dos poblaciones parasitadas por helmintos Güiria y El Morro de Puerto Santo), y se obtiene que a elevadas concentraciones de alérgenos ambientales, la respuesta observada por medio de pruebas inmunodiagnósticas es mayor, como lo demuestra la Figura 4; lo que sugiere la continuidad de estudios similares que permitan caracterizar los elementos predominantes del medio ambiente en el que reside el paciente alérgico, principales responsables de las controversias generadas por las respuestas de hipersensibilidad en poblaciones tropicales (22).

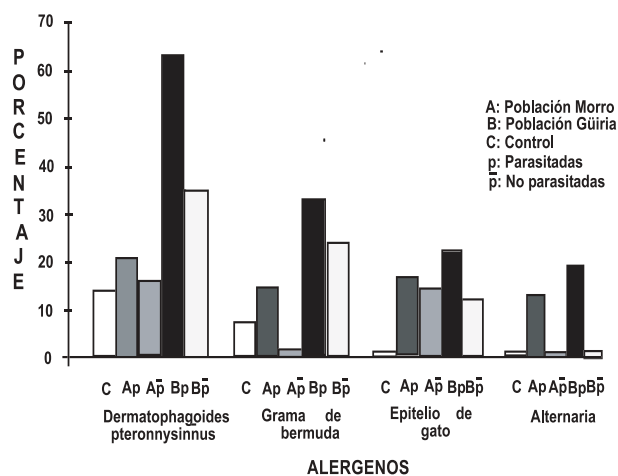


Figura 4. Prueba dérmicas positivas en dos poblaciones parasitadas.

A continuación, se presentan los resultados preliminares de las investigaciones realizadas por el equipo multidisciplinario e interinstitucional sobre contaminación ambiental y sus efectos en salud. Es a partir de 1988 cuando se estructura una base de diagnóstico inicial del problema a nivel del área metropolitana de Caracas, y se utilizan criterios geográficos, climatológicos urbanísticos, demográfi-



cos, epidemiológicos, estadísticos e inmunológicos, que determinan un índice de correlación entre el nivel integral de material particulado, aerosol y gases emitidos en el aire de la ciudad (Ponce PD y col. AsoVAC 1993), y se obtuvo un reporte de emisión anual de partículas que alcanzan un valor promedio de >28 000 ton/año, fueron las fuentes principales de emisión de partículas sedimentables, las industrias de rocas y cemento, determinándose una tendencia entre el receptor de casos por enfermedades respiratorias, las variables meteorológicas y los contaminantes aéreos; coincidiendo los días críticos de broncoespasmo con situaciones anticiclónicas y concentración elevada de material particulado, principalmente hacia los subsectores II, VII y VIII, como lo demuestra la Figura 5 (Hernández A y col. AsoVAC 1993). En este estudio, se determina que la época de mayor notificación de procesos respiratorios, es durante el segundo semestre del año, resultados que confirman las observaciones iniciales de exacerbación sintomática durante un período similar (Ponce PD y col. AAAAI 1994). El resultado de un estudio puntual en una zona de impacto médico-ambiental, La Yaguara, determina la existencia de 70 829 casos de enfermedades respiratorias, equivalente a un 45,5% del total registrado en la ciudad, con una concentración de partículas suspendidas de  $90 \mu\text{g}/\text{m}^3$  y un 90% de partículas con diámetros de  $15 \mu\text{m}$  capaces de alcanzar las vías aéreas menores, lo que alerta sobre una contingencia regional de consecuencias impredecibles en lo que se refiere a enfermedades respiratorias en los residentes de la zona (Hernández y col. AsoVAC 1995). Se identificó la composición química y mineralógica de las partículas depositadas en los túneles de las autopistas como representativas de su distribución. Los resultados demuestran la presencia de partículas en rango entre  $500$  y  $43 \mu\text{m}$ , al plomo como indicador de contaminación automotriz más representativo en el valle de Caracas (Fernández R y col. AsoVAC 1995). En general, se observa una significativa interacción entre los múltiples contaminantes y los alérgenos presentes en la ciudad, los cuales están iniciando o exacerbando el proceso inflamatorio de las vías aéreas mayores y menores, hecho que sugiere continuar con líneas de investigación que tipifiquen el daño a nivel pulmonar y se revisen y actualicen las normativas terapéuticas y de contaminantes ambientales en beneficio de la población de riesgo (Ponce PD y col. AsoVAC 1995).



Figura 5. Isótopos de concentración de partículas suspendidas en el valle de Caracas.

