

# Archivos de Alergia e Inmunología Clínica

Publicación trimestral y suplementos - Volumen 44 - Número 3 - Año 2013



## EDITORIAL

La Asociación Argentina de Alergia e Inmunología Clínica y la investigación en Alergia en nuestra región

## ARTÍCULO DE REVISIÓN

Antihistamínicos. Parte II - ¿Cuáles son las opciones y en qué basarse para elegir la mejor?

## ARTÍCULOS ORIGINALES

Prevalencia de sensibilización alérgica a pólenes anemófilos en una población pediátrica de Granadero Baigorria, Argentina

Estudio del polimorfismo del gen de TNF- $\alpha$ , de dicha citocina, y de MCP-1 en pacientes con queratopatía climática esferoidea

Evaluación del conocimiento de los padres de la técnica de aerosolterapia con aerocámara

## RESÚMENES DE TRABAJOS

Resúmenes del XXXVI Congreso Anual AAAeIC

Publicación Oficial de

**AAAeIC**

Asociación Argentina  
de Alergia e Inmunología Clínica



Sociedad Chilena  
de Alergia e Inmunología



Sociedad Paraguaya  
de Alergia, Asma e Inmunología



Sociedad Peruana  
de Inmunología y Alergia



Sociedad Uruguaya  
de Alergia, Asma e Inmunología



Vías Respiratorias

# NEUMOTIDE

FLUTICASONA + SALMETEROL  
ANTIINFLAMATORIO + BRONCODILATADOR



## Acción Conjunta

Mayor Control\*<sup>1;2</sup>

Mejora los síntomas<sup>1;2</sup>

Mejora la función pulmonar<sup>1;2</sup>

Mejora los índices de calidad de vida<sup>1;2</sup>

### Presentaciones:

- Neumotide 125/25 mcg con aerocámara  
Envases con 120 dosis
- Neumotide 50/25-125/25-250/25 mcg  
Envases con 120 dosis

\*vs. el uso de corticoides inhalatorios en monoterapia.

Referencias: 1) GINA report. Global Strategy for asthma Management and prevention 2009 (Update). [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org)  
2) McKeage K., Keam S. Salmeterol/Fluticasone propionate. A review of its use in asthma. *Drugs*. 2009. 69(13): 1799-1828.

Para obtener información completa para prescribir,  
solicítarla al Departamento Médico de Laboratorios Phoenix.  
Calle (R202) Gral. Juan Gregorio Lemos N° 2809, Los Polvorines  
(B1613AUE), Pcia. de Buenos Aires. Tel: 4489 8526 / Fax: 4489 8521  
e-mail: [info@phoenix.com.ar](mailto:info@phoenix.com.ar)

VR3 26-06-10

[www.phoenix.com.ar](http://www.phoenix.com.ar)

**Respiro**  
on line   
visite [www.respiroonline.com.ar](http://www.respiroonline.com.ar)

Laboratorios  
  
**PHOENIX**  
Compromiso por la Salud



# Alenys®

furoato de fluticasona

Alivia los síntomas  
**nasales y oculares**  
de la rinitis alérgica<sup>1-4</sup>

1. Fokkens WJ, Jogi R, Reinartz S *et al.* Once daily fluticasone furoate nasal spray is effective in seasonal allergic rhinitis caused by grass pollen. *Allergy* 2007; 62:1078-1084.
2. Martín BG, Ratner PH, Hampel FC *et al.* Optimal dose selection of fluticasone furoate nasal spray for the treatment of seasonal allergic rhinitis in adults and adolescents. *Allergy Asthma Proc* 2007;28(2):216-25.
3. Haiser HB, Naclerio RM, Given J *et al.* Fluticasone furoate nasal spray: a single treatment option for the symptoms of seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119(6):1430-1437.
4. Ratner P, Andrews C, van Bavel J *et al.* Once-daily fluticasone furoate nasal spray (FF) effectively treats ocular symptoms of seasonal allergic rhinitis (SAR) caused by mountain cedar pollen. \*USAN approved name. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119 (Supp 1):S231.



La información de prescripción completa se encuentra disponible a pedido en la Dirección Médica de GlaxoSmithKline Argentina S.A. Carlos Casares 3690 - B1644BCD -Victoria- Buenos Aires Tel.: 4725-8900. Este material está destinado exclusivamente para uso profesional de los médicos.



Regale aire  
usted puede hacerlo

¿Por qué esperar para mejorar las expectativas de sus pacientes asmáticos?

La información para prescribir completa se encuentra disponible a pedido en la Dirección Médica de GlaxoSmithKline Argentina S.A.



GlaxoSmithKline

Carlos Casares 3690 (B1644BCD) Victoria  
Buenos Aires. Tel (011) 4725-8900

700302161 DM 4948 B 17/08/11

Este material está destinado exclusivamente para uso profesional de los médicos.



salmeterol/propionato de fluticasona



# AAIC

## Editores

Martín Bozzola (interino), Gabriel Gattolín

## Editores Asociados

Jorge F. Máspero (interino), Débora Seigelshifer

## Secretarios de Redacción

Adrián Kahn, Fernando Serrano, Soledad Crisci (interinos)

## Asistente de Redacción

Paola Marchetti Schinder (interino)

---

## Comité Consultivo

Guillermo Docena (La Plata, Argentina)

René Bailleau (Mar del Plata, Argentina)

Carlos D. Crisci (Rosario, Argentina)

Hugo E. Neffen (Santa Fe, Argentina)

Mario Sánchez Borges (Caracas, Venezuela)

Oscar Bottasso (Rosario, Argentina)

Marcelo Ocampo (La Plata, Argentina)

Luis Caraballo (Cartagena, Colombia)

Miguel Bergna (Buenos Aires, Argentina)

Ricardo Saranz (Córdoba, Argentina)

Daniel Colodenco (Buenos Aires, Argentina)

Leonardo Greiding (Buenos Aires, Argentina)

María Antonieta Guzmán (Chile)

Victoria Cardona Dahl (España)

Enrique Fernández Caldas (España)

Martín Bózzola (Buenos Aires, Argentina)

Claudio Parisi (Buenos Aires, Argentina)

Alfredo Gandur (Mendoza, Argentina)

Ardusso Ledit (Rosario, Argentina)

Jorge Quel (USA)

Diego Camp (Córdoba, Argentina)

Adriana Marcipar (Rosario, Argentina)

Alejandro Lozano (Córdoba, Argentina)

Jorge F. Máspero (Buenos Aires, Argentina)

Ricardo Del Olmo (Argentina)

Juan Carlos Muiño (Córdoba, Argentina)

Laura Barrionuevo (Bahía Blanca, Argentina)

Ignacio Ansotegui (España)

Juan F. Schuhl (Montevideo, Uruguay)

Alfonso Cepeda (Colombia)

---

Esta publicación es propiedad de la Asociación Argentina de Alergia e Inmunología Clínica.

Publicación indexada en LILACS, LATINDEX y THOMSON REUTERS

ISSN 1515-9825

Asociación Argentina de Alergia e Inmunología Clínica. Fundada el 11 de mayo de 1949.

Personería Jurídica Insp. de Justicia N° C.594\*

Afiliada a la International Association of Allergology and Clinical Immunology y a la European Academy of Allergology and Clinical Immunology.

Moreno 909 | (C1091AAS) Ciudad Autónoma de Buenos Aires | Rep. Argentina

Tel: +54-11-4334-7680/4331-7356 | Fax: +54-11-4334-7680

archivos@alergia.org.ar | <http://www.archivos.alergia.org.ar>

La revista *Archivos de Alergia e Inmunología Clínica* tiene frecuencia trimestral y publica trabajos relacionados con la alergia y la inmunología en su más amplio sentido. El contenido de los artículos es responsabilidad directa de sus autores y no necesariamente refleja la opinión del Consejo Editorial. En la elección del material publicado se provee información correcta y actualizada, pero la continua evolución de la medicina hace que el médico en última instancia sea quien evalúe si ella es válida y adecuada para un paciente.

Tampoco se asume ningún tipo de responsabilidad científica o jurídica de los productos o servicios publicitados ni se responderá a quejas realizadas por los respectivos responsables.

Producción editorial, comercial y gráfica PUBLICACIONES LATINOAMERICANAS S.R.L.

Piedras 1333 2° C (C1240ABC) Ciudad Autónoma de Buenos Aires | Argentina

tel/fax (5411) 4362-1600 | e-mail [info@publat.com.ar](mailto:info@publat.com.ar) | <http://www.publat.com.ar>

---

# Corterooid gotas

Betametasona

El corticoide pediátrico  
de máxima eficacia y seguridad



**Presentación  
Gotas:** envase  
conteniendo 30 ml.



**VALE+**  
SALUD



Descuento  
**PAMI 50%**

Producto en  
**IOMA**



*Juntos para restablecer y  
preservar la salud de  
sus pacientes*

**Montpellier**  
TRADICION Y FUTURO EN LA TERAPEUTICA ARGENTINA  
[www.montpellier.com.ar](http://www.montpellier.com.ar)

• Calidad • Tecnología • Innovación  
• Servicio • Compromiso

## Sumario

### EDITORIAL

---

**La Asociación Argentina de Alergia e Inmunología Clínica  
y la investigación en Alergia en nuestra región** 75

The Argentinian Association of Allergy and Clinical Immunology  
and Allergy research in our region

Gabriel Gattolin

### ARTÍCULO DE REVISIÓN

---

**Antihistamínicos. Parte II - ¿Cuáles son las opciones y en qué basarse  
para elegir la mejor?** 76

Antihistamines. Part II - What are the options and how to choose the best?

Pablo A. Fasano

### ARTÍCULOS ORIGINALES - PREMIOS DEL XXXVI CONGRESO ANUAL

---

**Prevalencia de sensibilización alérgica a pólenes anemófilos  
en una población pediátrica de Granadero Baigorria, Argentina** 85

Prevalence of allergic sensitization to anemophile pollens in a pediatric population  
from Granadero Baigorria, Argentina

Patricia Pendino, Claudio Agüero, Paola Cavagnero, Karina López, Iván Kriunis, Jorge Molinas

**Estudio del polimorfismo del gen de TNF- $\alpha$ , de dicha citocina,  
y de MCP-I en pacientes con queratopatía climática esferoidea** 90

Studies of TNF- $\alpha$  gene polymorphism, TNF- $\alpha$  and MCP-I cytokines in patients  
with spheroidal climatic keratopathy

Horacio M. Serra, María F. Suárez, María C. García Oro, Evangelina Espósito, Tamara A. Cafaro, Rodolfo Monti, Julio A. Zavalía-Urrets

**Evaluación del conocimiento de los padres de la técnica  
de aerosolterapia con aerocámara** 97

Evaluation of parental knowledge of the aerosol technique with holding chamber

Carolina Arzelán Cléricali, Alejandro Lozano, Natalia A. Lozano, Ricardo J. Saranz, Ma. Fernanda Agresta, Laura V. Sasía, Luciano Ianiero

### RESÚMENES DE TRABAJOS

---

**Resúmenes del XXXVI Congreso Anual AAAeIC** 101

Abstracts of the XXXVI Annual Congress AAAeIC

## COMENTARIOS BIBLIOGRÁFICOS

### Prurito crónico asociado con la enfermedad dermatológica en la infancia y la niñez: actualización desde una óptica interdisciplinaria de un grupo de dermatólogos y pediatras 116

Chronic pruritus associated with dermatologic disease in infancy and childhood: update from an interdisciplinary group of dermatologists and pediatricians

Comentario a cargo de la Dra. Marcela Alejandra Cariñani

### Seguridad en inmunoterapia: ¿qué hemos aprendido de estudios de vigilancia? 118

Immunotherapy safety: what have we learned from surveillance surveys?

Comentario a cargo de la Dra. Solange Gaviot

### La administración de probióticos a edades tempranas, atopia y asma: un metaanálisis de ensayos clínicos 120

Probiotic administration in early life, atopy, and asthma: a meta-analysis of clinical trials

Comentario a cargo de la Dra. María Cecilia Cavallo

## REGLAMENTO

### Reglamento y normas para la presentación de artículos 122



**Novoalerpriv**  
desloratadina

El camino MAS CORTO para vencer a la alergia

#### Presentaciones

**Comprimidos:** envases conteniendo 5, 10 y 20.  
**Jarabe:** envases conteniendo 30 y 60 ml.



TRADICION Y FUTURO EN LA TERAPIA ARGENTINA  
www.montpellier.com.ar

# La Asociación Argentina de Alergia e Inmunología Clínica y la investigación en Alergia en nuestra región

## The Argentinian Association of Allergy and Clinical Immunology and Allergy research in our region

---

Los especialistas en Alergia e Inmunología nos enfrentamos constantemente a cambios y a grandes desafíos. Por ello, dedicar tiempo al estudio y a la búsqueda de nuevas evidencias científicas constituye un instrumento fundamental.

El pasado agosto se celebró el XXXVI Congreso Anual de la AAAeIC, el más importante de habla hispana, y fue un éxito. La presentación de trabajos científicos para premios o en forma de posters fue muy interesante, pero en un número inferior al esperado, hecho que se viene observando en los últimos años.

En el presente número de *Revista Archivos* encontrarán todos estos trabajos, que sin lugar a dudas han sido el producto de un gran esfuerzo.

Para promover la participación y estimular la investigación en la búsqueda de la mejor evidencia científica vamos a introducir algunos cambios a partir de los próximos congresos, tales como modificaciones en el reglamento para la presentación de trabajos y en el mecanismo para su evaluación, así como la inclusión de todos los trabajos en el programa definitivo. Por supuesto, continuarán los premios para incentivar la producción científica y la posibilidad de presentación oral.

Instamos a todos los grupos de investigación a seguir presentando sus conclusiones en el marco de nuestro encuentro anual, ya que constituyen herramientas esenciales para superar los desafíos precedentemente mencionados.

**Dr. Gabriel Gattolín**  
*Presidente AAAeIC*

# Antihistamínicos

## Parte II - ¿Cuáles son las opciones y en qué basarse para elegir la mejor?

### Antihistamines

### Part II - What are the options and how to choose the best?

Dr. Pablo A. Fasano<sup>1</sup>

ARCHIVOS DE ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA 2013;44(3):76-84

#### RESUMEN

Los antihistamínicos han sido usados durante los últimos 50 años y se han convertido en los medicamentos de mayor prescripción en el mundo.

En este artículo se revisa el desarrollo de nuestro conocimiento referente a la histamina en el transcurso del siglo, como mediador biológico almacenado y liberado mayormente por los basófilos y mastocitos; mediador biológico situado en diferentes tejidos corporales, y otras células, con un papel fisiológico fundamental en el control de la secreción de ácido gástrico y un papel fisiopatológico en una gama de trastornos alérgicos.

La síntesis y estudios farmacológicos de agonistas y antagonistas selectivos han establecido la existencia de cuatro tipos de receptores de histamina y antagonistas de ellos, que han encontrado muy importantes aplicaciones terapéuticas.

Debido al aumento de la prevalencia de las enfermedades alérgicas según el Libro Blanco de Alergia (VWAO), se deben crear normas que promuevan el uso de los antihistamínicos de manera adecuada y racional. De esta manera, la correcta elección debe ser realizada de acuerdo a su eficacia, tolerabilidad, seguridad, grupo etario, situaciones y precauciones particulares en pacientes con algún riesgo incrementado.

El crear normas que promuevan una práctica terapéutica óptima o uso racional de dichos medicamentos. Elegirlos de acuerdo a su eficacia, tolerabilidad, seguridad, grupo etario, situaciones y precauciones especiales en pacientes portadores de ciertas enfermedades de riesgo a utilizarlos.

**Palabras claves:** histamina, receptores de histamina, antihistamínicos, farmacología.

#### ABSTRACT

Antihistamines have been used for the past 50 years and have become the most prescribed drugs in the world.

This article reviews the development of our knowledge concerning the histamine in the course of the century, as a biological mediator mostly stored and released by basophils and mast cells biological mediator located in different body tissues, and other cells, having a fundamental physiological role in the control of gastric acid secretion and pathophysiological role in a variety of allergic disorders.

The synthesis and pharmacological studies of selective agonists and antagonists has established the existence of four types of histamine receptor antagonists and histamine receptor found important therapeutic applications.

Power demonstrations relate most allergic diseases whose symptoms are chronic and persistent emphasis by (VWAO) White Paper on Alergia<sup>1</sup> a steady increase in allergic diseases with a prevalence of 30-40% of the world population affected at least one allergic condition, considering the most common allergic rhinitis and chronic diseases common in our modern society.

Creating standards that promote optimal therapeutic practice or rational use of such drugs. Choose them according to their efficacy, tolerability, safety, age group, situations and special precautions in patients with certain diseases risk to use.

**Key words:** histamine, histamine receptors, antihistaminics, pharmacology.

## Introducción

Continuando con la entrega anterior, se realizará una actualización sobre las diferentes opciones de antihistamínicos según su clasificación, con especial atención en las condiciones de seguridad de las diferentes drogas.

### Clasificación

De acuerdo a su permeabilidad en el sistema nervioso central (SNC), los antihistamínicos se puede diferenciar en:

**1ra generación:** clásicos o sedantes.

**2da generación** o poco sedantes.

**3ra generación** o nuevos anti-H1: metabolitos activos o enantiómeros de los de 2da generación.

### Anti-RH1 de 1ra generación

Son estructuralmente similares a la histamina, fácilmente cruzan la barrera hematoencefálica (BHE) por ser altamente lipofílicos y poco selectivos, y producen a nivel del SNC sedación y alteración función cognitiva.

Dichas condiciones les da mayor susceptibilidad a cierto número de efectos adversos de diversos tipos: anticolinérgicos (sequedad de boca, retención urinaria), serotoninérgicos (aumento de peso), alfa-adrenérgicos (hipotensión) y dopaminérgicos (disquinesia,

<sup>1</sup>. Especialista universitario en Inmunología Clínica-Alergia e Inmunología-Medicina Interna. Docente Alergia-Inmunología, Cátedra Medicina y Cirugía de la UnCo. Presidente de la SAAIS. Neuquén, Argentina.

Correspondencia: [alergofas@gmail.com](mailto:alergofas@gmail.com)

tinnitus y sedación, que es el más frecuente y puede afectar a casi el 40% de los pacientes).

Presentan un inicio de acción más rápido (de unos 15 a 30 minutos).

A veces la sedación puede ser beneficiosa en casos de urticaria o dermatitis atópica, y en la mayoría de los pacientes la sedación suele disminuir después de la primera semana de tratamiento.

### Etanolaminas

Gran actividad muscarínica y serotoninérgica, y alta sedación. Mínimos efectos gastrointestinales.

- Carbinoxamina
- Clemastina
- Dimenhidrinato
- Difenhidramina
- Doxilamina

### Etilendiaminas

Efectos débiles sobre SNC, sedación moderada, importantes efectos gastrointestinales y sensibilización en la piel.

- Pirilamina
- Tripelendiamina

### Alquilaminas

Incluye a los anti-RH1 más potentes, no producen tanta somnolencia. Paradójicamente, producen estimulación del SNC, especialmente en niños.

- Maleato de clorferinamina
- Maleato de bronferinamina
- Tripolidina

### Fenotiazinas

La mayoría de este grupo son anti-RH1, pero poseen actividad anticolinérgica con importantes efectos sedantes, antimuscarínicos y antieméticos (motivo de uso). Producen fotosensibilidad.

- Prometazina

### Piperazinas

Sedación y efecto antiemético moderado. Depresores del SNC y antipruriginosos.

- Clorhidrato de hidroxicina
- Pamoato de hidroxicina
- Clorhidrato de ciclicina
- Lactato de ciclicina
- Clorhidrato de meclizina

### Piperidinas

- Azatadina
- Difetilpiralina
- Ciproheptadina

## Anti-RH1 de 2da generación

Son moléculas lipofóbicas de alto peso molecular que no cruzan la BHE con facilidad.

Tienen baja afinidad por los receptores muscarínicos, colinérgicos y alfa-adrenérgicos.

Las dosis altas generan un impacto importante en la cascada de la inflamación.

**Alquilaminas** • Acrivastina

**Piperazinas**  Cetirizina (metabolito activo de la hidroxicina)

Oxatomida

**Piperidinas**  Astemizol

terfenadina

Loratadina

Fenindamina

Mizolastina

Ebastina

Ketotifeno

Levocabastina

**Misceláneos**  Azelastina (deriva de la flalazinona)

Presentan buena absorción por vía oral y elevada unión a proteínas plasmáticas. El inicio de acción es más lento que con los clásicos. Como se dijo anteriormente, tienen un carácter relativamente lipofóbico, por lo que atraviesan la barrera hematoencefálica con dificultad, produciendo sedación en el 2-20% de los pacientes.

Los anti-H1 de 2da generación son considerados como **1ra elección en el tratamiento de rinitis alérgica**.

Las **Guías ARIA**,<sup>1</sup> la **Guía Británica de la British Society for Allergy and Clinical Immunology (BSACI)**,<sup>2</sup> el **Consensus group on new-generation antihistamines (CONGA)**<sup>3</sup> en su *present status and recommendations* y las **Guías del Grupo Respiratorio Internacional de Atención primaria (IPCRG)**<sup>4</sup> sugieren, todas ellas, la dosis recomendada y como 2da opción dosis hasta 4 veces para el tratamiento de urticaria crónica, de acuerdo con EAACI // GA2LEN // EDF // WAO.<sup>5</sup>

Sumamente impuesto el concepto de eficacia con buenos márgenes de seguridad y fuerte impacto en los HRQL (*Health-Related Quality of Life* - cuestionarios de calidad de vida como sensación subjetiva de alivio percibido por el paciente en su vida diaria).