En relación con los alérgenos alimentarios, éstos son capaces de inducir sensibilización en la población de riesgo. La prevalencia de reacciones adversas hacia macromoléculas alimentarias se evaluó inicialmente por la encuesta realizada en las principales ciudades del país (3), y se encontraron cifras de un 12,5% y síntomas referidos a diferentes proteínas cuyas prevalencias varían de acuerdo con el alimento y la región estudiada, siendo la secuencia para la zona de Caracas: huevo, pescado, mariscos y leche de vaca. Estos resultados motivaron la preparación y ejecución de una investigación para determinar la posible relación de síntomas alérgicos con proteínas alimentarias, en una población alérgica de 125 individuos procedentes del valle de Caracas, que asisten a una consulta privada de inmunología clínica, a través de un protocolo de seguimiento y pruebas inmunodiagnósticas que incluyen provocación oral simple y a doble ciego con placebo para las proteínas en estudio. Se evidenció que las fracciones proteicas de leche de vaca, principalmente la beta-lactoglobulina era la de mayor frecuencia en inducir una reacción de hipersensibilidad, demostrándose positividad en un 0,4% para mayores de 5 años y un 10,5% en menores de esa edad. El patrón de sensibilidad hacia las proteínas evaluadas se

correlaciona con el estatus socio-económico y la frecuencia de alimentos ingeridos en la cesta básica. De igual forma, se analizó la respuesta al manejo nutricional del paciente alérgico e inmunodeficiente (23), sentando las bases para la intervención nutricional de la madre lactante de niños de alto riesgo de desarrollar enfermedad alérgica, basado en la identificación de los requerimientos nutricionales elementales, tales como los proteíno-calóricos programados con 2 200 calorías/día promedio (Carneiro F y col. AsoVAC 1994), para una dieta denominada hipoalérgica; se concluyó, que al limitar metodológicamente la transferencia de nutrientes potencialmente alergénicos y consumidos por la madre durante el período de lactancia materna exclusiva, se obtienen resultados beneficiosos de prevención, para la madre al controlar el sobrepeso y los síntomas alérgicos inducidos por estas proteínas y, para el recién nacido, previniendo reacciones de hipersensibilidad y sensibilización alérgica precoz, sin desarrollar un trastorno nutricional.

Se estructura un programa de introducción alimentaria paralelo al ya existente y convencional para los niños lactantes de alto riesgo alérgico, se sustituye el aporte de nutrientes y se retarda la incorporación de sólidos de alto peso molecular. Por primera vez, se diseña un esquema de introducción alimentaria para el lactante de riesgo alérgico con alimentos propios de nuestra región, hasta completar los dos primeros años de vida. En general, impera la aplicación del esquema preventivo medio-ambiental y de macromoléculas alimentarias, la lactancia materna exclusiva y la reintroducción tardía de sólidos, aminorando los costos por alimentación para el recién nacido e incrementando los beneficios preventivos de sensibilización a corto y a largo plazo de la población a riesgo (Ponce PD, y col. AAAAI 1995).

### Parámetros de predicción

Se ha procedido inicialmente a establecer un rango de valores en lo referente a parámetros de utilidad inmunodiagnóstica en las enfermedades alérgicas, con el fin de poder inferir posteriormente estos resultados, en la selección de los parámetros de predicción tales como, el nivel de IgE total en población normal escolar no atópica, no parasitada, del área metropolitana de Caracas (24) y las variaciones en los niveles séricos de esta inmunoglobulina por grupos de edad, en individuos

no alérgicos, no parasitados (controles), no alérgicos y parasitados por helmintos, y alérgicos no parasitados (25). Se determinó la media geométrica de IgE total (UI/ml) para enfermos alérgicos no parasitados por helmintos, en estratos socio-económicos Graffar III (585) y Graffar I y II (87,09) y sus respectivas medias de acuerdo con las patologías analizadas, se obtuvo valores por cada patología, siete veces más elevados para el primer grupo de pacientes analizados; lo que sugiere, la búsqueda de factores no parasitarios o residuales de una helmintiasis previa que estén elevando significativamente los valores de este anticuerpo.

El valor de predicción, en los niveles de IgE total, en sangre de cordón de recién nacidos que participaron en el proyecto sobre prevención de enfermedades alérgicas, no demostró ser de utilidad para el objetivo señalado, lo cual fue similar a lo reportado recientemente por diversos autores. En relación con las variaciones en los niveles de IgE total, no se observaron diferencias significativas en la aparición de síntomas alérgicos entre los niños no controlados por el programa de prevención y los que recibieron las medidas profilácticas, particularmente en este último grupo, no se observaron casos de dermatitis atópica y sólo un 30% presentó rinitis alérgica controlada con la medida de prevención. La ausencia de correlación entre las pruebas inmunodiagnósticas in vivo e in vitro y el control clínico secuencial desde el nacimiento hasta los 2 años de edad, sugiere continuar la búsqueda de mejores marcadores de predicción para la población de riesgo excepto por el valor de los antecedentes familiares de atopia y los altos niveles de IgE específica que, en sentido práctico, sirven de guía para determinar el riesgo atópico y la sensibilidad. La aplicación bianual de las pruebas dérmicas, según el protocolo pre-establecido en esta investigación, ha permitido analizar el grado de sensibilización del lactante y su relación con la concentración de alérgenos expuestos, permitiéndole al especialista reforzar las medidas y procedimientos de prevención hacia un alérgeno en particular, sugiriendo su aplicación durante los primeros 24 meses de vida. Al momento de nacer, la evaluación clínica de la mucosa nasal y la hipertrofia de los cornetes en el grupo de niños no intervenidos, demuestra una tendencia significativa para desarrollar rinitis alérgica, lo que sugiere continuar con nuevos estudios que evidencien la presencia de un marcador inmunoclínico de predicción precoz, relacionado a

la expresión de rinitis alérgica en la población de niños de riesgo al nacer.

### Inmunopatología

Se finalizó la observación inicial de ocho niños procedentes de un protocolo muy estricto de selección de población infantil no alérgica, no parasitada, y se presentó evidencias de sensibilización específica hacia una bacteria de alergen seleccionados (*Dermatophagoides pteronnisynus*, *Aspergillus fumigatus* y *ambrosia*) que expresaron niveles elevados de IgE total en un 75%, ausencia de antecedentes familiares positivos y de signos y/o síntomas de alguna enfermedad alérgica, ausencia de helmintiasis y presencia de eosinófilos en la citología nasal. El seguimiento consecutivo por un período de tres años en los parámetros previos, demostró la aparición posterior de patologías en un 100% de los casos, resaltando para esa oportunidad la importancia de niveles elevados de IgE específica como un posible parámetro de predicción, observación obtenida recientemente en el proyecto sobre prevención de enfermedades alérgicas. Este estadio fue denominado "Fase lantánica (sensibilización asintomática) o silente de las enfermedades alérgicas" (26).

La respuesta proliferativa de linfocitos T en cultivos sólidos de pacientes con asma bronquial extrínseca, demostró la prevalencia de señales supresoras, lo que indica una heterogeneidad en el grupo de las células supresoras, asociado a la presencia de niveles elevados de IgE total en la población estudiada (27), así como la presencia de un posible defecto de comunicaciones intercelulares. Se investigó igualmente el papel regulatorio de los linfocitos con gránulos de gran tamaño (LGL) sobre la síntesis de IgE, y se demostró una producción espontánea y elevada en los pacientes con asma bronquial extrínseca al ser comparados con el grupo control, es decir la producción de este anticuerpo es independiente a la influencia de esta población celular (28).

La urticaria crónica, ha sido motivo de estudio en una tesis de grado (García A, 1983), en la misma se evaluaron las pruebas inmunodiagnósticas rutinarias y la vía alterna del complemento. Los resultados concluyen en demostrar una etiopatogenia multifactorial que a su vez implica la activación de la vía alterna del complemento y la síntesis de IgE, en los

pacientes con urticaria crónica. Se sugiere utilizar esta prueba inmunodiagnóstica de rutina cuando se evalúen pacientes con esta entidad clínica.

### Inmunoclínica

La expresión inmunoclínica de las diferentes patologías alérgicas según el área geográfica, ha sido motivo de numerosas investigaciones en otras latitudes. La ausencia de caracterización clínica de la rinitis alérgica en nuestro medio ha traído serias consecuencias en la aplicación de terapias efectivas para controlar esta enfermedad, es por ello que el análisis de la respuesta nasal es obligatorio. Se demuestra una prevalencia significativa de rinitis alérgica en una población estudiada, predominando la hipertrofia de los cornetes con cambios en la coloración de su mucosa, lo que produce en el paciente una sensación de bloqueo u obstrucción nasal con un patrón sintomático de estornudos y rinorrea asociado, de forma similar a lo reportado para países industrializados, lo que se relaciona con un proceso inflamatorio inducido por partículas de mayor diámetro, presentes en la atmósfera del valle de Caracas, lo cual orienta al uso de medicamentos anti-inflamatorios que disminuyan el influjo secundario de células a la mucosa nasal.