## Anti-RH1 de 3ra generación

Son los denominados  antihistamínicos de nueva generación<sup>6</sup>, y anunciados como metabolitos activos o enantiómeros de los anti-RH2.

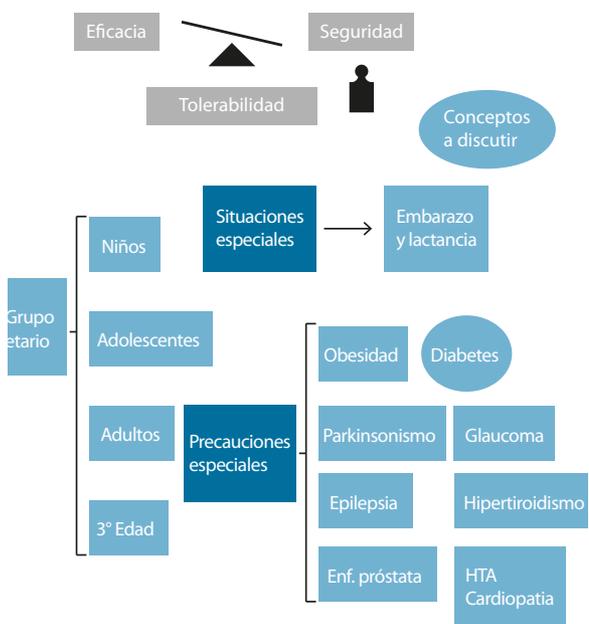
Es el grupo en el que se ha tratado más mejorar los efectos adversos que aumentar la eficacia. Para ello, deben cumplir ciertas condiciones:

1. **Propiedades antiinflamatorias** (propone un doble mecanismo de acción: como antagonista de la histamina y como antagonista del factor de activación plaquetaria, que proporcionaría mayor eficacia clínica).
2. **Falta de cardiotoxicidad.**
3. **No interacción con otros medicamentos.**

Hoy se dispone de información sobre su farmacocinética, farmacodinámica e interacción farmacológica en adultos sanos, personas mayores, niños, lactantes y otros pacientes vulnerables, incluyendo pacientes con función hepática o renal disminuida y personas de edad avanzada; y también interacciones con otros fármacos y alimentos.

- Piperazinas**     Levocetirizina
- Piperidinas**     Norastemizol
- Desloratadina
- Fexofenadina
- Rupatadina
- Otros**             Azelastina
- Epinastina,
- Bilastina (código ATC: RO6AX)

Puntos a destacar (**Figura 1**):



**Figura 1.** Usos. ¿Cómo, cuándo y por qué elegirlos?

1. Todos los antihistamínicos comparten efectos farmacológicos similares.
2. Sus efectos dependen tanto del propio paciente como del fármaco que utilizan.
3. Son consumidos en alta proporción por la población general.
4. Se prestan a la automedicación debido a su fácil acceso, muchos son de bajo costo y otros son parte de algunos OTC, como los antigripales.
5. Es importante generar una conclusión de uso.
6. No dejar de hacer una comparación con otros medicamentos ampliamente utilizados, como los esteroides tópicos/sistémicos y los LTRA, en lo que refiere en darle el lugar que debe ocupar el antihistamínico en las enfermedades alérgicas, destacándolo en los usos con resultados beneficiosos o reprimiéndolo cuando no lo es.
7. Saber elegirlos de acuerdo con la eficacia, tolerabilidad, seguridad, grupo etario y situaciones especiales.

## SNC - sedantes o no sedantes

### Consideraciones de seguridad

Uno de los problemas más relevantes en la investigación de nuevos fármacos es determinar su disponibilidad en el SNC. Actualmente se establecen normas para la predicción de este parámetro, la mayoría de ellas basadas en criterios de lipofilia (Ecker y Noe, 2006).<sup>6</sup>

La falta de disponibilidad en el SNC es en la mayoría de los casos debida al hecho de que la afluencia y el flujo de salida de los compuestos en el cerebro están estrictamente controlados en la barrera hemato-líquido cefalorraquídeo (BCSFB) y la barrera sangre-cerebro (BBB), formando un mecanismo muy eficaz en la regulación de la homeostasis cerebral.<sup>7</sup>

La BHE se compone de células endoteliales del cerebro que se alinean en el lumen de los capilares del cerebro. En comparación con el endotelio de la periferia, casi no posee fenestraciones, muestra una actividad pinocítica reducida y el transporte paracelular se encuentra restringido debido al cierre de los contactos célula-célula mediado por las proteínas de unión (Abbott, 2006).<sup>8</sup>

Además del sellado del espacio paracelular que restringe principalmente el transporte de moléculas hidrófilas, las proteínas transportadoras de flujo de salida así como las enzimas metabólicas en las células endoteliales pueden evitar la entrada de sustancias más lipofílicas en el SNC (Neuhaus y Noe, 2009).<sup>9</sup>

Se origina así un sistema de tráfico complejo, en el que el ingreso juega un papel crucial. Por ejemplo, el 20-40% de los pacientes epilépticos que sufren epilepsia refractaria son resistentes a la terapia con medicamentos debido a que los compuestos no son capaces de superar el ingreso (Bennani y Noe, 2009).<sup>10</sup>

La utilidad de modelos *in vitro* como herramientas en el descubrimiento de fármacos se evaluó en un modelo de Transwell establecido sobre la base de la línea celular porcina PBMEC/C1-2, que fue capaz de diferenciar entre las propiedades de transporte de drogas antihistamínicas de primera y segunda generación. Los antihistamínicos de primera generación pueden penetrar la BHE y actuar en el SNC, mientras que la entrada en el SNC de los antihistamínicos de segunda generación está restringida por las bombas de eflujo como la P-glicoproteína (P-gp) situadas en las células endoteliales del cerebro.

Los antihistamínicos de primera generación muestran varios efectos secundarios en el sistema nervioso central, como somnolencia, alteración del estado de ánimo y disminución de la vigilia y los rendimientos cognitivo y psicomotor (Kay y Harris, 1999).<sup>11</sup> Por el contrario, la segunda generación de antihistamínicos no causa graves efectos secundarios relacionados con el sistema nervioso central.

Un año después (de 1944)<sup>12</sup> de que se puso a disposición para uso humano la primera molécula antihistamínica, la somnolencia se informó como uno de los principales efectos adversos de esta clase de medicamentos. Al bloquear la actividad de la histamina en el cerebro, los FGAH interfieren con su función reguladora de muchas funciones del cerebro, tales como el ciclo circadiano sueño-vigilia, atención, memoria, aprendizaje, balance hídrico, regulación del apetito, control de la temperatura corporal, control del sistema cardiovascular, mediación de la liberación de la tensión desencadenada por la acetilcolina y endorfinas en la hipófisis.<sup>13</sup>

La estimulación de RH1 en cerebro (Br-RH1) por la histamina conduce a efectos muy diferentes relacionados con su papel en la regulación del ciclo sueño-vigilia (despertar), el apetito, la estimulación de las funciones cognitivas (memoria y aprendizaje), convulsiones, comportamiento agresivo y las emociones.

En contraste, la inhibición de actividad de la histamina a nivel Br-RH1 puede tener algunos efectos ansiolíticos favorables, sin embargo, más a menudo esto está acompañado de efectos desfavorables como el aumento de la somnolencia diurna, problemas de memoria y aprendizaje, disminución de la atención, aumento de peso.<sup>14</sup>

Curiosamente, la impregnación de Br-RH1 utilizando gotas para los ojos que contienen ketotifeno, ha informado un ingreso y ocupación aproximadamente del 50%, mientras que las de olopatadina fue casi cero, proporcionando evidencia por primera vez de que al ojo los de 1ra generación son potencialmente inductores significativos de efectos sedantes.<sup>15,16</sup>

Los antihistamínicos de 2da generación demostraron selectividad mejorada del receptor H1 periférico (menos efectos secundarios en los receptores de acetilcolina mus-

carínicos), disminución de efectos secundarios adversos sobre el SNC, propiedades antialérgicas adicionales aparte de antagonismo de histamina y el no aumentar los efectos del sistema nervioso central combinados con alcohol o diazepam (Simons, 1994; Meltzer, 1990).<sup>17,18</sup>

Sin embargo, la administración de alta dosis o sobredosis de algunos antihistamínicos de 2da generación, como la terfenadina y el astemizol, puede dar lugar al riesgo de efectos secundarios cardíacos como los intervalos QTc prolongados o *torsade de pointes* (Handley, 1998; Meeves y Appajosyla, 2003; Gonzales y Estes, 1998).<sup>19,20</sup>

Dentro de la investigación y desarrollo de medicamentos en la etapa preclínica, el tema más destacado es el de los *biomarcadores*. Esta fase de desarrollo preclínico se basa sobre todo en los parámetros farmacodinámicos, por ejemplo, afinidad por el receptor, mientras que las propiedades farmacocinéticas y toxicidad siguen siendo parte de la fase de desarrollo.

Hay numerosos transportadores de salida que están presentes en el pasaje de la BCSFB, por ejemplo, la proteína ATP-dependiente de drogas de transporte P-glicoproteína (P-gp) y los polipéptidos de transporte de aniones orgánicos (OATP), que pueden transportar activamente una variedad de moléculas de fármacos grandes en el torrente sanguíneo sistémico, lo que impide su penetración en el cerebro, y sólo permite el ingreso al SNC de pequeñas moléculas lipofílicas de la circulación sistémica.

En el caso de los antihistamínicos, los transportadores de salida y, especialmente, de P-gp se han informado en el desempeño de un papel importante en su absorción intestinal y su capacidad para penetrar a través de la BHE en el cerebro.

La P-gp es codificada por el gen de multirresistencia resistencia 1 (MDR1) y se expresa en diversos tejidos humanos, por ejemplo, las células endoteliales en capilares cerebrales, epitelio del intestino delgado, capilares biliares de los hepatocitos, túbulos renales proximales, la mucosa nasal.

La funcionalidad de la P-gp PBMEC/C1-2 de células cultivadas en elementos filtrantes Transwell fue demostrada por estudios de transporte con la P-gp sustrato rodamina 123 y la P-gp bloqueador de verapamilo.

Estudios posteriores del transporte de fármacos con la primera generación de antihistamínicos (prometazina, difenhidramina y feniramina) y la segunda generación de antihistamínicos (astemizol, cetirizina, fexofenadina y loratadina) se llevaron a cabo en cada sustancia individual, así como en los estudios de grupo.

Los resultados se normalizaron con el diazepam, un estándar interno para la ruta de transporte transcelular. Más aún, se investigaron los efectos después de la adición de P-gp inhibidor de verapamilo.

Feniramina es un antihistamínico de primera generación con más rápida impregnación, seguida de difenhidramina, diazepam, prometazina, y la segunda generación de antihistamínicos cetirizina, fexofenadina, astemizol y loratadina refleja la acreditación en el ranking de la permeabilidad *in vivo* también.

El verapamilo incrementa las posibilidades de transporte de todos los antihistamínicos de segunda generación, lo que sugiere la participación de la P-gp durante su penetración.

La clasificación después de la adición de verapamilo cambió significativamente; sólo fexofenadina y cetirizina penetraron más lento que el diazepam, patrón interno, en la presencia de verapamilo.

### Puntos a evaluar para considerar a un fármaco como sedante

1. Incidencia de somnolencia subjetiva. Es la percepción individual de cada individuo con el consumo de los antihistamínicos donde juega particularmente las reacciones adversas que se podrían entender de acuerdo con su idiosincrasia a la respuesta, o realmente al efecto sedativo propio del antihistamínico.
2. Objetivación de las alteraciones cognitivas y las funciones psicomotoras.
3. PET (tomografía por emisión de positrones) para evaluación de ocupación de RH1, mediante un examen de neurotransmisión.<sup>21</sup>

Es una técnica de imágenes cerebrales altamente sensible y avanzada, que permite el examen no invasivo de la neurotransmisión química en el cerebro humano vivo y se puede utilizar para calcular la potencia de unión de diversas moléculas a los Br-RH1.

También ha hecho posible examinar los cambios de densidad en RH1 causadas por el envejecimiento y los trastornos neuropsiquiátricos. Se ha utilizado para la investigación en pacientes con accidente cerebrovascular, epilepsia, tumores malignos, demencias, esquizofrenia, así como en los estudios básicos de la neurotransmisión sináptica y del efecto del envejecimiento sobre el sistema histaminérgico de la neurona.<sup>22</sup>

El potencial de un antihistamínico para impedir la conducción y el rendimiento psicomotor es importante.

Las consideraciones de seguridad relacionadas con la conducción y el manejo de maquinaria, por ejemplo, dependerán en gran medida de las funciones de percepción del estado de alerta, cognitivo, psicomotor, con implicancias en la vida profesional y cotidiana.

Los datos de los estudios que utilizan objetivos cognitivos estandarizados y pruebas psicomotrices, tiempo de reacción de elección y fusión del parpadeo, imágenes fun-

cionales del cerebro (PET), los estudios neurofisiológicos (prueba de latencia múltiple del sueño) y las pruebas reales de conducción (tiempo de reacción del freno y posición lateral desviación estándar) han demostrado consistentemente que los FGAH perjudican dispersando la atención y las tareas de vigilancia, la capacidad de conducción, tanto después de dosis únicas como de dosis repetidas.<sup>23</sup>

Los datos tienden a mostrar que los SGAH más recientes, como desloratadina,<sup>24</sup> ebastina,<sup>25</sup> levocetirizina<sup>26</sup> y rupatadina,<sup>27</sup> presentan de manera consistente falta de efectos de reducción.

La cetirizina,<sup>28</sup> por ejemplo, ha demostrado en algunos exámenes para el manejo de vehículos un potencial deterioro de performance en la conducción, mientras que tales informes aún no han aparecido para su enantiómero activo y sucesor, la levocetirizina.

El Consejo Internacional de Alcohol, Drogas y Seguridad vial (ICADTS, <http://www.icadts.nl>) es una organización sin fines de lucro e independiente que tiene el objetivo de reducir la mortalidad y morbilidad debido al mal uso de alcohol y drogas por parte de los operadores de vehículos en todos los modos de transporte.<sup>29</sup>

El ICADTS ha establecido un sistema de clasificación que podría ser utilizado para indicar si es o no seguro conducir un automóvil cuando se utiliza una droga psicoactiva específica, y esta posición no se limita sólo a los antihistamínicos. Los fármacos se clasifican en grupos I, II y III.

Para hacer más fácil la interpretación de las categorías, ICADTS ha propuesto una comparación con la concentración de alcohol en la sangre (BAC), es decir, el deterioro cognitivo de medicamentos de la categoría III es similar a la del alcohol >0,8 g/l (>0,8%), mientras que los de la categoría II tienen una deficiencia equivalente con los niveles de alcohol en sangre de 0,5-0,8 g/l (0,5-0,8%). Y los de categoría I, con los de BAC <0,5 g/l (<0,5%).

Como era de esperar, la mayor parte de los FGAH se clasifican en la categoría III (más perjudiciales y potencialmente peligrosos) o categoría II (efectos moderados).<sup>29,30</sup>

En un interesante estudio<sup>31</sup> se ha descrito que la ingesta de difenhidramina produce una alteración en la capacidad de conducir vehículos superior a una ingesta de alcohol suficiente para dar valores del 0,1%. En este mismo trabajo se observó que la fexofenadina producía el mismo efecto sobre la capacidad de conducción que el placebo.

Los pilotos comerciales y militares de avión tienen prohibido el uso de antihistamínicos de 1ra generación antes o durante los vuelos. Se ha comunicado un aumento de las concentraciones de estas sustancias en cadáveres de pilotos después de accidentes aéreos.<sup>32</sup> Por otro lado, en otro estudio se ha encontrado que la fexofenadina y la loratadina parecen ser los antihistamínicos más seguros en las personas que desempeñan actividades que requieren un nivel elevado de seguridad.<sup>33</sup>

Curiosamente, las únicas moléculas del grupo SGAH que caen en la categoría II son cetirizina y mizolastina. Todos los demás SGAH, incluyendo levocetirizina, el enantiómero activo de la cetirizina, se encuentran en la que menos perjuicio causa, que es la categoría I (azelastina, desloratadina, ebastina, fexofenadina, levocetirizina, loratadina).

## Interacciones con otros medicamentos

### Consideraciones de seguridad

Generalmente son bajas, de acuerdo con la frecuencia de uso. El antihistamínico ideal:

- ☒ no debería afectar la función de isoenzima CYP P450,
- ☒ no debería desplazar las proteínas unidas a medicamentos,
- ☒ no debería afectar los mecanismos de transporte activo P-gp (P-glicoproteína), importantes en la absorción y la excreción del fármaco.

Curiosamente, los medicamentos concomitantes, por ejemplo, corticosteroides orales o inhalatorios utilizados para el tratamiento del asma, potencialmente podrían aumentar los niveles plasmáticos de algunos antihistamínicos orales mediante la inhibición del metabolismo hepático mediado por el citocromo P450 y de la P-gp en el intestino, el hígado o el cerebro.

*In vivo*, estudios<sup>34,35</sup> han informado que la prednisolona y el macrólido roxitromicina mejoran la biodisponibilidad oral de loratadina y postularon que ello podría obedecer a la inhibición del metabolismo de la loratadina mediado por el CYP450 o del flujo de salida de la molécula por la P-gp, que conducen a un aumento de los niveles plasmáticos del antihistamínico. Del mismo modo, en otro estudio *in vivo*,<sup>36</sup> el verapamilo, un tipo L-bloqueador de canal de calcio, ha demostrado prolongar la presencia de desloratadina en los tejidos del cerebro, que podría ser debido a la inhibición del cerebro de la P-gp.

En el tratamiento con verapamilo ha sido reportado el aumento significativo de la concentración plasmática de fexofenadina en los seres humanos, probablemente a través de la inhibición de la P-gp.<sup>37</sup>

## Sistema cardiovascular

### Consideraciones de seguridad

Los primeros informes de prolongación del QT y *torsades de pointes* tras la administración de terfenadina y astemizol (de los primeros SGAH) llamaron la atención de la FDA y las regulaciones europeas, por lo cual ahora casi todas las nuevas moléculas requieren control estricto antes de su aprobación.

La terfenadina y el astemizol han sido retirados del mercado; se cree que todos los antihistamínicos disponibles en la actualidad están libres de efectos cardiovasculares clínicamente significativos. Estos incidentes se han producido sobre todo cuando los niveles plasmáticos de la droga estaban incrementados de manera significativa, es decir, en los casos en que la dosis recomendada se había superado en gran medida y se sabía que los medicamentos concurrentes podían inhibir enzimas hepáticas del citocromo P450 (por ejemplo, imidazol, antifúngicos, antibióticos macrólidos), o en los casos de función hepática alterada, de metabolizadores lentos, de pacientes con síndrome de QT largo congénito conocido, y otros factores predisponentes que llevan a una mayor concentración plasmática máxima del antihistamínico.

Se sabe que la mayoría de los antihistamínicos modernos disponibles en la actualidad, con la excepción de cetirizina, fexofenadina y levocetirizina, son metabolizados ampliamente a través del sistema hepático del citocromo P450 CYP3A4.

Un riesgo potencialmente más alto puede existir también en pacientes que metabolizan ciertos antihistamínicos más lentamente que la población general. Por ejemplo, el 7% de la población general y el 20% de la población afroamericana tienen dificultades en la conversión de desloratadina a su metabolito activo y son, por lo tanto, más propensos a ser susceptibles a un aumento de los niveles sanguíneos, según la dosis, relacionado con un evento adverso.<sup>38</sup> La vida media de la desloratadina en estos pacientes ha sido estimada en 4.100 horas en comparación con las 27 horas comunicadas de la metabolización normal.<sup>39</sup>

Aunque no se han comunicado signos de cardiotoxicidad en metabolizadores lentos, se recomienda tener precaución con estos pacientes y también cuando se conocen medicamentos concomitantes con potenciales efectos cardiovasculares.

## Pediatría

### Consideraciones de seguridad

Los antihistamínicos no deben administrarse a prematuros o neonatos a término, ya que existe mayor riesgo de que aparezcan efectos en el SNC.

La cetirizina y la fexofenadina han sido aprobadas por la FDA para uso pediátrico, pero nunca vehiculados con algunos zumos como el de pomelo porque producen cierto grado de reducción de la biodisponibilidad por interacción en la inhibición del OATP1A2, un transportador de captación para medicamentos, pues serían sustratos inhibidores de este.

Por regla general, en niños con edades comprendidas entre los 6 y 12 años, la dosis habitual recomendada es la mitad de la del adulto, y en niños de 12 años o más, la dosis es igual que la del adulto.

Las Guías ARIA han reconocido que muchos medicamentos antialérgicos que se prescriben al niño pequeño no son adecuadamente utilizados en la población pediátrica. Los cambios del desarrollo en la infancia y la niñez hacen que la absorción de la medicación, distribución, metabolismo y excreción sean muy diferentes a los del organismo adulto. Particularmente importante es el peligro de efectos adversos que implican deterioro del crecimiento y desarrollo cognitivo.

El uso de algunos (principalmente los FGAH) se basa en extrapolaciones de datos obtenidos de farmacología clínica en adultos y adolescentes más que en datos obtenidos directamente de estudios en niños, especialmente preescolares y lactantes.

La totalidad de las guías de tratamiento actuales en el ámbito de la rinitis alérgica y alergias de piel no recomiendan el uso de FGAH. Estos no se debe administrar a los niños debido a sus propiedades sedantes, que pueden empeorar los problemas de aprendizaje asociados a la rinitis alérgica.<sup>40</sup>

Además, aunque los FGAH son ampliamente prescriptos para los niños y son de fácil obtención como medicamentos de venta libre, nunca han sido adecuadamente estudiados en el grupo de edad pediátrica.<sup>41</sup>

Particularmente, la preocupación es el hecho de que muchos FGAH se encuentran en numerosas combinaciones para la tos y formulaciones para resfriados.

Debido a los problemas de seguridad bien documentados con los FGAH, combinados con la falta de eficacia clínica establecida, diversas autoridades reguladoras internacionales han advertido el mal uso de medicamentos para la tos y resfriados.<sup>42</sup>

Esta acción regulatoria es apoyada por la falta de pruebas suficientes para el uso de FGAH en estos productos. Además de ser utilizado con frecuencia para tratar la tos y el resfriado común en niños, los FGAH se usan en ocasiones como auxiliares para dormir.

Algunos estudios han demostrado también su falta de eficacia para este uso.

El estudio TIREC,<sup>43</sup> realizado en 44 niños con edades entre 6 a 15 meses, tuvo que ser interrumpido prematuramente debido a que la difenhidramina no fue más eficaz que el placebo: sólo 1 de los 22 niños que recibían difenhidramina tuvo mejoría frente a 3 de 22 que recibieron placebo. Los investigadores llegaron a la conclusión de que la difenhidramina no era más eficaz que el placebo para reducir el despertar nocturno o mejorar el contenido de los padres en general con el sueño de los bebés.

En contraste, la mayoría de los SGAH han sido ampliamente estudiados en niños mayores de 6 meses y niños de corta edad, y se ha informado que tienen un buen perfil de seguridad y tolerabilidad. Los estudios más lar-

gos con antihistamínicos en la población pediátrica son el tratamiento precoz del niño atópico del Comité Asesor<sup>44,45</sup> y de Prevención Temprana de Asma en los Niños Atópicos (EPAAC)<sup>46</sup> con cetirizina y levocetirizina, respectivamente. Ambos estudios, aleatorizados, doble ciego y controlado con placebo, tuvieron un período de tratamiento continuo de 18 meses. Tanto cetirizina y levocetirizina no cambiaron los patrones de crecimiento y desarrollo, no influyeron en la estatura, la masa corporal, la motricidad gruesa y fina, el habla y el lenguaje, ni tampoco hubo cambios hematológicos en pruebas bioquímicas, ni eventos neurológicos y del comportamiento. La proporción de eventos adversos por el tratamiento, según lo descrito por los investigadores fue similar que entre los grupos placebo. Un estudio a largo plazo con otro SGAH, fundado en el manejo profiláctico de los niños en situación de riesgo para las infecciones recurrentes de las vías respiratorias altas, llamado estudio PREVENTIA,<sup>47</sup> arrojó que el tratamiento con loratadina durante 12 meses no condujo a cambios en ninguno de los parámetros de seguridad, en el desarrollo psicomotor, y no se asoció con eventos cardiovasculares.

## Embarazo y lactancia<sup>48-51</sup>

### Consideraciones de seguridad

Durante la gestación se producen cambios fisiológicos que hacen de la rinitis una condición común, referida como obstrucción nasal agravada por el embarazo.

Los anti-RH1 pueden atravesar la placenta.

Por razones éticas, los estudios prospectivos aleatorizados en mujeres embarazadas son difíciles de realizar y la mayoría de los datos disponibles proviene de animales de laboratorio y en estudios *in vitro*.

Los fármacos que bloquean los canales de potasio IKr del corazón tienen el potencial de causar hipoxia y efectos teratogénicos en el feto.

El ejemplo más cercano fue con el astemizol como bloqueador IKr, disminución del ritmo cardíaco embrionario, generación de arritmias y defectos digitales en el feto.

En respuesta a la tragedia de la talidomida, la FDA implementó requisitos de etiquetado en el año 1979 con el objetivo de proporcionar información basada en la evidencia sobre el uso de medicamentos durante el embarazo.

Para ello clasifica de 1 a 5 categorías en función de la ausencia o presencia de datos sobre la seguridad de uso durante el embarazo, el tipo de población de estudio, y resultados de los mismos.

Los más utilizados pertenecen a la categoría B (ningún daño en feto de animales, no hay estudios disponibles en humanos), en la que se ubican cetirizina, clemastina, clorfeniramina, difenhidramina, levocetirizina y loratadina.

Le sigue en utilidad, según su ecuación riesgo/beneficio, los que pertenecen a la categoría C (daño demostrado en feto animal, sin estudios disponibles en humanos), en la que se ubican bepotastina, desloratadina, epinastina, fexofenadina, hidroxizina, olopatadina.

Como es de suponer, no cualquier droga califica para riesgo categoría A, y los antihistamínicos siguen igual regla. En la lactancia, es poco lo que se excreta de los SGAH en leche materna, por lo cual los efectos adversos en los lactantes son poco probables.

## Conclusión

En los últimos años la investigación farmacológica ha generado compuestos con mayor potencia, mayor du-

ración de acción, inicio de acción más rápido y mejor perfil de seguridad. Está en nosotros la elección de uso en cada paciente candidato a recibir este grupo de medicamentos, analizando situaciones especiales que generen una prescripción eficaz y con bases fundadas en seguridad.

Esta revisión bibliográfica en la temática ha construido el camino para una mejor comprensión, siguiendo los pasos históricos de los antihistamínicos con hechos destacados, con errores y aciertos.

No tengo palabras para agradecer a los responsables de la editorial que se interesaron en el tema desarrollado y por tantas horas de empeño y diversión que me ha generado su construcción, así como el placer de compartirlo con ustedes.

## Bibliografía

1. Brozek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:466-476.
2. Angier E, Willington J, Scadding G, et al. British Society for Allergy & Clinical Immunology (BSACI) Standards of Care Committee. Management of allergic and non-allergic rhinitis: a primary care summary of the BSACI guideline. *Prim Care Respir J* 2010;19:217-222.
3. Holgate ST, Canonica GW, Simons FER, Tagliatela M, Tharp M, Timmerman H, et al. Consensus group on new-generation antihistamines (CONGA): present status and recommendations. *Clin Exp Allergy* 2003;33:1305-1324.
4. Price D, Bond C, Bouchard J, et al. International Primary Care Respiratory Group (IPCRG) Guidelines: management of allergic rhinitis. *Prim Care Respir J* 2006;15:58-70.
5. Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, et al. EAACI/GA(2) LEN/EDF/WAO guideline: management of urticaria. *Allergy* 2009;64:1427-1443.
6. Ecker GF, Noe CR. In silico prediction models for blood-brain barrier permeation. In: Dermietzel R, Spray DC, Nedergaard M, (eds.) *Blood- brain barriers: from ontogeny to artificial interfaces*, Volume 1. Weinheim, Germany: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co.KGaA; 2006 pp. 403-428.
7. Neuhaus W, Mandikova J, Pawlowitsch R, et al. Blood-brain barrier *in vitro* models as tools in drug discovery: Assessment of the transport ranking of antihistaminic drugs. *Pharmazie* 2012;67:432-439.
8. Abbott NJ, Rönnbäck L, Hansson E. Astrocyte-endothelial interactions at the blood-brain barrier. *Nat Rev Neurosci* 2006;7:41-53.
9. Neuhaus W, Stessl M, Strizsik E, et al. Blood-brain barrier cell line *PBMEC/CI-2* possesses functionally active P-glycoprotein. *Neurosci Lett* 2010;469:224-228.
10. Bannani B, Noe CR. Drug transporters in health and disease. In: Ecker G, Chiba P (Eds.) *Transporters as Drug Carriers: Structure, Function, Substrates*:2009; 44 (Methods and Principles in Medicinal Chemistry), Wiley- VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, Germany, pp. 383-413.
11. Kay GG, Harris AG. Loratadine: a non-sedating antihistamine. Review of its effects on cognition, psychomotor performance, mood and sedation. *Clin Exp Allergy* 1999; 29: 147±150.
12. Baroody FM, Naclerio RM. Antiallergic effects of H1-receptor antagonists. *Allergy* 2000;55:17-27
13. Church MK, Maurer M, Simons FE, et al. Risk of first-generation H1-antihistamines: a GA(2)LEN position paper. *Allergy* 2010;65:459-466.
14. Tashiro M, Mochizuki H, Iwabuchi K, et al. Roles of histamine in regulation of arousal and cognition: functional neuroimaging of histamine H1 receptors in human brain. *Life Sci* 2002;72:409-414.
15. Zhang D, Shibuya K, Tashiro M, et al. Potential central sedative effect of antihistamine eye-drops: histamine H1 occupancy measured by positron emission tomography. *J Pharmacol Sci* 2011;115(Suppl 1):221P.
16. Salminen L. Review: systemic absorption of topically applied ocular drugs in humans. *J Ocul Pharmacol* 1990;6:243-249.
17. Meltzer EO. Antihistamine- and decongestant-induced performance decrements. *J Occup Med* 1990;32:327-334.
18. Simons FER. H1-receptor antagonists. Comparative tolerability and safety. *Drug Saf* 1994;10:350-380.
19. Handley DA, Magnetti A, Higgins AJ. Therapeutic advantages of third generation antihistamines. *Expert Opin Investig Drugs* 1998;7:1045-1054.
20. Gonzales MA, Estes KS. Pharmacokinetic overview of oral second-generation H1 antihistamines. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1998;36: 292-300.
21. Yanai K, Zhang D, Tashiro M, et al. Positron emission tomography evaluation of sedative properties of antihistamines. *Expert Opin Drug Saf* 2011;10:613-622.
22. Yanai K, Tashiro M. The physiological and pathophysiological roles of neuronal histamine: an insight from human positron emission tomography studies. *Pharmacol Ther* 2007;113:1-15.
23. Jauregui I, Mullol J, Bartra J, et al. H1 antihistamines: psychomotor performance and driving. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2006; 16(Suppl 1):37-44.
24. Vuurman EF, Rikken GH, Muntjewerff ND, et al. Effects of desloratadine, diphenhydramine, and placebo on driving performance and psychomotor performance measurements. *Eur J Clin Pharmacol* 2004;60:307-313.
25. Brookhuis KA, De Vries G, De Waard D. Acute and subchronic effects of the H1-histamine receptor antagonist ebastine in 10, 20 and 30 mg dose, and triprolidine 10 mg on car driving performance. *Br J Clin Pharmacol* 1993;36:67-70.
26. Verster JC, de Weert AM, Bijtjes SI, et al. Driving ability after acute and subchronic administration of levocetirizine and diphenhydramine: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Psychopharmacology (Berl)* 2003;169:84-90.

27. Vuurman E, Theunissen E, van Oers A, et al. Lack of effects between rupatadine 10 mg and placebo on actual driving performance of healthy volunteers. *Hum Psychopharmacol* 2007;22:289-297.
28. Ramaekers JG, Uiterwijk MM, O'Hanlon JF. Effects of loratadine and cetirizine on actual driving and psychometric test performance, and EEG during driving. *Eur J Clin Pharmacol* 1992;42:363-369.
29. Verster JC, Mets MAJ. Psychoactive medication and traffic safety. *Int J Environ Res Public Health* 2009;6:1041-1054.
30. Verster JC, Volkerts ER. Antihistamines and driving ability: evidence from on-the-road driving studies during normal traffic. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004;92:294-304.
31. Weiler JM, Bloomfield JR, Woodworth GG, Grant AR, Layton TA, Brown TL, et al. Effects of fexofenadine, diphenhydramine and alcohol in driving performance: a randomized, placebo-controlled trial in the Iowa driving simulator. *Ann Intern Med* 2000;132:354-363.
32. Soper JW, Chatuverdi AK, Canfield DV. Prevalence of chlorpheniramine in aviation accident pilot fatalities 1991-1996. *Aviat Space Environ Med* 2000;71:1206-1209.
33. Mann RD, Pearce GL, Dunn N, Shakir S. Sedation with non-sedating antihistamines: four prescription-event monitoring studies in general practice. *BMJ* 2000;320:1184-1186.
34. Li C, Kim M, Choi JS. Effects of prednisolone on the pharmacokinetics of loratadine after oral and intravenous administration of loratadine in rats. *Arch Pharm Res* 2010;33:1395-1400.
35. Li C, Kim CS, Yang JY, et al. Effects of roxithromycin on the pharmacokinetics of loratadine after oral and intravenous administration of loratadine in rats. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 2008;33:231-236.
36. Katta A, Dhananjeyan M, Bykowski C, et al. Verapamil, but not probenecid, co-administration can convert desloratadine to a sedating antihistamine in mice. *Drug Metab Lett* 2007;1:7-11.
37. Yasui-Furukori N, Uno T, Sugawara K, et al. Different effects of three transporting inhibitors, verapamil, cimetidine, and probenecid, on fexofenadine pharmacokinetics. *Clin Pharmacol Ther* 2005;77:17-23.
38. Kraft W, Blum RA, Frick GS, et al. Pharmacokinetics of multiple oral doses of desloratadine and fexofenadine in a population of healthy adults identified phenotypically as desloratadine slow metabolizers. *Clin Pharmacol Ther* 2005;77:P45.
39. Weber-Schoendorfer C, Schaefer C. The safety of cetirizine during pregnancy. A prospective observational cohort study. *Reprod Toxicol* 2008;26:19-23.
40. Scadding G. Optimal management of nasal congestion caused by allergic rhinitis in children: safety and efficacy of medical treatments. *Paediatr Drugs* 2008;10:151-162.
41. Del Cuvello A, Sastre J, Montoro J, et al. Use of antihistamines in pediatrics. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2007;17(Suppl 2):28-40.
42. Isbister GK, Prior F, Kilham HA. Restricting cough and cold medicines in children. *J Paediatr Child Health* 2012;48:91-98.
43. Merenstein D, Diener-West M, Halbower AC, et al. The trial of infant response to diphenhydramine: the TIRED study - a randomized, controlled, patient-oriented trial. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2006;160:707-712.
44. Simons FE. Prospective, long-term safety evaluation of the H1-receptor antagonist cetirizine in very young children with atopic dermatitis. ETAC Study Group. *Early Treatment of the Atopic Child. J Allergy Clin Immunol* 1999;104(2 Pt 1):433-440.
45. Stevenson J, Cornah D, Evrard P, et al. Long-term evaluation of the impact of the H1-receptor antagonist cetirizine on the behavioral, cognitive, and psychomotor development of very young children with atopic dermatitis. *Pediatr Res* 2002;52:251-257.
46. Simons FE. Early Prevention of Asthma in Atopic Children (EPAAC) Study Group. Safety of levocetirizine treatment in young atopic children: an 18-month study. *Pediatr Allergy Immunol* 2007;18:535-542.
47. Grimfeld A, Holgate ST, Canonica GW, et al. Prophylactic management of children at risk for recurrent upper respiratory infections: the Preventia I Study. *Clin Exp Allergy* 2004;34:1665-72.
48. Weber-Schoendorfer C, Schaefer C. The safety of cetirizine during pregnancy. A prospective observational cohort study. *Reprod Toxicol* 2008;26:19-23.
49. Kallén B. Use of antihistamine drugs in early pregnancy and delivery outcome. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2002;11:146-52.
50. Boothby LA, Doering PL. FDA labelling system for drugs in pregnancy. *Ann Pharmacother* 2001;35:1485-89.
51. So M, Bozzo P, Inoue M, et al. Safety of antihistamines during pregnancy and lactation. *Can Fam Physician* 2010;56:427-29.

# Prevalencia de sensibilización alérgica a pólenes anemófilos en una población pediátrica de Granadero Baigorria, Argentina

Prevalence of allergic sensitization to anemophile pollens in a pediatric population from Granadero Baigorria, Argentina

Patricia Pendino<sup>1</sup>, Claudio Agüero<sup>1</sup>, Paola Cavagnero<sup>1</sup>, Karina López<sup>1</sup>, Iván Kriunis<sup>1</sup>, Jorge Molinas<sup>2</sup>

ARCHIVOS DE ALERGI A E INMUNOLOGÍA CLÍNICA 2013;44(3):85-89

## RESUMEN

**Introducción.** Los pólenes anemófilos son una causa reconocida de rinoconjuntivitis alérgica y asma bronquial a nivel mundial. Sin embargo, existe poca información acerca de su rol en pediatría.

**Objetivo.** Determinar la prevalencia de reactividad cutánea a pólenes de árboles, gramíneas y malezas en pacientes pediátricos con rinitis alérgica de la localidad de Granadero Baigorria, Argentina.

**Material y método.** Estudio observacional de corte transversal que evaluó a 280 pacientes de ambos sexos de 1 a 10 años de edad con diagnóstico de rinitis alérgica persistente según ARIA. Los mismos fueron agrupados en 4 grupos etarios de setenta pacientes cada uno. Se realizó *prick test* utilizando extractos comerciales de pólenes comunes en nuestra área (Laboratorio Diater, Buenos Aires, Argentina). Las pruebas cutáneas se realizaron además en 80 niños sanos no atópicos elegidos al azar de la misma población de estudio como grupo control.

**Resultados.** De los 280 pacientes evaluados, 29 (10,3%) tenían pruebas cutáneas positivas a al menos un extracto de polen. Las gramíneas representaron el 47,3% del total, los árboles el 44,4%, y las malezas un 8,3%. *Ligustrum lucidum* fue positivo en 10 oportunidades (27,7%), seguidos de *Cynodon dactylon* en 7 (19,4%), *Poa annua*, en 3 (8,3%), *Sorghum vulgare* en 3 (8,3%), *Platanus acerifolia* en 3 (8,3%), *Fraxinus excelsior* en 3 (8,3%), *Morus alba* en 3 (8,3%), *Ambrosia elatior* en 3 (8,3%) y *Zea mays* en 1 (2,7%). Ningún paciente menor a 2 años resultó positivo.

**Conclusión.** Nuestro estudio muestra que de 280 pacientes con rinitis alérgica, el 10,3% presentó *prick test* positivo a pólenes. Los árboles y las gramíneas fueron responsables de 91,7% de la sensibilización total. *Ligustrum lucidum* fue el polen más sensibilizante seguido de *Cynodon dactylon*. La positividad de los test con pólenes aumenta con la edad del paciente.

En base a estos resultados y estudios anteriores, se podría sugerir que aquellos pacientes con rinitis alérgica cuyos síntomas comienzan o empeoran en la primavera o el verano deberían ser testeados con extractos polínicos.

**Palabras claves:** polen, pediatría, *prick test*, rinitis.

## ABSTRACT

**Background.** Pollens are considered as major source of allergic rhinoconjunctivitis and asthma around the world. However, in pediatric population limited evidence about its role is available.

**Aim.** To determine the prevalence of skin reactivity to pollens (trees, grasses and weeds) in pediatric patients with diagnosis of allergic rhinitis from Granadero Baigorria, Argentina.

**Material and method.** A cross-sectional study that evaluated 280 patients of both sexes from 1 to 10 years of age with diagnosis of persistent allergic rhinitis according to ARIA guidelines. Prick tests were performed to all patients using commercial extracts of common pollens in our area (Diater Laboratories, Buenos Aires, Argentina). Seventy patients were included for each group. Skin tests were also carried out on 20 healthy children per group randomly chosen from the same study population as control group.

**Results.** From 280 patients tested, 29 (10.3%) had positive skin tests to at least one extract of pollen. Grasses account for 47.3% (17 positive), Trees account for 44.4% from total positive prick test (16 positive). Weeds were responsible for 8.3% (3 positive). *Ligustrum lucidum* was 10 times positive (27.7%) followed by *Cynodon dactylon* in 7 (19.4%), *Poa annua* in 3 (8.3%), *Sorghum vulgare* in 3 (8.3%), *Platanus acerifolia* in 3 (8.3%), *Fraxinus excelsior* in 3 (8.3%), *Morus alba* in 3 (8.3%), *Ambrosia elatior* in 3 (8.3%), and *Zea mays* in 1 (2.7%). No patient less than two years was positive.

**Conclusion.** Our study shows that from 280 rhinitis allergic patients, 10.3% were sensitive to pollens. Trees and grasses were responsible for 91.7% of total sensitization. Grasses were the most allergenic pollens. *Ligustrum lucidum* was the single most allergenic pollen followed by *Cynodon dactylon*. Sensitivity rate to pollens increases with age.

Based on these results and previous studies, we could suggest that patients with allergic rhinitis whose symptoms begin or worse in spring or summer should be tested with pollens.