La personalidad del paciente atópico ha sido motivo de estudio, mediante una entrevista semi-estructurada y el inventario multifásico de la personalidad "Minnesota-2" (MMPI-2), y se observó en el grupo de pacientes alérgicos un grado de significancia mayor en las escalas de hipocondriasis, depresión, histeria, desviación psicopática y esquizofrenia al ser comparados con el grupo control. En conclusión, los pacientes alérgicos del grupo estudiado, expresan rasgos comunes de personalidad, lo que alerta a los diferentes especialistas, sobre la inminente necesidad de reestructurar la aplicación de nuevas técnicas de terapia psico-inmunológica integral, lo cual fue motivo de estudio en una tesis de grado (Scannone E, 1993).

### Impacto socio-económico

El costo beneficio en la prevención de las enfermedades alérgicas, comienza a analizarse a partir de 1978 cuando se estimó el impacto socio-económico que produce el asma bronquial en una institución pública, tomando en cuenta el total de

casos reportados a nivel nacional por el anuario del Ministerio de Sanidad y Asistencia Social (MSAS) de 9 302, con un promedio de 7 días de hospitalización y un costo promedio de Bs 500 por día de hospitalización, para ese año, obteniéndose un costo global aproximado para esa entidad pública de Bs 32 557 000,00 y para 1993, se reporta un número total de 409 339 casos por asma bronquial para Venezuela, equivalente a 1 976,3 casos por 100 000 habitantes, datos procedentes de la fuente de la División de las Enfermedades Transmisibles, Departamento de Vigilancia Epidemiológica (MSAS) con un promedio aproximado de 7 días de hospitalización, a un costo promedio para ese momento de Bs 17 000 por día de hospitalización, obteniéndose un costo total para esa entidad pública de Bs 48 711 341 000,00. Estas cifras no estiman las pérdidas económicas por ausentismo laboral/escolar, control médico (instituciones públicas y privadas), rehabilitación y el costo por medicamentos. En general, para la familia venezolana en la que predomina un empobrecimiento de 71% (Unicef-Cordiplan - 1995), el asma bronquial por ser una enfermedad crónica, llega a ser devastadora de la economía individual y de la nación. Resalta claramente, la carencia de medidas de atención programadas al paciente asmático, la falta de cobertura por las compañías privadas aseguradoras de la salud y las limitaciones de aporte económico para líneas de investigación en esta área, lo que en conjunto hace más complejo el impacto económico de esta enfermedad.

Con el fin de reducir el costo y aumentar el beneficio en lo referente a métodos de evaluación, se estudia la posibilidad de seleccionar un número de pruebas dérmicas estrictamente indispensables hacia alérgenos presentes en el área metropolitana de Caracas y sin perder información en relación con la reactividad alérgica; por lo que, se estudiaron 364 pacientes procedentes de una consulta privada de inmunología clínica (HCC) con extractos (Hollister-Stier, EE.UU.) preparados con los alérgenos seleccionados, según los resultados del proyecto de aerobiología, para mezcla de polen de árboles, gramíneas, malezas y esporas de continuar el estudio en el paciente alérgico con los extractos individuales, determinándose la existencia de una asociación significativa entre la mezcla aplicada y la positividad posterior a uno o más de los extractos individuales aplicados, a través de un análisis estadístico de la prueba por un método no paramétrico, T de Kendall

alfa: 0,00001; lo que sugiere su aplicación para fines clínicos y de investigación, aminorando el costo y tiempo en la selección adecuada ante un conjunto amplio de alérgenos presentes en la zona (Ponce PD y col. AsoVAC 1993. No publicado).