**Key words:** pollen, pediatric, prick test, rhinitis.

## Introducción

La alergia a pólenes en adultos es una importante causa de rinoconjuntivitis, asma y eccema en todo el mundo.<sup>1</sup> Sin embargo, los estudios sobre la participación de antígenos de pólenes en enfermedades alérgicas es insuficiente en la edad pediátrica.<sup>2</sup> Para el especialista, la inclusión de extractos polínicos en una batería de *prick test* es dificultosa, pues se debe conocer su impacto ambiental además del grado de sensibilización en los distintos grupos etarios.<sup>3</sup>

En nuestra región es frecuente la exclusión de los pólenes en *test* cutáneos en los niños menores a 6 o 7 años. Es acep-

1. División Alergia, Hospital Escuela Eva Perón, Granadero Baigorria, Argentina.

2. Departamento Investigación. Universidad Centro Educativo Latinoamericano, Rosario, Argentina.

Correspondencia: 3 de Febrero 2429, (2000) Rosario, Argentina | Tel. 0341-4241425 | pendinopatricia@hotmail.com

**Tabla 1.** Extractos alérgicos utilizados.

Árboles	Gramíneas	Malezas
<i>Platanus acerifolia</i> (plátano)	<i>Cynodon dactylon</i> (pata de perdiz)	<i>Ambrosia elatior</i> (ambrosia)
<i>Quercus robur</i> (roble)	<i>Poa annua</i> (pasto de invierno)	<i>Artemisa vulgaris</i> (artemisa)
<i>Populus alba</i> (álamo)	<i>Triticum aestivum</i> (trigo)	<i>Taraxacum officinalis</i> (diente de león)
<i>Ligustrum lucidum</i> (ligustro)	<i>Dactylis glomerata</i> (pasto ovillo)	<i>Plantago lanceolata</i> (llantén)
<i>Fraxinus excelsior</i> (fresno)	<i>Phleum pratense</i> (hierba timotea)	<i>Chenopodium album</i> (quinoa blanca)
<i>Acer negundo</i> (arce)	<i>Lolium perenne</i> (raigrás)	<i>Xanthium spinosum</i> (abrojo)
<i>Celtis tala</i> (tala)	<i>Bromus catharticus</i> (cebadilla criolla)	<i>Urtica dioica</i> (ortiga)
<i>Juniperus communis</i> (enebro común)	<i>Sorghum halepensis</i> (sorgo de alepo)	<i>Amaranthus amrosoides</i> (yuyo colorado)
<i>Morus alba</i> (mora blanca)	<i>Secale cereale</i> (centeno)	
<i>Cupressus sempervirens</i> (ciprés)	<i>Sorghum vulgare</i> (sorgo)	
<i>Pinus resinosa</i> (pino)	<i>Zea mays</i> (maíz)	
<i>Salix babilónica</i> (saúce)*	<i>Avena sativa</i> (avena)	
<i>Acacia farnesiana</i> (aromo)*		
<i>Eucalyptus globulus</i> (eucalipto)*		
<i>Olea europea</i> (olivo)*		

\* Estos últimos cuatro árboles poseen polinización mixta.

tada la polinosis pediátrica como infrecuente, en virtud de la pobre exposición precoz por su característica de alérgenos estacionales.

## Objetivo

Determinar la prevalencia de reactividad cutánea a pólenes anemófilos de árboles, gramíneas y malezas en un grupo de pacientes pediátricos con rinitis alérgica de Granadero Baigorria, Argentina.

## Materiales y método

### Diseño

Se utilizó un modelo de estudio observacional de corte transversal para valorar sensibilidad a pólenes de población pediátrica que concurre a un hospital público de una localidad del gran Rosario denominada Granadero Baigorria, Argentina.

### Muestra

Se reclutaron 280 pacientes, 49,6% niñas, con edades comprendidas entre 1 y 9 años ( $\bar{X} \pm DE$ :  $4,43 \pm 2,35$ ), que consultaron por rinitis alérgica persistente, de acuerdo con los criterios de ARIA<sup>4</sup> (grupo rinitis), al Servicio de Alergia e Inmunología del Hospital Escuela Eva

**Tabla 2.** Edad media en función de la sensibilidad a pólenes.

Sensibilidad a	Nº de pacientes	Edad (años)		P
		Media	DE	
Algún polen	30	6,98	1,99	0,0001
Ningún polen	250	5,25	2,32	
Árboles	18	6,94	2,20	0,004
Ningún árbol	262	5,32	2,32	
Gramíneas	10	6,80	1,87	0,06
Ninguna gramínea	270	5,38	2,35	
Malezas	3	8,00	1,00	0,05
Ninguna maleza	277	5,40	2,34	

Perón (ubicado en el cordón industrial del Gran Rosario, Argentina) durante el período comprendido entre febrero de 2005 hasta noviembre de 2010. Los pacientes fueron incluidos al azar en forma consecutiva. Al final del estudio se procedió a la realización de las pruebas cutáneas a 80 niños sanos elegidos al azar de la misma población como forma de control de los resultados.

Los criterios de inclusión para el grupo rinitis fueron: *prick test* positivo a los ácaros del polvo doméstico  $\pm$ previo al estudio  $\pm$  y nula exposición al tabaco.

### Herramientas de valoración

A fin de valorar la sensibilidad cutánea frente a aeroalérgenos se realizó la técnica de PT según Pepys, la cual consistió en colocar gotas de extractos alérgicos y soluciones control (histamina y solución salina) sobre la piel a una distancia de 2 cm. Con una lanceta fina y descartable se atravesó la gota insertándola en la epidermis. Al cabo de 20 minutos se realizó lectura, considerando positivas aquellas pápulas con pápulas mayores a 3 mm de diámetro. Los *prick test* se realizaron en ambos grupos utilizando extractos comerciales de pólenes comunes en nuestra área (Laboratorio Diater, Buenos Aires), con lancetas Diater Prick.

En la **Tabla 1** se describen los 35 extractos alérgicos usados. En primer lugar figura el nombre científico de la especie, seguido por el nombre vulgar.

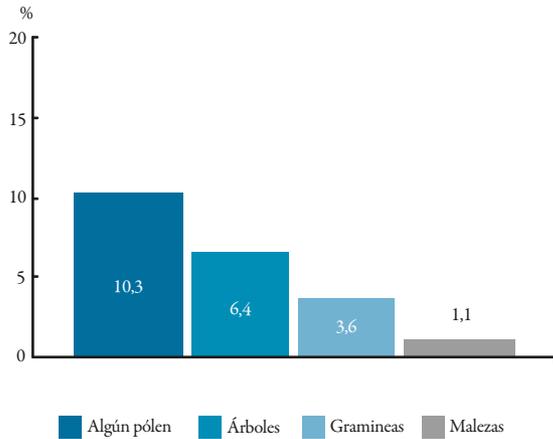
Se dividió a los pacientes en cuatro grupos según edad: mayor o igual a 1 año y menor de 4 años (grupo 1), mayor o igual a 4 años y menor de 6 años (grupo 2), mayor o igual a 6 años y menor de 8 años (grupo 3) y mayor o igual a 8 años y menor de 10 años (grupo 4).

### Análisis estadístico

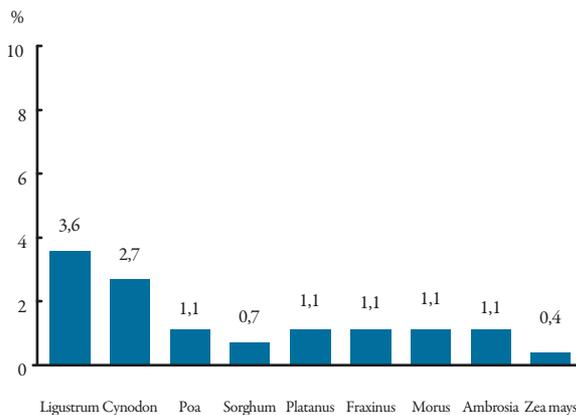
El análisis estadístico de la información se efectuó con el programa EPI-INFO. Para el análisis de la significación de las asociaciones entre variables cualitativas se calculó Chi cuadrado y el valor p con corrección de Yates.

## Resultados

La sensibilidad a los grupos de pólenes testeados se puede observar en la **Figura 1**. En la **Figura 2** se discrimina el por-



**Figura 1.** Sensibilidad (en %) a grupos de pólenes testeados sobre el total de pacientes (n=280).



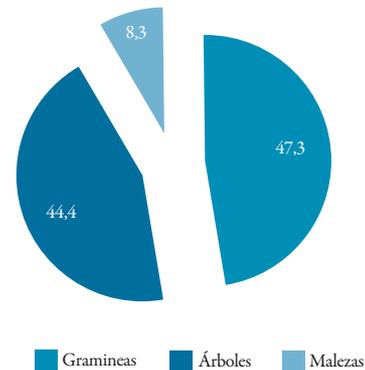
**Figura 3.** Prevalencia de sensibilidad a pólenes en relación al total de pacientes (n=280).

centaje representado por cada grupo (gramíneas, árboles y malezas) con respecto a las 36 punciones que tuvieron positividad en los 30 pacientes que mostraron sensibilidad.

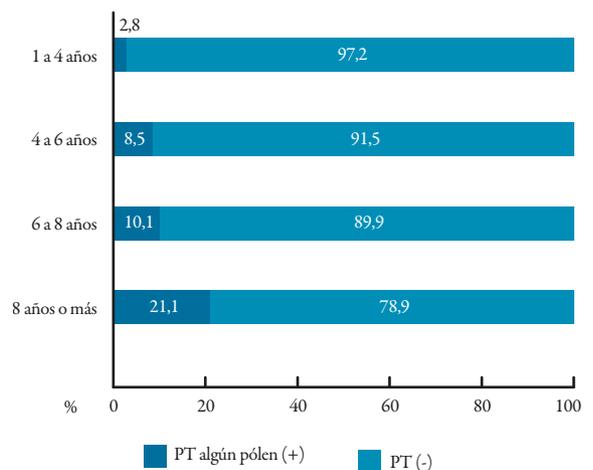
Solo 9 pólenes fueron responsables del total de las sensibilizaciones durante el estudio: *Ligustrum lucidum*, *Cynodon dactylon*, *Poa annua*, *Sorghum vulgare*, *Platanus acerifolia*, *Fraxinus excelsior*, *Morus alba*, *Ambrosia elatior* y *Zea mays*. En la **Figura 3** puede observarse la frecuencia de sensibilidad para los mismos. No se registró sensibilización a ninguno de los 26 pólenes restantes.

Del total de pacientes con prueba positiva a pólenes, 23 lo fueron a solo un extracto (79,5%), 5 positivos con dos extractos (17,4%) y un paciente exhibió positividad con tres extractos (3,5%).

En cuanto al rol de la edad en la sensibilización, se observó un significativo aumento escalonado de la frecuencia de sensibilización al ascender de grupo etario ( $\chi^2=15$ ;



**Figura 2.** Porcentaje de punciones positivas que representan cada uno de los grupos de pólenes (n=36).



**Figura 4.** Asociación entre grupo etario y sensibilización a algún aeroalérgeno.

$p<0,005$ ) (**Figura 4**). Ningún paciente menor a 2 años presentó *prick test* positivo.

El promedio de edad de los pacientes con *prick test* positivo a pólenes fue mayor que en aquellos que no presentaron positividad (**Tabla 2**).

No se hallaron diferencias significativas entre el sexo de los pacientes y la posibilidad de tener prueba positiva para algún polen o los diferentes grupos testificados.

Todos los pacientes del grupo control mostraron *prick test* negativo

Ningún paciente experimentó anafilaxia u otro síntoma adverso durante o después del procedimiento.

## Discusión

Una percepción tradicional en nuestro medio es que la alergia polínica en pediatría es rara debido al carácter esta-



**Foto 1.** *Cynodon dactylon* / pata de perdiz / bermuda grass. La gramínea más sensibilizante.

cional y discontinuo propio de la exposición a pólenes. En este contexto, el niño genéticamente predispuesto necesitaría varias temporadas para su sensibilización. Esto motivó a muchos especialistas a comenzar la testificación con pólenes luego de los siete años de edad.

Existen pocos estudios sobre sensibilización polínica en menores de siete años. En uno de ellos, realizado en Virginia (EE.UU.), Oggershoch et al.<sup>5</sup> testificaron con aeroalérgenos, durante 10 años, a 687 pacientes asmáticos de 6 meses a 10 años de edad. Se detectó un 29% de *prick test* positivos a extractos polínicos en pacientes de 1 a 2 años y un 49% de positividad a pólenes en niños entre 3 a 4 años de edad. Las especies más sensibilizantes fueron *Ambrosia elatior*, *Acer negundo* y *Koeleria macrantha* (gramilla de junio). Por otro lado, no detectaron ningún *test* positivo a pólenes en menores de 1 año de vida. Nuestro trabajo, llevado a cabo durante 5 años, muestra un porcentaje de sensibilización del 10% en todas las edades, siendo esta frecuencia de casi un 3% en el grupo de 1 a 4 años, existiendo negatividad en los menores de 2 años.



**Foto 2.** *Ligustrum lucidum* / ligustro / siempre verde / *Common privet*. El árbol más sensibilizante.

En un trabajo multicéntrico realizado en 15 países, Baena Cagnani et al.<sup>6</sup> estudiaron la sensibilidad a pólenes en niños con rinitis estacional entre 6 a 15 años de edad (IgE sérica específica y *prick test*). Globalmente, observaron un 73% de positividad a gramíneas y 26% tanto para malezas como para árboles. *Ambrosia*, *Artemisa*, *Chenopodium album* y *Urtica* fueron las malezas más sensibilizantes, mientras que abedul, aliso, olmo, plátano y roble fueron los árboles con mayor positividad. Las gramíneas fueron los pólenes más sensibilizantes en todos los países excepto Finlandia. España y USA fueron los países con mayor igualdad de positividad entre los tres grupos de pólenes. En Argentina, Polonia y Sudáfrica fue donde mayor diferencia se observó entre las gramíneas y los otros dos grupos. Cabe agregar que los pólenes de gramíneas fueron agrupados en un solo extracto (pool de gramíneas).

En otras regiones del mundo se han llevado a cabo estudios similares. Por ejemplo, Emin et al.<sup>7</sup> en Turquía testificaron a 161 pacientes sibilantes y 100 controles sanos de tres años o menos de edad. Encontraron un 51,2% de positividad a pólenes, un 73,3% a ácaros, 22,9% a hongos y 10% a leche de vaca. En China, Li et al.<sup>8</sup> observaron un 8% de positividad a pólenes en pacientes con asma y rinitis de entre 5 y 14 años. En un estudio realizado en un consultorio privado de la ciudad de Rosario, Molinas et al.<sup>9</sup> testificaron 566 pacientes consecutivos con asma, rinitis y/o eccema atópico con edades entre 2 y 76 años, de los cuales 88 resultaron menores de 7 años. En este subgrupo de infantes se halló una positividad a cualquier extracto de 90,9% y los pólenes en general mostraron una positividad del 12,5%, resultado global muy similar a lo hallado por nuestro trabajo.

Un aspecto positivo a señalar es el elevado número de extractos polínicos usados en nuestro estudio (treinta y cinco extractos), siendo escasa la literatura a nivel mundial que muestre resultados con esta cantidad. Sin embargo,

ello nos obligó a practicar *prick test* parciales en días separados, especialmente en los pacientes de menor edad, lo cual pudo afectar los resultados.

Una de nuestras metas fue la de incluir solo verdaderos atópicos y, por el contrario, excluir a las rinosinusitis no alérgicas (virales, bacterianas). Por ello fueron enrolados para el grupo rinitis solo aquellos pacientes que tuvieran, previo al estudio, al menos un *prick test* positivo con cualquier ácaro del polvo doméstico. Sin embargo, sabemos que dichas medidas podrían generar una muestra acotada en su definición que no representan estrictamente al universo de niños alérgicos. La ausencia de tabaquismo pasivo fue el otro criterio de inclusión por la capacidad de generar síntomas rinosinuales por irritación.

Sobre la base de nuestros resultados y estudios anteriores, se podría sugerir que la rinitis polínica en pediatría no es infrecuente y que aquellos pacientes cuyos síntomas comienzan o empeoran en la primavera o el verano deberían ser testeados con extractos polínicos.

## Bibliografía

1. Scaparrotta A, Verini M, Consilvio NP, Cingolani A, Rapino D, Attanasi M, Cerasa M, Di Pillo S, Chiarelli F. Sensitization to timothy grass pollen allergenic molecules in children. *Multidiscip Respir Med* 2013 Mar 1;8(1):17.
2. Oh JW, Kang IJ, Kim SW, Kook MH, Kim BS, Cheong JT, et al. The association between the concentration of pollen and outbreak of pollinosis in childhood. *Pediatr Allergy Respir Dis* 2009;19:4-11.
3. Beggs PJ. Impacts of climate change on aeroallergens: past and future. *Clin Exp Allergy* 2004;34:1507-1513.
4. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 Revision. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:466-476.
5. Ogershok PR, Warner DJ, Hogan MB, Wilson NW. Prevalence of pollen sensitization in younger children who have asthma. *Allergy Asthma Proc* 2007;28(6):654-658.
6. Baena-Cagnani C, Finn A, Potter P, Meltzer E, Wahn U, et al. Pollen aeroallergen sensitization in children with seasonal allergic rhinitis. *Allergy Clin Immunol Int* 2006;18:184-191.
7. Emin O, Nermin G, Ulker O, Gökçay G. Skin sensitization to common allergens in Turkish wheezy children less than 3 years of age. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2004; 22(2-3):97-101.
8. Li J, et al. A multicenter study assessing the prevalence of sensitizations in patients with asthma and/or rhinitis in China. *Allergy* 2009;64(7):1083-1092.
9. Molinas J, Ripolone M, Zaugg Nadur R, Agüero R. Sensibilidad cutánea a aeroalérgenos en pacientes con asma bronquial, rinitis alérgica o eccema atópico que concurren a un consultorio privado de la ciudad de Rosario. *Arch Alerg Inmunol Clin* 2011;42(2):74-75.

## Conclusión

Nuestro estudio muestra que de 280 pacientes con rinitis alérgica, 29 (10,3%) presentaron *prick test* positivo con algún extracto polínico.

En conjunto, las gramíneas fueron los pólenes más sensibilizantes, mientras que *Ligustrum lucidum* fue la especie individual más alérgica seguida por *Cynodon dactylon*.

Las gramíneas y los árboles fueron responsables de 91,7% de la sensibilización total. Se observó un bajo porcentaje de positividad a malezas.

Un elevado número de pacientes resultó ser monosensible. No se observó *prick test* positivo a ningún polen en menores de 2 años.

No se observaron *test* positivos en el grupo control.

La sensibilización polínica aumentó con la edad en concordancia con la bibliografía internacional.

El *prick test* fue una herramienta diagnóstica segura en esta población pediátrica, reforzando la recomendación actual respecto a su aplicación en cualquier grupo etario.

# Estudio del polimorfismo del gen de TNF- $\alpha$ , de dicha citocina, y de MCP-I en pacientes con queratopatía climática esferoidea

## Studies of TNF- $\alpha$ gene polymorphism, TNF- $\alpha$ and MCP-I cytokines in patients with spheroidal climatic keratopathy

Horacio M. Serra<sup>1</sup>, María F. Suárez<sup>1</sup>, María C. García Oro<sup>2</sup>, Evangelina Espósito<sup>3</sup>, Thamara A. Cafaro<sup>1</sup>, Rodolfo Monti<sup>3</sup>, Julio A. Zavalía-Urrets<sup>3</sup>

Premio AAAeIC al Mejor Trabajo de Investigación Clínica en Alergia – XXXVI Congreso Anual AAAeIC

ARCHIVOS DE ALERGI A E INMUNOLOGÍA CLÍNICA 2013;44(3):90-96

### RESUMEN

**Objetivo.** Investigar polimorfismo de nucleótidos únicos (SNP) en la posición -308 (G/A) del gen *TNF- $\alpha$*  y la participación de las citocinas TNF- $\alpha$  y MCP-I en pacientes con queratopatía climática esferoidea (QCE) y en controles sanos.

**Materiales y métodos.** Participaron 15 pacientes con QCE y 15 individuos sanos del departamento El Cuy, Provincia de Río Negro. Todos ellos, luego de firmar el consentimiento informado, recibieron un examen oftalmológico completo y se recolectaron muestras de sangre y lágrima para realizar diferentes estudios. EL ADN genómico fue obtenido de sangre de todos los individuos mediante el método de *salting out* y posteriormente amplificado y estudiado mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) con el sistema de amplificación refractaria a la mutación (ARMS). También se investigaron concentraciones de algunas citocinas proinflamatorias en lágrimas y en sobrenadante de cultivo de células epiteliales corneales humanas (CECH) tratadas o no con radiación ultravioleta B (RUV-B).

**Resultados.** Los resultados de SNP en la posición -308 (G/A) del gen *TNF- $\alpha$*  (frecuencia alélica y genotípica) indicaron ausencia de diferencias significativas entre pacientes y controles sanos. Fenotípicamente ambos grupos de individuos serían bajos o intermedios productores *in vitro* de la citocina TNF- $\alpha$ . Sin embargo en las lágrimas de pacientes con QCE se detectaron concentraciones significativamente superiores de TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  y MCP-I (citocinas proinflamatorias) que en lágrimas de individuos controles sanos ( $p < 0,0001$ ). En la periferia y limbo de la córnea las células dendríticas (CD) incrementaron significativamente con el progreso de la enfermedad ( $p < 0,05$ ). La contribución del epitelio corneal en el proceso inflamatorio fue investigada utilizando CECH expuestas o no a 10 mJ/cm<sup>2</sup> de RUV-B. A pesar de la presencia de gelatinas, IL-6 e IL-8 en sobrenadantes de cultivos obtenidos a las 48 horas (datos no mostrados) no observamos niveles detectables de TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  ni MCP-I.