Siguiendo la línea de diagnóstico in vivo e in vitro, para el momento del nacimiento y con el objeto de aplicar medidas profilácticas específicas que alteren la historia natural de estas enfermedades en los niños de riesgo, se seleccionaron para ser investigados, alérgenos ambientales prevalentes en la zona y proteínas alimentarias. El uso limitado de alérgenos precipitantes en las pruebas inmuno-diagnósticas disminuye el costo y aumenta el beneficio para el paciente, hecho relacionado con la especificidad y sensibilidad del extracto. Se determina que las pruebas dérmicas son más sensibles (reactividad) y menos costosas, al compararse con las pruebas in vitro (sangre de cordón), RAST para un conjunto de alérgenos similares y el Phadiatop, sugiriendo que estas últimas técnicas no sean utilizadas de forma individual y rutinaria como parámetro de predicción (Benarroch L y col. AsoVAC 1994). Las pruebas dérmicas sirven de guía para analizar el riesgo atópico del recién nacido; su aplicación bianual durante los primeros 18 meses de vida permite al especialista evidenciar el grado de sensibilización versus exposición y así reforzar las medidas y los procedimientos específicos de prevención hacia un alérgeno en particular, beneficiando no sólo al pequeño paciente, sino al núcleo familiar y al Estado, al evadir o retrasar la aparición de síntomas alérgicos con repercusión en el costo-beneficio (Barroso R y col. AsoVAC 1994) que condicionan estas medidas en la prevención de las enfermedades crónicas. Posterior a los cuatro meses de vida, 19/20 (95%) lactantes del grupo de niños no controlados con medidas preventivas, y 4/15 (26,6%) del grupo controlado, desarrollaron una o más de las enfermedades alérgicas previamente enunciadas. A los dieciocho meses de edad la presencia de enfermedad alérgica activa se observó en un 87,5% de los niños del grupo que no tuvo medidas profilácticas, al compararse con un 30% en el grupo que sí las recibió, principalmente reforzado por métodos educativos sobre el medio ambiente, nutrición y lactancia materna, así como tratamiento farmacológico esencial por un corto período.

En general, las medidas de prevención de las enfermedades alérgicas adaptadas y aplicadas según las costumbres de la población investigada, a través

de un programa logístico de educación para el grupo familiar, exitosamente previene la expresión del fenotipo alérgico en lactantes genéticamente predispuestos, lo que redundará en beneficio económico para la región y el núcleo familiar afectado (Figura 6).

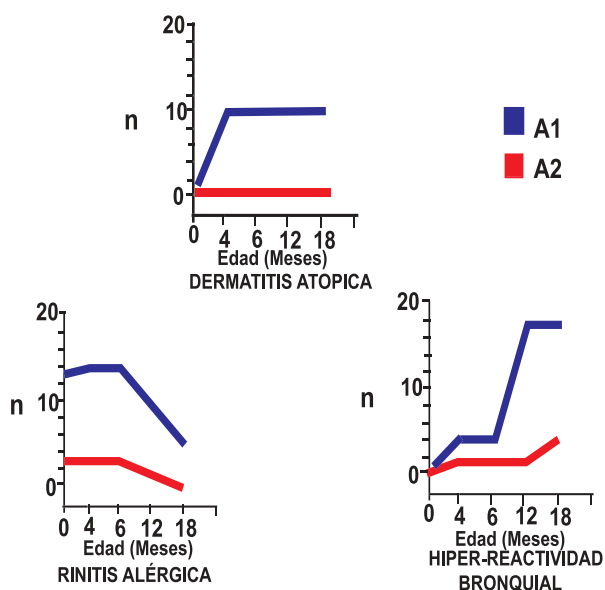


Figura 6. Prevención de enfermedades alérgicas. Resultados inmunoclínicos.

En la actualidad, el enfoque inicial de alimentar un programa modelo se ha fortalecido, evaluando la magnitud, determinando las prioridades y desarrollando tecnologías permitiendo el diseño de pautas y procedimientos en la prevención y control de estas enfermedades, como se demuestra en la Figura 7. La organización de un sistema de vigilancia en el desarrollo de las enfermedades alérgicas es impostergable, con el fin de alcanzar el siglo XXI, con fórmulas estratégicas y concretas de rever-

sibilidad del deterioro ambiental, hecho que repercutirá en la mejoría de la respuesta inmunopatológica de los procesos respiratorios en nuestro medio.

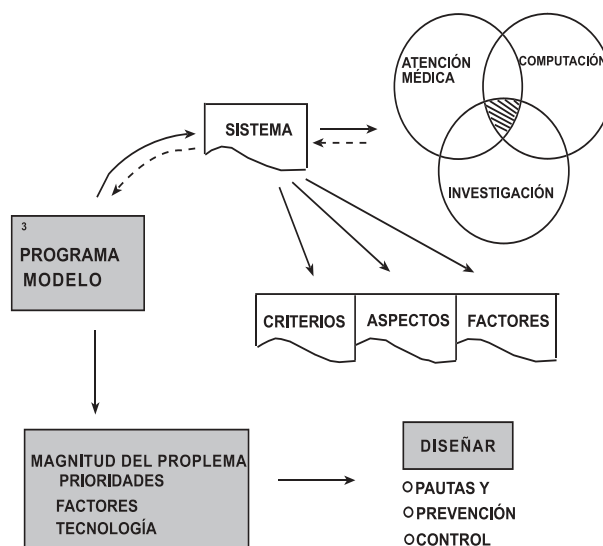


Figura 7. Diseños de un sistema de vigilancia en el desarrollo de las enfermedades alérgicas.

## DISCUSIÓN

Se ha determinado una prevalencia puntual del 43% en las enfermedades alérgicas en las principales ciudades del país. Se obtuvo prevalencia puntual de enfermedades respiratorias en un tercio de la población del valle de Caracas, observando y reportando por primera vez, una tendencia entre el reporte de casos de asma bronquial, las variables meteorológicas y los contaminantes aéreos en el área metropolitana, evidenciándose como la época de mayor notificación de procesos respiratorios durante el segundo semestre del año. Este hecho motiva a efectuar un estudio puntual en una zona de impacto médico-ambiental, como lo es La Yaguara, en el que se obtuvieron resultados que expresan un alto índice de contaminación, alertando sobre una contingencia regional de consecuencias impredecibles para los residentes de la zona, en lo que a enfermedades respiratorias se refiere.



En relación con los factores precipitantes, la Estación Universidad Central de Venezuela (UCV) se eligió como el punto más representativo para muestreo aerobiológico permanente, lo que permite la estructuración del primer calendario polínico de la ciudad de Caracas, se encontraron 50 tipos morfológicos de granos de polen con capacidad alergénica y distribuidos en dieciséis familias. Se determina el patrón de concentración del hongo *Cladosporium* como el de mayor predominio en el valle de Caracas desde los meses de enero a junio. En lo referente a material particulado, se demuestra la presencia de partículas en un rango entre 43 y 500  $\mu\text{m}$ , siendo el Pb el indicador de contaminación automotriz más representativo de la zona en estudio.

Se evidencia una coexistencia independiente de parasitosis alérgica, resaltando la importancia del medio ambiente donde reside el paciente. En relación con las proteínas alimentarias, se determina que la proteína de leche de vaca es la de mayor frecuencia en inducir una reacción de hipersensibilidad en pacientes alérgicos menores de cinco años.

Se establecen rangos de valores normales en parámetros de utilidad inmunodiagnóstica en las enfermedades alérgicas, como los niveles de IgE total en población escolar normal venezolana, diferencias entre grupos de edad, patologías alérgicas, estratos socioeconómicos y entre población parasitada por helmintos y no parasitadas, así como se demuestra una polisensibilización y una tendencia hacia patrones de mayor respuesta dérmica, de acuerdo con el alérgeno y mes del año investigado en el paciente alérgico de la ciudad de Caracas, observándose una tendencia estacional en la respuesta inmunológica mediada por IgE, relacionada con la época de polinización reportada para los grupos de plantas evaluadas en individuos alérgicos residenciados en el valle. Los resultados sientan las bases para seleccionar las pruebas dérmicas indispensables en la evaluación in vivo del paciente alérgico, a un menor costo y a un mayor beneficio. Los antecedentes familiares de atopía y los niveles elevados de IgE específica in vivo, sirven de guía para determinar precozmente el riesgo atópico, en recién nacidos de nuestro medio, facilitando la importancia de un programa educativo-preventivo en relación con estas enfermedades.

Se demuestra la presencia de la denominada "Fase lantánica (sensibilización asintomática) o silente de las enfermedades alérgicas", alertando al especialista sobre el desarrollo de patología alérgica en un corto

período. En pacientes con asma bronquial extrínseca, se demuestra la prevalencia de señales supresoras y síntesis espontánea de IgE independientes de las células LGL.

La expresión sintomática de rinitis alérgica en nuestro medio se produce principalmente por la obstrucción o bloqueo nasal, a diferencia de los síntomas observados en otras latitudes. Siendo las enfermedades alérgicas de carácter crónico, se estudian los rasgos comunes de personalidad del paciente alérgico, alertando sobre la necesidad de aplicar nuevas técnicas de terapia integral. Por primera vez, se diseña un esquema de introducción alimentaria con proteínas de la región, para el lactante de riesgo alérgico durante los primeros 24 meses de vida, incluido en el primer programa educativo-preventivo y secuencial aplicado en una población seleccionada del valle de Caracas, basado en el conocimiento de los factores precipitantes de la región, con familias de riesgo de tener hijos que desarrollen enfermedades alérgicas precoces, lo que exitosamente previene y controla la aparición y/o exacerbación de las mismas.