**Conclusión.** Este trabajo aporta nuevos datos para aumentar los conocimientos sobre los mecanismos inmunológicos involucrados en la etiopatogenia y progresión de la QCE. Demostramos que las citocinas proinflamatorias MCP-I y TNF- $\alpha$  están significativamente elevadas en lágrimas de individuos con QCE, como se observó previamente con IL-1 $\beta$ . MCP-I sería la responsable del aumento de CD en córnea periférica y limbo de estos pacientes a medida de que la enfermedad avanza. El hallazgo de que estas citocinas no pudieron ser detectadas en cultivos de CECH estresadas con RUV-B implica que otras células son las responsables de su producción o que además de RUV-B otros factores son necesarios para iniciar esta cascada de eventos que se observan en esta hipersensibilidad corneal humana.

**Palabras claves:** hipersensibilidad, queratopatía, TNF- $\alpha$ , MCP-I, RUV-B.

### ABSTRACT

**Purpose.** To investigate Single Nucleotide Polymorphism (SNP) at -308 position (G/A) of *TNF- $\alpha$*  gene and involving of TNF- $\alpha$  and MCP-I cytokines in Climatic Droplet Keratopathy (CDK) patients and healthy controls.

**Materials and methods.** Fifteen patients with CDK and fifteen healthy controls from departamento El Cuy, province of Río Negro were involved in this study. After informed consent was obtained from all participants, they had a complete eye examination and then tear and blood samples were collected to perform different assays. DNA was obtained from blood of all individuals using the method of "salting out" and then amplified and studied performing the polymerase chain reaction (PCR) with Amplification-refractory Mutation System (ARMS). Furthermore, some cytokines concentrations were measured in tears and supernatants from human corneal epithelial cells (HCEs) exposed or not to UVR-B radiation.

**Results.** Analysis from SNP at position -308 (G/A) of *TNF- $\alpha$*  gene (allelic and genotypic frequency) showed no significant differences between patients and healthy controls. Phenotypically both groups of individuals would be low or intermediate *in vitro* producers of TNF- $\alpha$  cytokine. However, in tears from CDK's patients we detected significantly higher concentrations of TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  and MCP-I (pro-inflammatory cytokines) than in healthy control subjects tears ( $p < 0,0001$ ). At the corneal peripheral / limbus area, dendritic cells (DCs) increased significantly with the progression of the disease ( $p < 0,05$ ). The corneal epithelium contribution to the inflammatory process was investigated using HCEs exposed or not to 10 mJ/cm<sup>2</sup> of UV radiation-B (UVR-B). Despite the presence of gelatinases, IL-6 and IL-8 in culture supernatants obtained after 48 hours (data not shown), detectable levels of TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  and MCP-I were not detected.

**Conclusion.** This study provides new insights to increase our knowledge about the immunological mechanisms involved in the etiopathogenesis and progression of CDK. We showed that pro-inflammatory cytokines MCP-I y TNF- $\alpha$  were significantly increased in tears from CDK's patients, as previously described with IL-1 $\beta$ . MCP-I would be responsible for the increasing of DCs on the corneal peripheral / limbus area of these subjects as the disease progresses. The fact that these cytokines could not be detected in cultures of HCEs stressed with UVR-B implies that other cells are responsible for their production or, in addition to UVR-B, other factors are necessary to initiate the cascade of events observed in this human corneal hypersensitivity.

**Key words:** hypersensitivity, keratopathy, TNF- $\alpha$ , MCP-I, UVR-B.

1. CIBICI, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba.
2. Laboratorio, Hospital Infantil Municipal Córdoba.
3. Centro de la Visión, Clínica Universitaria Reina Fabiola, Universidad Católica de Córdoba, Rep. Argentina

Correspondencia: [alergofas@gmail.com](mailto:alergofas@gmail.com)

### Introducción

En el año 1898 Baquis describió por primera vez una rara enfermedad de la córnea humana caracterizada por una marcada opacidad.<sup>1</sup> Muchos años después se confirmaría que este velamiento progresivo ocurre en la capa

de Bowman y en el estroma superficial.<sup>2-5</sup> Desde entonces, muchas descripciones de esta enfermedad se han hecho en distintas partes del mundo, que tienen en común polvo y partículas en suspensión, clima seco y ventoso, e inapropiada protección ocular a RUV-B.<sup>6-33</sup>

Esta enfermedad ha recibido diferentes denominaciones de acuerdo con la extensión y aspecto clínico del compromiso corneal, la naturaleza de los depósitos, el área geográfica de descripción, las actividades del paciente, por epónimo y por presunta etiología.<sup>34-47</sup> Uno de los nombres usados para describir esta enfermedad es queratopatía climática esferoidea (QCE) la cual es una entidad clínica bien definida que no debe confundirse con *secondary spheroidal degeneration*, *gelatinous drop-like dystrophy*, edema corneal, *band-shaped corneal degeneration*, *Salzmann's nodular degeneration*, *climatic stromal proteoglycan keratopathy*, *Vogt limbal degeneration* y distrofias corneales superficiales, tales como las de *Reis-Buckler* y *granular*, y la *peripheral hypertrophic corneal degeneration*.<sup>48</sup>

En adición a los hallazgos en la córnea, recientemente hemos notado que en pacientes con QCE son comunes las anomalías en el iris.<sup>49</sup>

En los últimos siete años solamente nuestro grupo e investigadores japoneses de la Universidad de Tsukuba liderados por el Dr. N. Fujii han aportado nuevos resultados sobre QCE. Aunque los depósitos globulares en la porción más anterior de la córnea con QCE fueron descritos ya hace muchos años usando microscopía óptica y electrónica,<sup>50,51</sup> nosotros hemos estudiado anomalías en QCE usando microscopía confocal láser de barrido *in vivo* (MCF). Con esta técnica ha sido posible obtener imágenes de diferentes capas de la córnea, clasificarlas, estimar su densidad celular y estudiar diferentes parámetros de los nervios.<sup>52-56</sup> Aunque muchas degeneraciones corneales y distrofias han sido estudiadas con MCF, fuimos los primeros en describir anomalías corneales encontradas en pacientes con QCE usando esta técnica.<sup>57</sup> Imágenes de MCF mostraron que cambios iniciales en las capas superficiales no parecen afectar los plexos nerviosos, pero formaciones de depósitos posteriores conducen a cambios en los nervios sub-basales y estromales, los cuales son responsables de la hiposensibilidad corneal encontrada en estos pacientes.<sup>49</sup> Las consecuencias patológicas en los nervios por acumulación de material extracelular pueden ser similares a la patogenia de la enfermedad Meretoja, en donde la acumulación anormal de gelsolina conduce a la destrucción de los nervios corneales.<sup>58</sup>

Como se mencionó anteriormente, muy poca investigación se ha llevado a cabo en el siglo pasado para tratar de elucidar los mecanismos moleculares involucrados en la patogenia de esta enfermedad. A pesar del hecho de que algunos constituyentes en los depósitos fueron identificados,<sup>59</sup> su composición precisa es aún desconocida.

Nosotros investigamos especímenes corneales con QCE parcialmente enriquecidos en depósitos anormales de proteínas, usando espectrometría de masas, e identificamos proteínas con función de unión celular, adhesión focal y regulación del citoesqueleto, lo que sugiere que varias de ellas podrían jugar un rol en la formación de depósitos.<sup>60</sup> Hace algunos años, Fujii et al., usando un anticuerpo contra péptidos que contenía D-beta-Asp,<sup>61</sup> demostraron la acumulación de proteínas que contienen D-beta-Asp en varias partes del ojo,<sup>62</sup> y en tres especímenes con QCE.<sup>63</sup> En un estudio previo ellos mostraron que los materiales amorfos encontrados en los mismos tres pacientes con QCE eran proteínas agregadas que contienen productos finales de glicosilación avanzada (AGE).<sup>64</sup> Dado que todos estos cambios estructurales en las proteínas llevan a la acumulación de estas así como a su disfunción, los autores propusieron que en la patogenia de la QCE subyacen la formación y acumulación de AGE y proteínas con D-beta-Asp.

Recientemente nuestro grupo de investigación demostró un rol protagónico de ciertas citocinas proinflamatorias y gelatinasas en el desarrollo de la QCE. Los altos niveles de IL-1 $\beta$  e IL-8 en lágrimas de pacientes facilitan la producción de MMP-8 y gelatinasas, y los efectos de ellas se exacerban, ya que los pacientes tienen bajos niveles de sus inhibidores naturales (TIMP-1). La MMP-9, además de degradar componentes de la matriz extracelular, cataliza la activación postranscripcional de IL-1 $\beta$ , potenciando el proceso inflamatorio.<sup>65</sup>

Debido a que existe una importante participación de TNF- $\alpha$  en ciertos procesos de hipersensibilidad decidimos estudiar en este trabajo de investigación a esta citocina a nivel genético y proteico en pacientes que padecen de QCE. Además investigamos si MCP-1 participa en esta enfermedad.

## Materiales y métodos

### Individuos

Este estudio de investigación fue aprobado por el Consejo de Revisión Institucional de la Universidad Católica de Córdoba y por el Comité Institucional de Ética en Investigación de Salud del Ministerio de Salud de la Provincia de Córdoba, Argentina. El estudio se realizó de acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki. Se examinaron individuos con QCE (n=15) y controles sanos (n=15) del departamento El Cuy, en la provincia de Río Negro, Argentina, todos de sexo masculino y de un rango etario de 49-70 años.

### Exámenes oftalmológicos

A todos los participantes del estudio se les explicó el trabajo de investigación, y aquellos que decidieron partici-

par en él procedieron a firmar el consentimiento informado. Luego se les realizó un minucioso estudio de la córnea como se ha descrito anteriormente.<sup>49</sup> A algunos pacientes con diferentes grados de QCE se les realizó MCF como se describe en la referencia.<sup>57</sup>

### Muestra biológica

De todos los individuos se obtuvo lágrima (20  $\mu$ l), utilizando un microcapilar descartable con la mínima irritación conjuntival posible y sin estimulación química o física; además se obtuvo 5 ml de sangre entera. Todas estas muestras fueron inmediatamente congeladas a  $\pm 80^{\circ}\text{C}$  hasta el momento de su utilización para realizar diferentes estudios.

### Ensayos

#### Extracción de ADN

Se obtuvo a partir de la sangre entera mediante el método descrito por Miller et al., denominado *salting out*.<sup>66</sup>

#### Genotipificación de *TNF- $\alpha$*

Se realizó la genotipificación de *TNF- $\alpha$*  [-308 (G/A)]. Se utilizó el método de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) con el sistema de amplificación refractaria a la mutación (ARMS).<sup>67</sup>

#### Cultivo de células epiteliales corneales

Células epiteliales corneales humanas inmortalizadas con SV-40 (CECH) se cultivaron en medio D-MEM/F12 suplementado con 15% de suero fetal bovino, 5 mg/ml de insulina, 10 ng/ml de EGF humano, 1 mg/ml de glutamina, 40 g/ml de gentamicina (Invitrogen Corp., Carlsbad, CA) y 0,1 mg/ml de la toxina del cólera (Sigma, St. Louis, MO). Las células se sub cultivaron dos veces a la semana. CECH confluentes se lavaron una vez con PBS y la monocapa cubierta de PBS fue expuesto a RUV-B en recipientes de cultivo abiertos con energía de 10 mJ/cm<sup>2</sup>. Después de la estimulación con RUV-B, las células se incubaron durante 48 horas, se recogió el sobre nadante y se centrifugó 10 min a 400 g para eliminar las células flotantes. La monocapa celular se lavó con PBS frío y se lisaron en hielo para la medición de concentración total de proteínas. Todos los datos se normalizaron a la concentración de proteína del lisado celular.

#### Cuantificación de citocinas en lágrimas y en sobrenadante de cultivos de células epiteliales de córnea

Las citocinas IL-1 $\beta$ , *TNF- $\alpha$*  y MCP-1 fueron cuantificadas mediante un equipo comercial basado en ELISA (Bio-rad, USA) siguiendo las instrucciones del fabricante.

### Análisis estadístico

Para el análisis estadístico de la expresión de *TNF- $\alpha$*  en el estudio del equilibrio de Hardy-Weinberg, se compararon las frecuencias observadas y esperadas por el test de  $\chi^2$ . El test de Fisher fue utilizado para estudiar asociaciones entre las frecuencias alélicas de los pacientes y los controles. El test de  $\chi^2$  también fue utilizado para calcular la razón de ventaja (*OR: odds ratio*) y los valores *p* para comparar las frecuencias genotípicas y haplotípicas.

Los concentraciones de citocinas y las densidades de CD fueron evaluadas utilizando el test estadístico de Student y ANOVA, respectivamente, considerando una  $p < 0,05$  como estadísticamente significativa.

## Resultados

### Demografía

La edad media y rangos de los individuos de este estudio fueron, para pacientes y controles del departamento El Cuy, de 61,5 (53-70) años y 59,8 (49-68) años, respectivamente.

### Estudios oftalmológicos

De los quince pacientes con QCE, siete presentaron grado 1, cinco grado 2, y tres individuos grado 3.

### Presencia de CD en zonas periféricas de la córnea

La MCF mostró que el número de CD en el área periférica/limbar de la córnea aumenta significativamente a medida que la enfermedad progresa. La densidad de CD en QCE grado 1 fue de  $121 \pm 11$  células/mm<sup>2</sup>; mientras que en los estadios moderado y avanzado (grados 2 y 3) las CD aumentaron a  $178 \pm 14$  células/mm<sup>2</sup> y  $264 \pm 13$  células/mm<sup>2</sup>, respectivamente ( $p < 0,05$ ).

### Genotipificación de *TNF- $\alpha$*

Los resultados de SNP en la posición -308 (G/A) del gen *TNF- $\alpha$*  (frecuencias alélicas y genotípica) indicaron ausencia de diferencias significativas entre individuos con QCE y los controles sanos. Fenotípicamente ambos grupos de individuos serían bajos o intermedios productores *in vitro* de la citocina *TNF- $\alpha$*  (Tabla 1).

### Cuantificación de citocinas en lágrimas y sobrenadantes de cultivo de CECH

Se estudió y cuantificó si *TNF- $\alpha$*  y MCP-1 estaban presentes en el fluido lagrimal de pacientes y controles. Se cuantificó también IL-1 $\beta$ , a modo de control positivo, porque esta citocina pro-inflamatoria ya había mostrado niveles muy superiores en lágrimas de individuos con QCE en nuestro trabajo anterior utilizando otros pacientes<sup>65</sup>.

**Tabla 2.** Niveles de citocinas (pg/ml/ng) en lágrimas de individuos con QCE y en controles sanos cuantificadas mediante la técnica de ELISA.

Citocinas	QCE n = 15 media $\pm$ EEM	Controles sanos n = 15 media $\pm$ EEM	p
IL-1	113,01 $\pm$ 13,83	15,07 $\pm$ 1,14	<0,0001
TNF- $\alpha$	130,98 $\pm$ 9,17	13,2 $\pm$ 0,9	<0,0001
MCP-1	4900 $\pm$ 241	842 $\pm$ 29	<0,0001

Como se puede observar en la **Tabla 2**, las concentraciones de TNF- $\alpha$  y MCP-1 fueron 10 y 6 veces mayores en las lágrimas de los pacientes con respecto a los controles sanos ( $p < 0,0001$ ).

Con el objetivo de investigar el rol del epitelio corneal en el proceso inflamatorio expusimos CECH al estrés provocado por RUV-B (una de las múltiples condiciones ambientales desfavorables que padecen los individuos con QCE). Cuando estudiamos los sobrenadantes de cultivos 48 horas después de la exposición o no a 10 mJ/cm<sup>2</sup> de RUV-B, no detectamos niveles de TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  ni MCP-1.

## Discusión

Nuestro grupo ha descrito que la QCE tiene una alta incidencia en el departamento El Cuy en la provincia de Río Negro, que afecta a individuos cuya ocupación principal es el cuidado de ganado ovino a campo abierto durante gran parte del día y durante todo el año, y que han tenido una deficiencia nutricional importante de ácido ascórbico (AA) durante toda la vida. Esta región patagónica se caracteriza por un clima seco, ventoso, y suelo arenoso escasamente cubierto por arbustos pequeños (Tesis Doctoral del profesor Dr. Julio A. Urrets-Zavalía).

Recientemente hemos demostrado que en pacientes con QCE se produce una reacción de hipersensibilidad en la córnea en donde inicialmente participan componentes proinflamatorios muy importantes de la inmunidad.<sup>65</sup>

Debido a que estas personas están expuestas a un bombardeo sobre la córnea de partículas transportadas por el viento y tienen disminuidos los mecanismos protectores contra las RUV (no utilizan lentes de sol, ni sombrero, y tienen una disminución significativa de AA en la córnea), se produciría la degradación de proteínas extravasadas desde los vasos limbares y la acumulación progresiva en las capas superficiales (manuscrito en preparación).

En este trabajo continuamos con la investigación de otros componentes proinflamatorios de la inmunidad (TNF- $\alpha$  y MCP-1) en pacientes con QCE.

Existen muchísimas evidencias que le otorgan importancia a la asociación entre ciertas variantes alélicas de genes del complejo HLA y la susceptibilidad a múltiples enfermedades. Nosotros hemos estado estudiando posibles aso-

**Tabla 1.** Frecuencias alélicas y genotípicas de polimorfismo del gen TNF- $\alpha$  en la posición -308 (G/A) en individuos con QCE y en controles sanos.

Polimorfismo del TNF- $\alpha$ (-308)	QCE n = 15	Controles sanos n = 15	Estadística
Frecuencia alélica			
G <sup>b</sup>	27	25	p = 0,7065 OR = 1,800 IC95%: 0,3891-8,326
A <sup>a</sup>	3	5	
Frecuencia genotípica			
G/G <sup>b</sup>	12	10	Chi <sup>2</sup> = 0,1705 p = 0,6797 (NS)
G/A <sup>i</sup>	3	5	
A/A <sup>a</sup>	0	0	
Perfil fenotípico Respondedor bajo, intermedio, alto			
<sup>b</sup> Bajo (G/G)	12	10	Chi <sup>2</sup> = 0,1705 p = 0,6797 (NS)
<sup>i</sup> Intermedio (G/A)	3	5	
<sup>a</sup> Alto (A/A)	0	0	

ciaciones entre ciertos genes HLA y QCE. En el cromosoma 6 humano, además de las regiones HLA-I y  $\pm$ II se encuentran genes que codifican citocinas tales como TNF- $\alpha$  y LT (HLA-III).

Las citocinas, que pueden ser proinflamatorias (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-8, etc.) o antiinflamatorias (TGF- $\beta$ , IL-10, etc.), son proteínas producidas por diferentes tipos celulares que ejercen distintos tipos de acciones sobre células que expresan receptores específicos de membrana para dichas moléculas. Se han observado polimorfismos de una o dos bases nucleotídicas en genes de varias de estas moléculas, los cuales están asociados a una mayor o menor producción de dichas proteínas *in vitro*.<sup>68,69</sup> La cantidad de investigaciones que han demostrado asociación entre estos polimorfismos y diferentes enfermedades humanas es enorme y algunas de ellas pueden ser leídas en las siguientes revisiones.<sup>70-76</sup>

Con respecto al gen TNF- $\alpha$ , se ha identificado una transición G por A en la posición (-308) dentro de la región promotora, y los individuos portadores del alelo A son altos secretores de esta citocina.<sup>77,78</sup>

A pesar de que este polimorfismo ha sido asociado con ciertas enfermedades,<sup>79,81</sup> nuestra investigación a nivel genético no demostró diferencias significativas en el polimorfismo simple de nucleótido (-308), ni en las frecuencias alélicas o genotípicas entre pacientes con QCE y controles sanos.

Si bien tanto pacientes como controles corresponden a un fenotipo caracterizado por una producción baja o intermedia de TNF- $\alpha$ , los individuos con QCE tuvieron concentraciones de esta citocina en lágrima 10 veces superiores a las encontradas en individuos sanos. Las lágrimas de estos pacientes también mostraron un incremento similar en los niveles de IL-1 $\beta$  con respecto a controles normales, dato que nos permite corroborar los resultados obtenidos

con otra cohorte de pacientes en un trabajo previo.<sup>65</sup> Los niveles aumentados de IL-1 $\beta$  son los responsables del significativo aumento de MMP-9 en los pacientes con QCE. La existencia de importantes concentraciones de TNF- $\alpha$  (Tabla 2) potenciarían la actividad de IL-1 $\beta$  up regulando la transcripción, traducción y actividad enzimática de MMP-9. Estos resultados concuerdan con las observaciones publicadas por Nee et al.<sup>82</sup> utilizando células mesangiales glomerulares.

El aumento de IL-8, quimioattractante de neutrófilos (PMN), contribuye a la liberación por dichas células de elevados niveles de MMP-8 encontrados también en lágrima de pacientes. Es de interés resaltar que las diferencias significativas encontradas en este trabajo en las concentraciones de TNF- $\alpha$  en las lágrimas de pacientes con QCE *vs.* controles sanos podrían explicarse por la liberación de esta citocina por las células PMN.

Nuestros estudios de MCF demostraron que el número de CD presentes en la zona periférica/limbar en QCE es mayor que en córneas normales (datos no mostrados) y además aumenta de manera significativa a medida que la enfermedad progresa. Debido a que precursores de CD expresan el receptor para MCP-1 y nosotros encontramos un significativo aumento de esta quimiocina en lágrimas de pacientes (6 veces más que en individuos sanos), se

podría inferir que esta quimiocina contribuye al reclutamiento y posterior diferenciación del elevado número de CD observados en esta región de la cornea. La acción de estas excelentes células fagocíticas explicaría la acumulación de los depósitos proteicos en la zona central y su ausencia en la zona periférica.

Debido a que hasta ahora no disponemos de un modelo experimental que reproduzca esta patología en el ser humano, decidimos investigar como responden células epiteliales de córnea humana en cultivo cuando son tratadas con dosis similares de RUV-B a las que están expuestos los individuos enfermos. En los sobrenadantes de CECH expuestas a 10 mJ/cm<sup>2</sup> de RUV-B se detectó IL-8 (datos no mostrados), pero no observamos niveles detectables de TNF- $\alpha$  ni de MCP-1. Estos resultados no son contradictorios con lo anteriormente presentado sino que más bien indicarían que otras células corneales son las responsables de la producción de dichas moléculas, y que además de RUV-B otros factores están involucrados en la iniciación de esta cascada de eventos que se observan en esta hipersensibilidad corneal humana.

Este trabajo de investigación permitió profundizar el conocimiento sobre los complejos mecanismos que operan en la QCE y demostrar la participación de nuevas citocinas inflamatorias en el desarrollo de esta hipersensibilidad.

## Referencias

1. Baquis E. Die colloide Degeneration der Cornea. Ein Beitrag zur Kenntniss der Entstehung des Colloids aus epithelialen Elementen. Albrecht von Graefe Arch Klin Exp Ophthalmol 1898;46:553-620.
2. Freedman A. Climatic droplet keratopathy. I. Clinical aspects. Arch Ophthalmol 1973;89:193-197.
3. Forsius H. Climatic changes in the eyes of Eskimos, Lapps and Cheremisses. Acta Ophthalmol (Copenh) 1972;50:532-538.
4. Rodger FC, Cuthill JA, Fydelor PJ, Lenham AP. Ultra-violet radiation as a possible cause of corneal degenerative changes under certain physiographic conditions. Acta Ophthalmol (Copenh) 1974;52:777-785.
5. Gray RH, Johnson GJ, Freedman A. Climatic droplet keratopathy. Surv Ophthalmol 1992;36:241-253.
6. Lugli L. Degeneratio corneae sphaerularis elaioides. Albrecht von Graefe Arch Klin Exp Ophthalmol 1935;134:211-226.
7. Zanettin G. I cieche delle isole Dahlac. Arch Ital Sci Med Colon Parass 1937;18:387-398.
8. Bartolucci F. Arch ital. Sci. med. colon 1933; 14: 430.
9. Falcone C. A tropical dystrophy. East Afr Med J 1954; 31:471-475.
10. Bietti GB, Guerra P, Ferraris de Gaspare PF. La dystrophie corneenne nodulaire en ceinture des pays tropicaux a solaride. Bull Soc Ophthalmol Fr 1955; 68:101-128.
11. Rodger FC. Clinical findings, course, and progress of Bietti corneal degeneration in the Dahlak Islands. Br J Ophthalmol 1973; 57:657-664.
12. Nataf R, Besnainou R, Ulveling N. Dystrophie cornéenne nodulaire en ceinture type Bietti. Ann Oculist 1957;190:316-321.
13. Gandolfi A. Osservazioni di distrofia corneale nodulare a bandelletta dei paesi tropicali a suolo arido in Cirenaica (Libia). Boll Oculist 1962;41:129-134.
14. Etzine S, Kaufmann JCE. Band-shaped nodular dystrophy of the cornea. Am J Ophthalmol 1964;57:760-763.
15. Freedman A. Labrador keratopathy. Arch Ophthalmol 1965; 74:198-202.
16. Young JD, Finlay RD. Primary spheroidal degeneration of the cornea in Labrador and northern Newfoundland. Am J Ophthalmol 1975;79:129-134.
17. Forsius H, Eriksson AW, Luukka H. Ophthalmological characteristics of Eskimos in Augpilagtok. Arch Anthropol 1970;7:9-17.
18. Fraunfelder FT, Hanna C, Parker JM. Spheroid degeneration of the cornea and conjunctiva. I. Clinical course and characteristics. Am J Ophthalmol. 1972; 74:821-828.
19. Klintworth GK. Chronic actinic keratopathy-a condition associated with conjunctival elastosis (pingueculae) and typified by characteristic extracellular concretions. Am J Pathol 1972;67:327-348.
20. McGuinness R, Hollows FC, Tibbs J, Campbell D. Labrador keratopathy in Australia. Med J Aust 1972;2:1249-1250.
21. Taylor HR. Aetiology of climatic droplet keratopathy and pterygium. Br J Ophthalmol 1980;64:154-163.
22. Forsius H, Eriksson A. The cornea at northern latitudes-corneal power, arcus senilis and corneal scars in Eskimos, Lapps and Finns. Can J Ophthalmol 1973;8:280-285.
23. Wyatt HT. Corneal disease in the Canadian North. Can J Ophthalmol 1973;8:298-305.
24. English FP. Eskimo keratopathy. Papua New Guinea Med J 1973; 18:95-96.
25. Anderson J, Fuglsang H. Droplet degeneration of the cornea in North Cameroon. Prevalence and clinical appearances. Br J Ophthalmol 1976;60:256-262.

26. Pilley SF. The incidence and aetiology of blindness in Seychelles-1974. *J Trop Med Hyg* 1976;79:72-82.
27. Forsius H. Pterygium, climatic keratopathy and pinguecula of the eyes in Arctic and subarctic populations. In: Shepard RJ, Itoh S (eds.). *Circumpolar Health*. Toronto: University of Toronto Press; 1976, pp. 364-373.
28. Singh D, Singh M. Climatic keratopathy. *Trans Ophthalmol Soc U K* 1978;98:10-13.
29. Norn MS. Spheroid degeneration of cornea and conjunctiva. Prevalence among Eskimos in Greenland and Caucasians in Copenhagen. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1978;56:551-562.
30. Resnikoff S. Epidemiology of Bietti's keratopathy. Study of risk factors in Central Africa (Chad). *J Fr Ophtalmol* 1988;11:733-740.
31. Forsius H, Losno W. The eye in high altitude: comparison between arctic populations and 392 adults in the Titicaca region of Peru. *Circumpolar Health* 1985;84:103-104.
32. Forsius H, Maertens K, Fellman J. Changes of the eye caused by the climate in Rwanda, Africa. *Ophthalmic Epidemiol* 1995;2:107-113.
33. Urrets-Zavalía JA, Knoll EG, Maccio JP, et al. Climatic droplet keratopathy in the Argentine Patagonia. *Am J Ophthalmol* 2006; 141:744-746.
34. Freedman J. Band shaped nodular dystrophy of the cornea in Bantu speaking Negroes. *South African Archives of Ophthalmology* 1973;1:149-155.
35. Tremblay M, Dube I. Keratitis of Labrador. Clinical, histochemical and ultrastructural study of 3 cases. *Arch Ophtalmol Rev Gen Ophtalmol* 1974;34:781-792.
36. Alajmo A. An Uncommon form of Corneal Degeneration. *Rass Ital Ottal* 1953;22:26-35.
37. Duke-Elder S, Leigh AG. Hyaline degeneration. In: Duke-Elder S (ed): *Diseases of the outer eye*. London, Kimpton, 1965; pp 888-890.
38. Garner A, Fraunfelder FT, Barras TC, Hinzpeter EN. Spheroidal degeneration of cornea and conjunctiva. *Br J Ophthalmol* 1976; 60:473-478.
39. Sachs alber A. Über die hyaline degeneration der cornea. *Beitr Augenhilhd* 1901;5:865-900.
40. Parsons JH: *The Pathology of the Eye*, Vol 1. London, Hodder and Stoughton, 1904; pp 240.
41. Kozłowski B: Szczegolna postac zwyrodnienia szklistego rogowski. *Acta Ophthalmol (Polonica)* 1953;23:249-253.
42. Garner A. Keratinoid corneal degeneration. *Br J Ophthalmol* 1970;54:769-780.
43. Christensen GR. Proteinaceous corneal degeneration. A histochemical study. *Arch Ophthalmol* 1973;89:30-32.
44. Brownstein S, Rodrigues MM, Fine BS, Albert EN. The elastotic nature of hyaline corneal deposits. A histochemical, fluorescent, and electron microscopic examination. *Am J Ophthalmol* 1973; 75:799-809.
45. Rodrigues MM, Laibson PR, Weinreb S. Corneal elastosis. Appearance of band-like keratopathy and spheroidal degeneration. *Arch Ophthalmol* 1975;93:111-114.
46. Forsius H. Climatic changes in the eyes of Eskimos, Lapps and Cheremisses. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1972;50:532-538.
47. Prasad Rao RS. Fisherman's keratopathy. *J All India Ophthalmol Soc* 1961;9:56-59.
48. Järventausta PJ, Holopainen JM, Zalentein WN, Paakkanen R, Wennerström A, Seppänen M, Lokki ML, Tervo TM. Peripheral hypertrophic subepithelial corneal degeneration: characterization, treatment and association with human leucocyte antigen genes. *Acta Ophthalmol* 2013 Feb 7.
49. Urrets-Zavalía JA, Maccio JP, Knoll EG, Cafaro TA, Urrets-Zavalía EA, Serra HM. Surface alterations, corneal hypoesthesia and iris atrophy in patients with climatic droplet keratopathy. *Cornea* 2007;26:800-804.
50. Garner A, Morgan G, Tripathi RC. Climate droplet keratopathy. II. Pathologic findings. *Arch Ophthalmol* 1973; 89:198-204.
51. Johnson GJ, Overall M. Histology of spheroidal degeneration of the cornea in Labrador. *Br J Ophthalmol* 1978;62:53-61.
52. Ruggeri A, Pajaro S. Automatic recognition of cell layers in corneal confocal microscopy images. *Computer Methods and Programs in Biomedicine* 2002;68:25-35.
53. Cavanagh HD, Jester JV, Essepian J, et al. Confocal microscopy of the living eye. *CLAO J* 1990;16:65-73.
54. Müller LJ, Pels L, Vrensen GF. Ultrastructural organization of human corneal nerves. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1996;37:476-488.
55. Müller LJ, Vrensen GF, Pels L, et al. Architecture of human corneal nerves. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997;38:985-994.
56. Auran JD, Koester CJ, Kleiman NJ, et al. Scanning slit confocal microscopic observation of cell morphology and movement within the normal human anterior cornea. *Ophthalmology* 1995;102:33-41.
57. Urrets-Zavalía JA, Croxatto JO, Holopainen JM, et al. In vivo confocal microscopy study of climatic droplet keratopathy. *Eye (Lond)* 2012; 26:1021-1023.
58. Rosenberg ME, Tervo TM, Gallar J, Acosta MC, Müller LJ, Moilanen JA, Tarkkanen AH, Vesaluoma MH. Corneal morphology and sensitivity in lattice dystrophy type II (familial amyloidosis, Finnish type). *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42:634-641.
59. Duhaiman AS, Gorban AM, Shoukrey N, Tabbara KF. Biochemical analysis of climatic droplet keratopathy. *Saudi Bull Ophthalmol* 1988;3:147-149.
60. Menegay M, Lee D, Tabbara KF, et al. Proteomic analysis of climatic keratopathy droplets. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008; 49:2829-2837.
61. Fujii N, Shimo-Oka T, Ogiso M, et al. Localization of biologically uncommon D-beta-aspartate-containing alpha A-crystallin in human eye lens. *Mol Vis* 2000; 6:1-5.
62. Kaji Y, Oshika T, Takazawa Y, et al. Localization of D-beta-aspartic acid-containing proteins in human eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48:3923-3927.
63. Kaji Y, Oshika T, Takazawa Y, et al. Accumulation of D-beta-aspartic acid-containing proteins in age-related ocular diseases. *Chem Biodivers* 2010;7:1364-1370.
64. Kaji Y, Nagai R, Amano S, et al. Advanced glycation end product deposits in climatic droplet keratopathy. *Br J Ophthalmol* 2007; 91:85-88.
65. Serra HM, Cafaro TA, Suárez MF, Croxatto JO, Moro PA, Urrets-Zavalía JA. Participación de componentes inmunológicos en la etiopatogenia de la queratopatía climática esferoidea. *Archivos Argentinos de Alergia e Inmunología Clínica* 2011;42:49-58.
66. Miller SA, Dykes DD, Polesky HF. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acids Research* 1998;16:1215-1219.
67. Perrey C, Turner SJ, Pravica V, Howell WM, Hutchinson IV. ARMS-PCR methodologies to determine IL-10, TNF-alpha, TNF-beta and TGF-beta gene polymorphisms. *Transplant Immunol* 1999;7:127-128.
68. Turner DM, Williams DM, Sankaran D, Lazarus M, Sinnott PJ, Hutchinson IV. An Investigation of Polymorphism in the interleukin-10 gene promoter. *Eur J Immunogenet* 1997;24:1-8.
69. Awad MR, El-Gamel A, Hasleton P, Turner DM, Sinnott PJ, Hutchinson IV. Genotypic variation in the transforming growth factor-B1 gene: association with transforming growth factor-beta 1 production, fibrotic lung disease and graft fibrosis after lung transplantation. *Transplantation* 1998;66:1014-1020.
70. Smith AJ, Humphries SE. Cytokine and cytokine receptor gene polymorphisms and their functionality. *Cytokine Growth Factor Rev* 2009;20:43-59.
71. Rao M, Wong C, Kanetsky P, Girndt M, Stenvinkel P, Reilly M, Raj DS. Cytokine gene polymorphism and progression of renal and cardiovascular diseases. *Kidney Int* 2007;72:549-556.

72. Gutierrez-Roelens I, Lauwerys BR. Genetic susceptibility to autoimmune disorders: clues from gene association and gene expression studies. *Curr Mol Med* 2008;8:551-561.
73. Aguilón JC, Cruzat A, Aravena O, Salazar L, Llanos C, Cuchacovich M. Could single-nucleotide polymorphisms (SNPs) affecting the tumour necrosis factor promoter be considered as part of rheumatoid arthritis evolution? *Immunobiology* 2006;211:75-84.
74. Wang SK, Wang ZZ, Huang YF. Advances in researches on the relationship between single nucleotide polymorphism and prostate cancer. *Zhonghua Nan Ke Xue* 2005;11:605-610.
75. Karabon L. The role of cytokine gene polymorphisms in organ and haematopoietic stem cell transplantation. *Postepy Hig Med Dosw (Online)* 2004;58:270-284.
76. Zhernakova A, van Diemen CC, Wijmenga C. Detecting shared pathogenesis from the shared genetics of immune-related diseases. *Nat Rev Genet* 2009;10:43-55.
77. Perrey C, Pravica V, Sinnott PJ, Hutchinson IV. Genotyping for polymorphisms in interferon- $\gamma$ , interleukin-10, transforming growth factor- $\beta$ 1 and tumour necrosis factor- $\alpha$  genes: a technical report. *Trans Immunol* 1998; 6:193-197.
78. Westphal GA, Schnuch A, Moessner R, König IR, Kranke B, Hallier E, Ziegler A, Reich K. Cytokine gene polymorphisms in allergic contact dermatitis. *Contact Dermatitis* 2003;48:93-98.
79. Carrozzo M, Uboldi de Capei M, Dametto E, Fasano ME, Arduino P, Broccoletti R, Vezza D, Rendine S, Curtoni ES, Gandolfo S. Tumour necrosis factor-alpha and interferon-gamma polymorphisms contribute to susceptibility to oral lichen planus. *J Invest Dermatol* 2004;122:87-94.
80. Eberhard Y, Burgos E, Gagliardi J, Vullo CM, Borosky A, Pessoa S, Serra HM. Cytokine polymorphisms in patients with pemphigus. *Archiv Dermatol Res* 2005; 296: 309-313.
81. Radwan MI, Pasha HF, Mohamed RH, Hussien HI, El-Khshab MN. Influence of transforming growth factor- $\beta$ 1 and tumor necrosis factor- $\alpha$  genes polymorphisms on the development of cirrhosis and hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C patients. *Cytokine* 2012;60:271-276.
82. Nee L, Tuite N, Ryan MP, McMorrow T. TNF-alpha and IL-1 beta-mediated regulation of MMP-9 and TIMP-1 in human glomerular mesangial cells. *Nephron Exp Nephrol* 2007;107(2):73-86.

# Evaluación del conocimiento de los padres de la técnica de aerosolterapia con aerocámara

## Evaluation of parental knowledge of the aerosol technique with holding chamber

Carolina Arzelán Clérico<sup>1</sup>, Alejandro Lozano<sup>2</sup>, Natalia A. Lozano N.<sup>3</sup>, Ricardo J. Saranz<sup>2</sup>, Ma. Fernanda Agresta<sup>3</sup>, Laura V. Sa sia<sup>2</sup>, Luciano Ianiero<sup>2</sup>

Premio GSK Argentina al Mejor Trabajo de Investigación en Asma – XXXVI Congreso Anual AAAeIC

ARCHIVOS DE ALERGI A E INMUNOLOGÍA CLÍNICA 2013;44(3):97-100

### RESUMEN

**Introducción.** Los episodios de tos, disnea y sibilancias son causa frecuente de consulta pediátrica. Su tratamiento de elección es la administración de fármacos a través de la aerosolterapia. El éxito de esta estrategia depende de la correcta aplicación de la técnica inhalatoria.

**Objetivo.** Evaluar el conocimiento de padres de niños con patología obstructiva recurrente de la vía aérea en el uso de la aerosolterapia con aerocámara.

**Población y métodos.** Estudio transversal, observacional, descriptivo. Se incluyeron aleatoriamente padres de niños menores de 6 años con tos, disnea y/o sibilancias con antecedentes de uso de aerocámara en la consulta al Servicio de Pediatría y/o de Alergia e Inmunología. Se evaluó el conocimiento en el empleo del inhalador mediante observación de la técnica.

**Resultados.** Se incluyeron 114 niños, 51% masculino, con una edad promedio de 29,23 meses (DE=18,30). La persona a cargo de realizar la aerosolterapia tenía una media de edad de 32,28 años (DE=5,29); la mayoría de los responsables evaluados fueron madres (92,98%), con nivel de educación superior (71,05%). La forma de aprendizaje de la técnica fue demostrativa visual en 62 casos (54,4%), y el principal instructor de la misma fue el pediatra. Se demostró que 68 (72%) padres no realizaban en forma correcta la técnica y se encontró asociación entre edad del paciente y la correcta realización de la aerosolterapia ( $r=0,21$ ;  $p=0,03$ ).

**Conclusión.** La mayoría de los padres realizan la aerosolterapia de forma incorrecta y la edad del niño influye en la técnica de la terapia inhalatoria.

**Palabras claves:** sibilancias, aerosol dosis medida, espaciadores, niño preescolar.

### ABSTRACT

**Introduction.** Symptoms of cough, dyspnea and wheezing are common cause for medical consultation. Their treatment is the administration of drugs through the aerosol. The success of this strategy depends on the correct application of inhalation technique.

**Objective.** To evaluate the knowledge of parents of children with recurrent obstructive airway disease in the use of aerosol therapy with valved holding chamber.

**Population and Methods.** Cross-sectional, observational, descriptive study. Randomly included parents of children under six years with cough, dyspnea and / or wheezing with a background of use in the office holding chamber of Pediatric and / or of Allergy and Immunology section of an Hospital. We evaluated the knowledge about the inhaler technique by medical observation.

**Results.** We included 114 children, 51% male, with an average age of 29.23 months (SD=18.30). The median age of the caregiver responsible for conducting the aerosol therapy was 32.28 years (SD=5.29); the majority of evaluated makers were mothers (92.98%) with higher education level (71.05%). The most frequent way for learning was the visual demonstration technique in 62 cases (54.4%), and the main instructor was the pediatrician. Sixty-eight (72%) of parents did not perform properly the inhalation technique and a positive association was found between patient age and the proper realization of the aerosol ( $r=0.21$ ;  $P=0.03$ ).

**Conclusion.** Most parents perform incorrectly aerosol therapy with valved holding chamber and the child's age influences the inhalation technique.

**Key words:** wheezing, metered-dose inhaler, spacers, preschooler.

1. Residente de Pediatría. Servicio de Pediatría. Clínica Universitaria Reina Fabiola. Universidad Católica de Córdoba.

2. Médico de Planta. Servicio de Alergia e Inmunología. Clínica Universitaria Reina Fabiola. Universidad Católica de Córdoba.

3. Médico Residente de Alergia e Inmunología. Servicio de Alergia e Inmunología. Clínica Universitaria Reina Fabiola. Universidad Católica de Córdoba. Córdoba, Rep. Argentina.

Correspondencia: [alergofas@gmail.com](mailto:alergofas@gmail.com)

Trabajo realizado en el marco de la Cátedra de Inmunología de la Facultad de Medicina y la Carrera de Postgrado en Alergia e Inmunología del Departamento de Postgrado de la Facultad de Medicina de la Universidad Católica de Córdoba.