En conclusión, nuestros estudios sugieren que al prevenir el proceso inflamatorio celular del individuo de riesgo, con medidas que controlen el ambiente y los elementos nutritivos, se previene a su vez la sensibilización precoz y modifica la historia natural de estas enfermedades, generando una importante opción terapéutica a bajo costo a través de la **educación familiar continua**, válida y exitosa en beneficio de los niños de riesgo en nuestro medio.

## REFERENCIAS

1. Benaín Pinto C. Investigaciones de la incidencia de alergias en el medio escolar de Caracas. *Rev Venez San Asist Social* 1961;26(2):413-418.
2. Anderson O, Orozco A, Ponce PD. Incidencia de las enfermedades atópicas en la población escolar venezolana. *Act Cient Venez* 1980;31:145.
3. Massicot J, Cohen S. Epidemiology and socioeconomic aspects of allergy diseases. *J Allergy Clin Immunol* 1986;78(2):955-960.
4. Pierson W, Koenig J. Respiratory effects of air pollution on allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol* 1992;90(4):557-566.
5. Folinsbee L. Human health effects of air pollution. *Environ Health Perspect* 1992;100:45-56.

6. Lipfert F. A critical review of studies of the association between demands for hospital services and air pollution. *Environ Health Perspect* 1993;101(Suppl):229S-268S.
7. Davis M, Bjorkman P. T cell antigen receptor genes and T cell recognition. *Nature* 1988;334:395-402.
8. Mosmann T, Coffman R, Coffman R. TH1 and TH2 cells: different patterns and lymphokine secretion lead to different functional properties. *Ann Rev Immunol* 1989;7:145-173.
9. Rousset F, García E, Banchereau J. Cytokine-induced proliferation and immunoglobulin production of human B lymphocytes triggered through their CD40 antigen. *J Exp Med* 1991;173:705-712.
10. Letouneur F, Klausner R. T cell and basophil activation through the cytoplasmic tail of T cell-receptor zeta family proteins. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991;88:8905-8909.
11. Nemerow G, McNaughton M, Cooper N. Binding of monoclonal antibody to the Epstein Barr virus (EBV) CR2 receptor induces activation and differentiation of human B lymphocytes. *J Immunol* 1985;135:3068-3080.
12. Irving B, Weiss A. The cytoplasmic domain of the T cell receptor zeta chain is sufficient to couple to receptor-associated signal transduction pathways. *Cell* 1991;64:891-901.
13. Atkinson P, Hohman R. Transmembrane signaling by the high-affinity receptor for IgE on mast cells. Prospect for intervention. *Allergy Clin Immunol (ACI News)* 1995;7(1):10-14.
14. Abbas A, Lichtman A, Pober J. Cellular and molecular immunology. Filadelfia: WB Saunders Co, 1991:284-297.
15. Siraganian R. Mechanism of IgE-mediated hypersensitivity. En: Middleton E Jr, Reed C, Ellis E, Adkinson N Jr, Yunginger J, Busse W, editores. *Allergy. Principles and practice*. San Louis, CV Mosby Co, 1993:105-134.
16. Holgate S, Robinson C, Church N. Mediators of immediate hypersensitivity. En: Middleton E Jr, Reed C, Ellis E, Adkinson N Jr, Yunginger J, Busse W, editores. *Allergy. Principles and practice*. San Louis: CV Mosby Co., 1993:267-301.
17. Kaliner M. The late-phase reaction and its clinical implications. *Hosp Pract* 1987;15:73-87.
18. Ponce PD, Rull V, Hernández A, Salgado-Labouriau ML. Preselection area of representative aerobiological sampling station of a tropical valley. *Invest Clin* 1989;30(1):13-20.
19. Ponce PD, Salgado-Labouriau ML, Hernández A, Alvarez F, Rull V, Guariglia M, et al. Common airborne allergens and their clinical relevance in the Caracas valley. *Invest Clin* 1991;32(4):157-186.
20. Ponce PD. Aerobiología de la ciudad de Caracas y sus implicaciones inmunoclínicas. *Rev Soc Venez Alerg Immunol* 1992;III(1):3-8.
21. Ponce PD, Bernarroch L, Aldrey O, Rodríguez D, Rosales A, Avila E, et al. The influence of environment and parasitism on the prevalence of asthma in two venezuelan regions. *Invest Clin* 1991;32(2):77-89.
22. Ponce PD, Benarroch L, Marcano W, Rodríguez E, Aldrey O, Rodríguez D, et al. Alergia y parásitos: una asociación disociable. En: Machado I, Bianco N, editores. *Inmunología clínica* 89. Caracas: Fondo Editorial CONICIT, 1989:223-226.
23. Ponce PD. Manejo nutricional del niño inmunodeficiente. *Arch Venez Pueric Pediat* 1991;54(4 Supl):S26-S30.
24. Ponce PD, Anderson O, Ilja R, Monzón A, Bianco N. Total serum IgE in venezuelan school children. *Clin Allergy* 1983;13:521-524.
25. Ponce PD. Prevalencia y caracterización inmunoclínica de las enfermedades alérgicas. En: Ponce PD, editor. *Manual de diagnóstico y tratamiento de las enfermedades alérgicas*. Caracas: Imprenta Universitaria, 1981:625-638.
26. Ponce PD, Anderson O, Márquez M, Orozco A, Bianco N. Fase lantánica (silente) de las enfermedades atópicas. *Clinical Research* 1981;29(2):374.
27. Carvajal J, Rivas A, Ponce PD, Bianco N. Proliferation response solid culture of the cells from patients with extrinsic bronchial asthma. *Inmunol Invest* 1986;15(1):61-66.
28. Rodríguez D, Ponce PD, Bianco N, Blanca I. Regulatory role of large granular lymphocytes (LGL) on IgE synthesis. *J Allergy Clin Immunol* 1987;79(1):130.