## Introducción

La patología obstructiva de la vía aérea del lactante y el niño preescolar es una de las principales causas de consulta en pediatría,<sup>1</sup> que se manifiesta clínicamente por tos, disnea y/o sibilancias. Para su terapia, la vía inhalatoria es la preferencial<sup>2</sup> dado que permite la aplicación de fármacos específicos en el órgano afectado, a bajas dosis, con alta concentración en el sistema respiratorio, con mínimo impacto sistémico y con disminución de la posibilidad de efectos colaterales no deseados.<sup>3</sup>

La terapia por aerosoles puede hacerse por medio de inhaladores de dosis medida (IDM), nebulizadores o dispositivos de polvo seco (DPS).<sup>3</sup>

**Tabla 1.** Nivel de Instrucción educativa de las personas a cargo.

	%	n
Primario	1,75	2
Secundario	27,19	31
Estudios superiores	71,05	81
- Terciario	37,72	43
- Universitario	33,33	38

El uso de IDM tiene ventajas con respecto a los nebulizadores: son portátiles, de menor costo, mayor eficiencia, no requiere preparación del fármaco y no necesita equipo de administración.<sup>2,4</sup>

El éxito de la terapia inhalatoria depende de la correcta realización de la técnica, que es tan importante como las características del fármaco administrado, el sistema de inhalación, la edad del paciente y su condición respiratoria.<sup>5-7</sup>

Para una adecuada inhalación desde IDM, se han realizado estudios de técnicas de aerosolterapia según la edad. En niños que no pueden inhalar en forma voluntaria a través de la boca, habitualmente menores de 6 años, se utiliza máscara facial, con una secuencia de 9 pasos.<sup>5,8</sup>

Diversos autores<sup>4,5,9,10</sup> han estudiado el modo de realización de la técnica inhalatoria en sujetos con obstrucción de la vía aérea, los cuales demostraron errores en el método de administración en el 60% de los pacientes estudiados y en el 39,9% fueron calificados como tratamiento de mala calidad. Sin embargo, hay pocos estudios que evalúen la técnica inhalatoria utilizada por los padres de niños menores de 6 años.<sup>11,12</sup>

El objetivo del presente estudio es evaluar la técnica con la que los padres realizan la aerosolterapia con aerocámara en niños menores de 6 años con tos, disnea y/o sibilancias recurrentes.

## Población, material y métodos

### Diseño del estudio

Estudio transversal, observacional y descriptivo. Se incluyeron padres de niños menores de 6 años que utilizan habitualmente terapia inhalatoria con aerocámara, que acudieron al Servicio de Pediatría y/o de Alergia e Inmunología desde el 1 de abril del 2012 al 30 de marzo del 2013, por episodio de tos, disnea y/o sibilancias. Se excluyeron a los niños con primer episodio y aquellos acompañados por un adulto que nunca utilizó aerosolterapia con aerocámara. Se seleccionó a los padres de pacientes de manera sucesiva.

### Población

Las variables analizadas fueron:

- ☑ Niños: edad en meses. Sexo.
- ☑ Persona a cargo: madre-padre. Sexo. Edad en años. Número de hijos. Nivel de instrucción (primario - secundario - estudios superiores). Modo en que adqui-

**Tabla 2.** Instructor de la técnica de la aerosolterapia

	%	n
Pediatra	72,81	83
Sub-especialista	10,52	12
- Alergista	5,26	6
- Neumonólogo	5,26	6
Otro	16,67	19
- Enfermera	4,39	5
- Familiar	12,28	14

rió el conocimiento de la técnica (verbal - visual - demostrativa - escrita). Persona que instruyó la técnica (pediatra - especialista - otro).

La evaluación se llevó a cabo mediante una hoja de captura de datos y observación de la técnica utilizada a través de la serie de 9 pasos:<sup>5,8</sup> (1) remover IDM, (2) retirar la tapa, (3) insertar IDM en aerocámara, (4) insertar máscara en espaciador, (5) colocar máscara en nariz y boca, (6) administrar un disparo en el interior de la aerocámara, (7) inhalar y exhalar en el espaciador 10 veces, (8) retirar la máscara de la cara, (9) repetir los pasos de 1 a 8. Se consideró correcta en aquellos que realizaban los 9 pasos establecidos; regular, los que practicaban de la manera descripta los pasos (1) al (6) y no realizaban adecuadamente los pasos (7) al (9); y mal aquellos que tenían al menos 1 error de los pasos (1) al (6), que son los considerados indispensables para la adecuada aplicación del aerosol.<sup>5</sup>

Las patologías de consulta fueron laringitis, tos asma variante y sibilancias recurrentes.

### Análisis estadístico

Se calculó tamaño muestral con el programa Epidat con un IC del 95%, una precisión del 5% según número de consultas anuales por tos, disnea y/o sibilancias en los servicios de Pediatría y Alergia e Inmunología de al menos 100 pacientes. Se analizaron los datos utilizando estadística descriptiva, regresión logística, análisis de Chi cuadrado y correlación de Spearman según correspondiera. Se considero un valor de  $p < 0,05$  para establecer significación estadística.

### Aspectos éticos

Se cumplió con la normativa de la Declaración de Helsinki, Buenas Prácticas Clínicas de ANMAT y Ley Provincial N° 9694. Se aseguró la protección de datos personales de los pacientes según la Ley 25.326. Fue aprobado por Comité Institucional de Ética de Investigación en Salud. Se solicitó consentimiento informado para el uso de los datos. Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

## Resultados

Se incluyeron 114 pacientes menores de 6 años, 58 (51%) varones, con edad promedio de 29,23 (DE=18,30) meses.

**Tabla 3.** Evaluación de la técnica inhalatoria.

Modo de realización	%	n
• <b>Correcta</b> todos los pasos bien	28,07	32
• <b>Regular</b> 1 error o más en los pasos (7) a (9)	13,15	15
• <b>Mal</b> al menos 1 error en los pasos (1) a (6)	58,77	67

Las personas a cargo de los pacientes fueron 106 (92,98%) madres y 8 (7,02%) padres. La edad promedio de la persona a cargo fue de 32,28 (DE=5,29) años.

Respecto al nivel de instrucción educativa de los padres, se observó que el 71,05% había iniciado o completado algún estudio superior (**Tabla 1**).

Se observó que la persona que instruyó la técnica con mayor frecuencia fue el pediatra (72,81%) (**Tabla 2**). El modo de explicar la técnica de utilización de la aerocámara a los padres fue de manera visual demostrativa en 62 (54,4%) casos, de manera verbal en 42 (36,8%) casos y de forma escrita en 10 (8,8%) casos.

La técnica de aerosolterapia con aerocámara fue realizada de manera correcta solo en 32 (28,07%) niños (**Tabla 3**). De los pasos considerados esenciales [pasos (1) a (6)] el error más frecuentemente cometido fue no agitar el aerosol [en 22 niños (21,78%)] y de la totalidad de la técnica, considerando los 9 pasos, fue no retirar la máscara del rostro del niño previo a la segunda aplicación [en 69 casos (68,32%)]. Se encontró relación entre la edad del paciente y el puntaje de realización de la técnica inhalatoria ( $r=0,21$ ;  $p=0,03$ ), asociación no observada cuando se consideró edad del responsable ( $r=0,13$ ;  $p=0,17$ ) y número de hijos ( $r=0,09$ ;  $p=0,32$ ). Tampoco se observó asociación significativa entre el puntaje de la técnica inhalatoria con el nivel de instrucción de la persona que la realiza ( $r=0,13$ ;  $p=0,25$ ), el modo de aprendizaje ( $r=0,21$ ;  $p=0,28$ ), la persona encargada de explicarla ( $r=0,28$ ;  $p=0,59$ ) y la patología de base del paciente ( $r=0,39$ ;  $p=0,53$ ).

## Discusión

La enfermedad respiratoria obstructiva tiene una elevada prevalencia en niños de edad preescolar. La correcta utilización de la terapia inhalatoria tiene un alto impacto en el éxito terapéutico de este grupo de enfermedades.

En nuestro estudio encontramos que la mayoría de los padres realizan la técnica de aerosolterapia con aerocámara en forma deficiente, observación no constatada en otro estudio donde la mayoría realizó la técnica de manera aceptable.<sup>12</sup> El número de padres que realizaron todos los pasos de manera correcta fue superior al encontrado en trabajos similares.<sup>8,9</sup>

La forma de instrucción de la técnica de aerosolterapia con aerocámara en nuestro estudio fue similar a la observada por otros autores<sup>3,9,10</sup> que describen que la más frecuentemente utilizada es la visual demostrativa. En el presente estudio tam-

bién se evaluó el número de padres que recibieron la instrucción de forma escrita, procedimiento no valorado en trabajos anteriores, y se puso en evidencia el escaso número de pacientes que reciben esta forma de instrucción a pesar de ser sugerida en algún consenso internacional.<sup>8</sup> La técnica de la terapia inhalatoria debe ser revisada frecuentemente con el paciente para corregir potenciales errores.<sup>13</sup> No todos los autores<sup>3,5,8-10</sup> coinciden en cuál es la mejor forma de enseñar la técnica inhalatoria para mejorar la adherencia en la aplicación de la aerosolterapia, pero parece que la más aceptada y efectiva es la visual demostrativa y no la escrita.<sup>5</sup>

Desafortunadamente, la falta de conocimiento de las técnicas inhalatorias para la aerosolterapia entre los profesionales de la salud es uno de los principales obstáculos para la efectiva formación de los pacientes.<sup>5,14</sup> Probablemente trabajos de educación con el equipo de salud favorezcan la comprensión de la técnica inhalatoria y mejore la efectividad de la misma. En nuestro trabajo demostramos la importancia que tiene el pediatra de cabecera en la enseñanza de la técnica inhalatoria. No se observó correlación entre la edad promedio de los padres y la correcta realización de la técnica, resultado que coincide con hallazgos en investigaciones previas.<sup>9,10</sup>

El error más frecuente de los pasos esenciales [del (1) al (6)] fue no agitar el aerosol, y de la totalidad de la técnica fue no retirar la aerocámara entre la primera y segunda aplicación del aerosol, al igual de que otros autores que demostraron que el defecto más usual correspondía a no agitar el aerosol<sup>12</sup> o al tiempo de espera entre la primera y segunda aplicación del fármaco.<sup>9</sup> También está descrito como una falla frecuente la inadecuada adaptación entre la superficie de contacto de la máscara de la aerocámara y el rostro del paciente,<sup>10</sup> hecho no observado en nuestro estudio.

A diferencia de análisis previos<sup>9,10</sup> en nuestro estudio no hubo asociación significativa entre el nivel de instrucción de los padres y la correcta realización de la técnica inhalatoria, atribuyéndose este hallazgo a que el medio sociocultural incluido correspondió mayoritariamente a un nivel de instrucción educacional superior.

No se encontraron estudios que relacionen la forma de realizar la técnica de aerosolterapia y la edad del niño. En nuestra investigación hallamos correlación significativa entre la correcta realización de la técnica y la edad del paciente, siendo mejor la técnica a mayor edad del niño, lo que podría ser atribuido a la colaboración del paciente y la experiencia para una mejor administración del medicamento.

## Conclusiones

La mayoría de los padres realizan la técnica de aerosolterapia de forma incorrecta.

El pediatra general juega un rol importante en la explicación de la técnica.

La edad del paciente condiciona una mejor técnica inhalatoria.

## Bibliografía

1. Halstead S, Roosevelt G, Deakyn S y Bajaj L. Discharged on supplemental oxygen from an emergency department in patients with bronchiolitis Colorado-Denver. *Pediatrics* 2012;129(2):e605-e610.
2. Vegazo García O, Martín Fernández J, Barcina Sánchez C, Jiménez Jiménez FL, Estiarte Navarro R. Impacto de la terapia inhalada con B2 agonistas de larga duración sobre la calidad de vida en pacientes asmáticos. *An Med Interna (Madrid)* 2004;21(6):272-278.
3. Laube BL, Janssens HM, de Jongh FHC, Devadason SG, Dhand R et al. What the pulmonary specialist should know about the new inhalation therapies. *Eur Respir J* 2011;37:1308-1331.
4. Dolovich MB, Ahrens RC, Hess DR, Anderson P, Dhand R, Rau JL, Saldone GC, Guyatt G. Device selection and outcomes of aerosol therapy: Evidence-Based Guidelines. *Chest* 2005;127:335-371.
5. Broeders ME, Sanchis J, Levy ML, Crompton GK, Dekhuijzen PN, et al. The ADMIT series ± Issues in Inhalation Therapy. 2. Improving technique and clinical effectiveness. *Prim Care Resp J* 2009; 18(2):76-82.
6. Amirav I, Balanov I, Gorenberg M, Groshar D, Luder AS. Nebuliser hood compared to mask in wheezy infants: aerosol therapy without tears. *Arch Dis Child* 2003;88:719-723.
7. Lodi US, Lee TM. Delivery Devices for Inhaled Medications. In: Patterson Allergic Diseases. Ed Wolters Kluwer, 7th Edition, Baltimore, 2009.
8. Papadopoulos N, Arakawa H, Carlsen K, et al. International consensus on pediatric asthma. *Allergy* 2012;67:976-997.
9. Solís Y, Menchaca G, Vega L, Cerda J. Técnica inhalatoria en lactantes hospitalizados. *Rev Chil Pediatr* 2008;79(2):152-156.
10. Escorza M, Jerez E, Olguín R. Terapia inhalatoria ambulatoria en niños. *Rev Chil Pediatr* 1995;66(5):251-254.
11. Castro-Rodríguez JA, Rodrigo GJ. Beta-agonists through metered-dose inhaler with valved holding chamber versus nebulizer for acute exacerbation of wheezing or asthma in children under 5 years of age: a systematic review with meta-analysis. *J Pediatr* 2004;145:172-177.
12. Kofman C, Zaragoza S, Berlinski A, Vidaurreta S, Teper A. Errores frecuentes en el uso de la aerosolterapia. [Disponible en: [http://www.sap.org.ar/docs/congresos/2012/Neumo/ppt/Zaragoza\\_errores.pdf](http://www.sap.org.ar/docs/congresos/2012/Neumo/ppt/Zaragoza_errores.pdf)] [consultado 01 de diciembre de 2012].
13. The Global Initiative on Asthma Global Strategy for Asthma Management and Prevention NHLBI/WHO Workshop Report. 2006 update. Available from: <http://www.ginasthma.com>.
14. Plaza V, Sanchis J. Medical personnel and patient skill in the use of metered dose inhalers: a multicentre study. CESEA Group. *Respiration* 1998;6:195-8.

## Resúmenes del XXXVI Congreso Anual AAAeIC

## Abstracts of the XXXVI Annual Congress AAAeIC

ARCHIVOS DE ALERGI A E INMUNOLOGÍA CLÍNICA 2013;44(3):101-115

29894

## NEUMONITIS POR HIPERSENSIBILIDAD A COMPONENTES DEL ESPARTO EN PACIENTES ASOCIADOS A LA CONSTRUCCIÓN; DESCRIPCIÓN DE UNA SERIE DE 6 CASOS

FARÍAS AQUINO E, TEJEDOR ALONSO MA, NIETO NIETO A.  
Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Madrid / España.

## ANTECEDENTES

El esparto es una fibra vegetal natural que tiene una amplia variedad de usos en la construcción, sobre todo en mezcla con escayola. Es reconocido como causa de neumonitis por hipersensibilidad (NH) desde 1984; el principal agente implicado es el *Aspergillus fumigatus*, aunque se han reconocido otras fuentes antigénicas. Los trabajadores de la construcción, cuando las fibras de esparto están contaminadas por hongos, pueden sufrir episodios de NH, enfermedad grave y en ocasiones de reconocimiento difícil si no se dispone de los medios para hacerlo.

## OBJETIVO

Proponemos identificar las características demográficas, clínicas, analíticas e inmunológicas de 6 pacientes evaluados en nuestra Unidad.

## MÉTODOS

Seleccionamos 6 casos de NH a componentes del esparto asociados a la construcción. Los 6 casos correspondían a 1 mujer y 5 hombres; la edad media era 35 años (entre 25 y 55). Cinco de ellos trabajaban en construcción, y en el restante la asociación fue indirecta.

## RESULTADOS

Las manifestaciones clínicas fueron: disnea y fiebre 100%; tos 83%; malestar general 50%, y dolor torácico 17%. En 5 de los casos se realizó analítica, en el 60% constatamos leucocitosis, neutrofilia y elevación de RFA. En 2 casos se evidenció insuficiencia respiratoria hipoxémica. Se realizaron pruebas de imagen a 5 casos: en radiografía de tórax realizadas, solo 1 caso mostró un infiltrado alveolar periférico; el TACAR se realizó en 3 casos, de los cuales en 1 se observó infiltrado parcheado periférico (durante la fase aguda de la enfermedad). La espirometría basal en todos fue normal. La IgG por técnicas de inmunodifusión fue positiva en 4 de 6 casos, siendo positivo frente a *A. fumigatus* en el 75% de los casos, *Thermoactinomyces* 50%, *C. albicans* 50%. La inmunodifusión para *Micropolyspora* y suero de paloma fueron negativas. La IgG mediante InmunoCAP frente a *A. fumigatus* fue positiva en 5 casos; la ID a *A. fumigatus* fue positiva en 2 de 3 casos. En 2 casos la fibrobroncoscopia fue normal. La exposición bronquial específica se realizó en 1 caso, con *A. fumigatus* (10 mg/ml) siendo negativa (Tabla).

	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4	Caso 5	Caso 6
<b>Sexo</b>	Varón	Varón	Varón	Varón	Varón	Mujer
<b>Edad</b>	33	54	40	29	25	30
<b>Manifestaciones clínicas</b>						
Latencia (en horas)	12	11	4	8	8	4
Fiebre	sí	sí	sí	sí	sí	sí
Disnea	sí	sí	sí	sí	sí	sí
Tos	sí	sí	sí	sí	no	sí
Malestar general	sí	no	sí	no	sí	sí
Dolor torácico	no	sí	no	no	no	no
<b>Analítica</b>						
Leucocitosis ( $\times 10^3/\mu\text{l}$ )	12,9	17,07	7,4	15	7,05	nd
Neutrofilia (%)	82,9	94	40	86	60	nd
PCR (g/dl)	12	24	nd	124	nd	nd
VSG	11	nd	6	59	nd	nd
pO <sub>2</sub> en GAB	56	49	nd	nd	nd	nd
<b>Inmunología</b>						
IgG específica ELISA						
<i>Aspergillus fumigatus</i>	positivo	positivo	nd	positivo	nd	negativo

<i>Thermoactinomyces</i>	positivo	negativo	nd	negativo	nd	positivo
<i>Candida albicans</i>	negativo	positivo	nd	negativo	nd	positivo
<i>Micropolyspora</i>	negativo	negativo	nd	negativo	nd	negativo
Suero de paloma	negativo	negativo	nd	negativo	nd	negativo
IgG InmunoCAP a <i>A. fumigatus</i> (xx)	0,45	0,55	0,61	77,5	77,5	0,46
ID a <i>A. fumigatus</i>	positivo	negativo	positivo	nd	nd	nd
<b>Pruebas de imagen</b>						
Rx de tótax	normal	infiltrado alveolar basal izquierdo	normal	normal	normal	nd
TACAR	normal	infiltrado parcheado periférico alveolar	leve engrosamiento de paredes bronquiales	nd	nd	nd
<b>Fibrobroncoscopia</b>						
Imagen	normal	normal	nd	nd	nd	nd
Cultivo	estéril	estéril	nd	nd	nd	nd
BAL	normal	normal	nd	nd	nd	nd
<b>Provocación bronquial</b>						
<i>A. fumigatus</i> (xxxx g/ml)	negativo	nd	nd	nd	nd	nd
Fibras de esparto (0,1 xxx g/ml)	nd	no completa	nd	nd	nd	nd

## CONCLUSIÓN

Presentamos una serie de 6 casos con diagnóstico de NH a componentes del esparto asociados a la construcción, vistos entre los años 1999 y 2006. En esta serie tuvo relevancia diagnóstica la anamnesis detallada en la historia clínica. De nuestra serie, como en publicaciones revisadas, la etiología en casi todos parece atribuible a *Aspergillus* sp.; sin embargo, también se obtuvieron valores positivos para otros hongos diferentes (*Thermoactinomyces*, *Candida albicans*) y los casos donde la provocación bronquial fue negativa, parece que estas otras especies fueron causantes o pueden tener un rol etiológico en el desarrollo de la enfermedad. Con las medidas preventivas propuestas se consiguió la desaparición de la clínica, la normalización y ninguno de los casos evolucionó hacia una forma crónica. Actualmente en España ha disminuido la presencia de estos cuadros por la sustitución de las fibras del esparto por fibras artificiales.

poblaciones independientes, y podrían ser responsables de la marcada variabilidad de la respuesta clínica individual a las proteínas lácteas.

## OBJETIVO

Caracterizar haplogrupos de la región D-loop del ADN mitocondrial (ADNmt) en un grupo de niños alérgicos a las proteínas de la leche de vaca (APLV), con el fin de arribar a un mejor conocimiento biológico y genético heredable en la etiología de la enfermedad.

Lugar de realización: Córdoba, Argentina.

## DISEÑO

Análisis de mutaciones o variantes de la región D-Loop del genoma mitocondrial.

## POBLACIÓN

Cuarenta y un niños de 0 a 2 años de edad y de ambos sexos, que viven en la ciudad de Río Cuarto, Córdoba. Once de ellos con diagnóstico de APLV y treinta sanos (grupo control).