### Agradecimiento

A dos instituciones que han sido pilares indiscutibles en el apoyo incondicional de las investigaciones realizadas. La primera, a partir de 1979 hasta 1986, el hoy Instituto Nacional de Inmunología dirigido por el Dr. Nicolás Bianco y su equipo de calificados científicos, quienes durante mi permanencia en la misma, me dieron su pleno respaldo y constante apoyo y, la segunda, el Hospital de Clínicas Caracas, a partir de 1985 hasta el momento actual, en la persona del Dr. Alexis Bello como Presidente de la Junta Directiva y de cada uno

de los miembros de la Sociedad Médica, quienes han sido no sólo observadores del esfuerzo, sino colaboradores ante cualquier iniciativa en esta área de investigación. A los profesionales que han conformado los equipos de trabajo no sólo en el aspecto médico, sino en la interacción con diferentes disciplinas afines, quienes han permitido enfocar desde diferentes ángulos, los aspectos de la multifactorialidad asociada a las enfermedades alérgicas. Al CONICIT, por su constante apoyo, agradeciendo su última subvención (S1-1361), al

Dr. Harold Baer y su equipo de investigadores pertenecientes al Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos (NIHID), al Dr. William Solomon y su equipo de investigadores (Michigan University, EE.UU.), aunado a un sincero reconocimiento para cada profesional que ha brindado su esfuerzo desinteresado para la obtención de estas observaciones, formando parte de alguno de los equipos interdisciplinarios e interinstitucionales, dan fe del mismo, las publicaciones previamente señaladas en la selección de este resumen.

---

### “Trastornos médicos del alcoholismo”

“El alcohol es la droga de la cual más frecuentemente se abusa en el mundo. En los Estados Unidos, es consumido regularmente por cerca de la mitad de la población adulta y alrededor de 15 a 20 millones de personas son alcohólicos. El alcoholismo elimina anualmente 100 000 vidas y tiene un costo anual de cien mil millones de dólares. Entre las personas admitidas a los hospitales generales, 20% a 40% tiene problemas relacionados con el alcohol y, entre los viejos, las hospitalizaciones relacionadas con el alcohol son tan numerosas como las debidas a infarto miocárdico.

El alcohol penetra todos los tejidos del cuerpo y afecta la mayoría de las funciones vitales, porque es una pequeña molécula soluble tanto en agua como en lípidos. El hígado es el órgano más severamente afectado por el alcoholismo. En algunas áreas

urbanas, la cirrosis (generalmente una complicación del alcoholismo) es la cuarta causa más frecuente de muerte entre personas de 25 a 64 años de edad. En una revisión prospectiva de 280 alcohólicos, más de la mitad de aquéllos con cirrosis y dos tercios de aquéllos con cirrosis y hepatitis alcohólica, murieron dentro de 48 meses después de admitidos al estudio. Este desenlace es peor que el de muchos cánceres y hay la amplia creencia de que no mucho puede hacerse en relación con ello. Sin embargo, nuevos conocimientos acerca de la patofisiología del alcoholismo y nuevas estrategias de tratamiento, permiten el inicio de esfuerzos terapéuticos y preventivos antes de que el daño tisular provocado por el alcohol sea irreversible”. (Lieber Ch S. N Engl J Med 1995;333:1058-1065).