## MATERIAL Y MÉTODO

La región D-loop HVI, II y III del genoma mitocondrial, fue amplificada por reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Para el análisis filogenético se utilizó el programa Clustal Omega, versión 2.0.12; el Neighbor-Joining; Blossum62 con datos estudiados y registrados por Jukes-Cantor y luego con Kimura.

Este estudio está aprobado por el Comité de Bioética del Ministerio de Salud, Gobierno de la Provincia de Córdoba. Resolución N°296.

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se aplicó el método científico X<sup>2</sup>, con una hipótesis nula (H<sub>0</sub>: los haplogrupos no influyen en la enfermedad) y nivel de significación de 5%.

29895

## INFLUENCIA DE HAPLOGRUPOS MITOCONDRIALES EN NIÑOS CON ALERGIA A LA LECHE DE VACA

BOUDET RV, CHAIG RDV, CHAIG MR, GEREZ DE BURGOS NM, MUIÑO JC, COPIOLI JC.

Cátedra de Bioquímica y Biología Molecular de la UNC. Río Cuarto / Argentina

Premio al Mejor Trabajo Libre presentado en formato Póster – XXXVI Congreso Anual AAAeIC

## ANTECEDENTES

Los genotipos asociados con la alergia a la leche de vaca son desconocidos. Aún no han podido ser replicados en

**RESULTADOS**

Los haplogrupos estudiados no influyen en el desarrollo de la APLV. Para un nivel de significación 5% y 3 grados de libertad, se obtuvo que el valor de  $X^2=2,79$  de la muestra, con un coeficiente de contingencia de 0,25, es menor que el valor crítico de 7,81, por lo que se rechazó la hipótesis nula ( $H_0$ ). Sin embargo, el 42,8% de los niños que presentaban la mutación T16519C eran APLV  $p=6/14=0,428$ , con un IC:95% para la población  $p=6/41=0,146$ . La probabilidad de desarrollar la enfermedad teniendo la mutación (para 6 grados de libertad) fue  $X^2 = 6,5$  con IC:95%.

**CONCLUSIÓN**

La heterogeneidad clínica observada en la presentación de la APLV, podría explicarse en parte por la presencia de polimorfismos en genes candidatos que influyen en su desarrollo. Las variaciones encontradas en el ADNmt humano determinan los haplogrupos, los cuales trazan la ascendencia matrilineal y podrían relacionarse con el riesgo de desarrollar una patología. En los últimos años, se han descrito mutaciones que se han asociado con síndromes clínicos bien definidos.

En este estudio los haplogrupos no han podido ser relacionados con la APLV. Sin embargo, la asociación de la mutación no descripta (cambio nucleotídico T16519C) con los niños APLV sugiere que otras variantes podrían estar también relacionadas con el desarrollo de la enfermedad. Al respecto, creemos que es necesario ampliar esta investigación con el estudio del genoma mitocondrial completo, con el fin de correlacionar las variantes de la región control D-loop con el o los haplogrupos correspondientes, que resultaría en los haplotipos o subhaplotipos que las caracterizan, tanto para la variante T16519C como para otras hipotéticas.

Surge entonces que, en el desarrollo de la APLV, estarían involucrados, además del ADNmt, otros genes nucleares y factores epigenéticos que hacen al fenómeno y quizás al proteoma. Nuevos estudios con mayor número de pacientes, en diferentes poblaciones y no solo enfocados en el linaje materno sino también en el paterno, contribuirán para un mejor conocimiento de la génesis de la APLV.

29897

## UTILIZACIÓN DE TÉCNICAS Y DISPOSITIVOS PARA PRUEBAS CUTÁNEAS DE HIPERSENSIBILIDAD INMEDIATA POR ALERGÓLOGOS DE ARGENTINA

STRASS MD, MOLINAS J, MÉNDEZ MA, CRISCI MS, MOLINA O, SÁNCHEZ SEGOVIA A, MARINO G, RAMÓN G, VILLA L, BARATA H, ARDUSSO LRF.

AAAeIC - Posadas / Argentina.

**ANTECEDENTES**

Las pruebas cutáneas de hipersensibilidad inmediata (PCHI) pueden realizarse por *prick* (PT), puntura, rotación o intradermorreacción (IDR). Un único dispositivo específico está comercializado actualmente.

**OBJETIVOS**

Conocer el nivel de entrenamiento y las preferencias de alergólogos argentinos por técnicas y dispositivos.

**MATERIAL Y MÉTODOS**

Estudio transversal por medio de encuesta a 115 especialistas, 59,6% femeninos, con edad media de  $47,3 \pm 11,8$  años (rango: 26-74) y antigüedad de  $15,4 \pm 10,6$  años (rango: 1-40), asistentes al Congreso 2012. Análisis estadístico con EPI INFO.

**RESULTADOS**

Refirieron entrenamiento en única PCHI (mayoría PT) 49,5% y en dos (mayoría PT e IDR) 40%. Utiliza PT en niños 89,7% y en adultos 76%. Prefiere lancetas metálicas 73,9% por sobre plásticas. Adquiere dispositivos en Argentina 92,2%, utilizando específicos 73,9% debido 61,7% a disponibilidad. Para 43% costo monetario tiene importancia media y 72,3% considera más dolorosos los dispositivos inespecíficos. Utiliza lanceta comercialmente suspendida 22,6%, un dispositivo por paciente 56,5%, 6-10 alérgenos por niño 37,5% y 16-20 alérgenos por adulto 38,1%. A 93,8% resulta útil incluir control positivo y 64% lo punza por último. A 80,7% resulta útil control negativo y 56,5% lo punza al principio. Fueron entrenados en PT con alimentos frescos 65,5% y 60,8% lo incluye como parte diagnóstico rutinario de alergia alimentaria. Membresía a AAAeIC asocia a valoración uso controles negativo, positivo y entrenamiento en PT.

**CONCLUSIÓN**

Alergólogos argentinos utilizan dispositivos que el mercado nacional provee y muchos no fueron entrenados con todas técnicas descriptas para PCHI. Una minoría no se ajusta a recomendaciones de buenas prácticas de la especialidad. Sugerimos continuar las acciones de educación médica continua de la institución.

29899

## FRECUENCIA RELATIVA DE SENSIBILIZACIÓN A ALÉRGENOS DE CONTACTO DE UNA BATERÍA ESTÁNDAR BRASILEÑA EN PACIENTES CON ECCEMA CRÓNICO DEL ÁMBITO ASISTENCIAL PRIVADO EN LA CIUDAD DE ROSARIO, ARGENTINA

ARDUSSO LRF, ARDUSSO M, CRISCI CD, CRISCI MSC,  
ARDUSSO DD, HAHNSTADT RL, D'ACENZO J, MOLINAS JL.

Instituto Especialidades de la Salud Rosario. Rosario /  
Argentina

## OBJETIVOS

Describir la prevalencia de sensibilización cutánea a contactantes habituales en pacientes con eccema crónico y test de parche (TP) positivo.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se estudiaron 72 pacientes que concurrieron al Instituto Especialidades de la Salud Rosario, desde enero 2012 hasta marzo 2013, con síntomas de eccema de más de 3 meses de evolución y que tuvieron un TP positivo para al menos una de las 30 sustancias evaluadas.

A todos se les realizó TP conforme las normas del International Contact Dermatitis Research Group. Se utilizó la batería del Grupo Brasileño de Estudio en Dermatitis de Contacto provista por FDA Allergenic, Brasil, aplicadas sobre Finn Chambers on Scanpor®.

Se realizaron lecturas a las 48 y 96 horas y se consideró TP positivo cuando una lectura a las 96 horas tenía un resultado de al menos una cruz (eritema con infiltración).

## RESULTADOS

De los 72 pacientes estudiados, el 81,2% fueron de sexo femenino (n=56); con edades comprendidas entre los 10 y 69 años (35,6±15,9 años). El 51,7% de los pacientes presentaba eccema localizado y el resto en múltiples regiones del cuerpo. De los 171 TP positivos, 63 (36,3%) tuvieron una lectura negativa a las 48 horas.

Prevalencia de TP positivos					
Sustancia	n	%	Sustancia	n	%
Sulfato de níquel	42	58,4	Lanolina	3	4,2
Cloruro de cobalto	14	19,4	Tiuram (mix)	3	4,2
Thimerosal	14	19,4	Quaternium 15	3	4,2
Perfume (mix)	11	15,3	Quinolina (mix)	3	4,2
Bálsamo de Perú	8	11,1	Colofonia	3	4,2
Parafenilendiamina	8	11,1	Antraquinona	2	2,8
Katon CG	7	9,7	Butil-fenol-para-t	2	2,8
Parabeno (mix)	6	8,3	Neomicina	2	2,8
PPD (mix)	5	6,9	Terebentina	2	2,8
Dicromato de potasio	5	6,9	Prometazina	2	2,8
Hidroquinona	4	5,6	Formaldehído	2	2,8
Propilenglicol	4	5,6	Irgasan	1	1,4
Etilenodiamina	4	5,6	Mercapto (mix)	1	1,4
Nitrofurazona	4	5,6	Benzocaína	1	1,4
Carba (mix)	4	5,6	Resina epoxi	1	1,4

## CONCLUSION

Conclusiones: Sulfato de níquel resultó ser el agente sensibilizante más frecuente. Es necesario realizar al menos una segunda lectura ya que en alrededor del tercio de los casos, el TP se hizo positivo luego de la lectura de 48hs.

29904

## ALERGIA A HIMENÓPTEROS

CHALHON R, OZON G, TESTA M, FERNANDEZ J, GRILLO MI,  
PEÑA S, KOHAN M, MAMBRETTI A, GRISPO G, MARIN G.

Sección Alergia, Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez. CABA / Argentina.

## ANTECEDENTES

Continuando con la línea de trabajo iniciada anteriormente en pacientes que consultaron por reacciones severas a picadura de abeja (Ab) y hormiga colorada (HC), decidimos interpretar los resultados de los tratamientos en estos pacientes

## OBJETIVOS

1) Evaluar la utilidad del tratamiento desensibilizante específico para Ab y HC en pacientes pediátricos que concurrieron al Servicio de Alergia del Hospital de Niños R. Gutiérrez cumpliendo entre 3 y 5 años de inmunoterapia. 2) Valorar la utilidad de las pruebas *in vivo* e *in vitro*, intra- y postratamiento en el grupo antes mencionado.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se estudiaron 63 pacientes, 33 pacientes con alergia a insectos, 13 mujeres y 20 varones, con edades comprendidas entre 1 año y 9 meses a 18 años de edad, que consultaron durante los años 2007-2011 por haber presentado reacción sistémica (edema de glotis / anafilaxia) a picadura de himenópteros: HC 27 pacientes y Ab 6 pacientes. El grupo control eran 30 niños sanos sin antecedentes atópicos.

Se realizó anamnesis y pruebas *in vitro*: IgE sérica total, IgE específica (IgEe) para himenópteros (método Enea Bio System: Elisa en fase sólida), IgG, IgA, IgM. Pruebas *in vivo*: *prick test*, intradermorreacción y titulación para el insecto involucrado al comienzo, intra- y/o postratamiento. Dichas pruebas fueron realizadas en nuestro servicio. El material utilizado fue extracto de cuerpo entero para HC y veneno de Ab (laboratorio Diater® y Alergo-Pharma®).

## RESULTADOS

Los estudios *in vitro* de los 33 pacientes estudiados arrojaron los siguientes resultados: IgE sérica elevada en el 78,2%. IgE específica pretratamiento: de los 6 pacientes con reacción a picadura de abeja, 4 presentaron IgEe para Ab y HC. IgE específica postratamiento sólo para el insecto involucrado: de los 27 pacientes con reacción a HC sólo 18 pacientes realizaron este estudio, presentando aumento de los valores de IgEe, mientras que los 6 pacientes con reacción alérgica a Ab mostraron descenso de la IgEe en comparación a los de inicio.

☒ Los estudios *in vivo* fueron los siguientes:

- Titulación pretratamiento: de los 27 pacientes ti-

tulados para HC todos presentaron reacción positiva, el 63% en concentraciones de 1/100 (n=10) y 1/1000 (n=7), mientras que en los 4 pacientes titulados para Ab los resultados fueron positivos en concentraciones dispersas.

- Titulación postratamiento: de los 16 pacientes titulados para HC, 6 pacientes presentaron descenso, 6 pacientes se mantuvieron igual y 4 pacientes ascenso de la misma en comparación con la titulación pretratamiento, mientras que para Ab no presentaron cambios los 3 pacientes que realizaron la titulación.
- ☒ Respuesta clínica ante nuevas picaduras:
  - Del total de los pacientes tratados 18 fueron picados nuevamente en forma accidental presentando solamente reacción local (pápula).
- ☒ La mayoría de los pacientes (69,5%) tenían antecedentes personales y familiares de alergia.

### CONCLUSIÓN

Dado que la mayoría de las diluciones realizadas para la titulación de HC fueron positivas en concentraciones de 1/100 y 1/1000, se podría iniciar la misma a partir de 1/1000.

Encontramos buena respuesta a la inmunoterapia específica con veneno de Ab y HC dado por el relato de los pacientes que fueron picados nuevamente sin presentar reacción sistémica. No se halló de utilidad la medición de la titulación postratamiento para valorar la respuesta al mismo. No existiría ningún método diagnóstico que permita aseverar que el paciente esté exento de riesgo ante una nueva picadura. Llama la atención el aumento de la IgEe intra- y postratamiento para HC, no así para Ab, donde se confirma el resultado de otras publicaciones con descenso de IgEe.

29905

## ANÁLISIS DEL PERFIL PROTEICO Y ANTIGÉNICO DE EXTRACTOS POLÍNICOS DE *BETA VULGARIS* EN LA CIUDAD DE BAHÍA BLANCA

BIANCHIMANO A, MURRAY M, CARIGNANO C, PRAT M.  
Universidad Nacional del Sur. Bahía Blanca / Argentina.

### ANTECEDENTES

El polen de la familia es uno de los más representativos de la ciudad de Bahía Blanca, ocupando uno de los primeros lugares como componente de la nube polínica. Entre las diferentes especies de esta familia se encuentra *Beta vulgaris* (acelga salvaje) cuya producción de polen ocurre entre los meses de octubre y noviembre. Se la ha señalado como responsable de alergias respiratorias, rinitis y conjuntivitis.

Es escasa la bibliografía que reporta la composición proteica de los extractos polínicos de esta Chenopodiaceae. Considerando que la caracterización de los extractos polínicos es de relevancia tanto para el diagnóstico clínico como para la inmunoterapia, el objetivo de este trabajo fue caracterizar y comparar el perfil proteico y antigénico de extractos de polen de *Beta vulgaris* provenientes de plantas recolectadas en diferentes ambientes, con distinto grado de industrialización, durante el año 2011.

### MATERIAL Y MÉTODOS

Se recolectaron granos de polen de *Beta vulgaris* en áreas con vegetación espontánea en la zona de Ingeniero White, polo industrial localizado a 10 km del centro urbano de Bahía Blanca, y en el Barrio Patagonia, barrio parque perteneciente al ejido urbano de la ciudad. Las proteínas se extrajeron con PBS e inhibidores de proteasas, previa deslipidificación con acetona en frío, y se cuantificaron por el método de Bradford. El antisuero policlonal (anti-*Beta vulgaris*) se obtuvo inmunizando conejos con 100 µg de proteínas con adyuvante de Freund completo. El perfil proteico se determinó por geles de tricina-PAGE-SDS 12,5% y tinción con Coomassie Brilliant Blue. La reactividad frente al anticuerpo específico se estudió por inmunoblot. La cuantificación de las bandas proteicas se efectuó con el programa Image J. El análisis estadístico se realizó a través del test de Tukey.

### RESULTADOS

El perfil proteico mostró al menos 12 bandas entre 5 y 90 kDa de PM en los extractos provenientes de ambas localizaciones. Se observaron dos bandas ubicadas en la zona de 24 y 31 kDa de PM en el extracto de Ingeniero White que no aparecen en el del Barrio Patagonia. Las más importantes desde el punto de vista cuantitativo fueron las de 17 y 43 kDa apareciendo diferencias cuantitativas significativas en la banda de 17 kDa. El anticuerpo anti-*Beta vulgaris* reconoce numerosas bandas entre 5 y 90 kDa de PM en ambos extractos, apareciendo diferencias cuantitativas en la antigenicidad de dos bandas ubicadas entre 10-12 kDa de PM.

### CONCLUSIÓN

Los extractos polínicos de los dos ambientes estudiados presentan algunas diferencias cualitativas y cuantitativas en la expresión proteica. En ambos extractos se aprecian las bandas que caracterizan a la familia Chenopodiaceae, que son las de 17 y 43 kDa de PM, aunque la de 17 kDa es cuantitativamente mayor en el extracto de Ingeniero White. El perfil antigénico determinado con un suero policlonal de conejo es compartido en ambos extractos, con diferencias cuantitativas significativas en dos bandas ubicadas entre 10-12 kDa de PM.

Los perfiles proteicos y antigénicos obtenidos contribuirán a la caracterización de los extractos polínicos de *Beta vulgaris*, especie de importancia alergológica y sobre la cual se reporta escasa bibliografía.

29907

## MUERTE POR ASMA EN LA PROVINCIA DE SANTA FE Y SUS 19 DEPARTAMENTOS

MOTURA LA, BUSANICHE HD, GONZÁLEZ BROIN M.

Centro de Alergia e Inmunología. Santa Fe / Argentina.

### RESUMEN

El asma bronquial es una enfermedad inflamatoria crónica donde la carga genética es indudable y los factores hereditarios son determinantes.

### OBJETIVO

1. Establecer la tasa de muerte por asma desde el año 1996 (código 493 CIE) hasta el año 2007 (código j45 y j46 CIE) en la provincia de Santa Fe.
2. Informar las tasas de muerte por asma encontradas desde el año 1996 hasta el año 2007 de acuerdo con la edad y sexo en los 19 departamentos en que está dividida la geopolítica de la provincia de Santa Fe.

### MATERIAL Y MÉTODO

El Ministerio de Salud Pública de la provincia de Santa Fe, Dirección General de Estadística, suministró los datos obtenidos de los certificados médicos de defunción y el Instituto Provincial de Estadística y Censos (IPEC) suministró los datos poblacionales. El apéndice estadístico se aplicó el *test* de tendencias y proporciones de Cochran-Armitage.

### RESULTADOS

1. Se observa que a lo largo de doce años (1996-2007) la tasa de muerte por asma se mantiene estable, con valores entre 1,43-2,59, y es mayor para el sexo femenino que el masculino. No existe tendencia de crecimiento o decrecimiento en ambos grupos ( $p=0,05786$ ).
2. Tasas y frecuencias absolutas no muestran variables. Se observa que hay un mayor número de muertes para el sexo femenino y aumentan progresivamente con los años, siendo mucho menor entre 5-34 años, estos valores son similares en todos los departamentos.

### CONCLUSIÓN

Sobre la base de los datos obtenidos a lo largo de los doce años a nivel provincial, la tasa de muerte por asma se mantiene prácticamente estable con un franco predominio del sexo femenino sobre el masculino. La inclusión del código j46 (año 2002) permite ajustar los diagnósticos e identificar mejor la causa de muerte por asma, demostrando ser mucho más elevadas en los pacientes añosos. A esta edad los diagnósticos pueden malinterpretarse con patologías del aparato respiratorio no asmáticas (código j15, j18, j44).

En el grupo de 5-34 años a la inversa es mayor la causa de muerte en el código j45 que en el j46 durante los años en que ambos se superponen (2002-2007). A nivel departamental observamos que en algunos no existe muerte por asma pero sí persiste el predominio del sexo femenino.

29908

## EXTENSIÓN DE LA ESTACIÓN POLÍNICA Y AUMENTO EN INTENSIDAD DE PÓLENES DE ESPECIES ARBÓREAS EN LA CIUDAD DE BAHÍA BLANCA

BARRIONUEVO L, ARANGO N, RAMÓN G, RAMÓN F.

IAIS (Instituto de Alergia e Inmunología del Sur). Bahía Blanca / Argentina

El objetivo de este trabajo fue hacer un seguimiento de dos trienios (2005-2007 y 2010-2012) para observar el comportamiento de la lluvia polínica y así determinar si la estacionalidad de la polinosis se sigue manteniendo o si se ha alargado durante el año calendario. Este estudio se realizó para la ciudad de Bahía Blanca (38°44'S y 62°6'W). En ella se encuentran características de las provincias fitogeográficas del Espinal, del Monte y Pampeana (Cabrera, 1968).

Para este análisis se utilizaron las planillas de datos de lluvia polínica relevadas por el IAIS en los años mencionados. Para cada trienio se analizaron los días con lluvia polínica y sin ella. Dentro de los días donde hubo presencia de polen en el aire, se discriminaron tres categorías (*árboles, gramíneas y hierbas*). Dentro de esta separación, se determinó si la lluvia polínica correspondió a algunos de los siguientes rangos: ausente, leve, moderado, alto-muy alto. Estos rangos son los propuestos por la NAB (National Allergy Bureau), perteneciente a la AAAAI.

A partir del análisis de los datos se puede concluir que si bien los días con presencia de polen aéreo no se han modificado significativamente entre los trienios bajo análisis, sí lo ha hecho la distribución de las concentraciones de las distintas categorías a lo largo del año.

En la categoría *árboles*, se observa un aumento en la cantidad de polen aéreo ( $g/m^3$  de aire) en los rangos moderado y alto-muy alto. Este aumento se corresponde con una disminución en los rangos ausente y leve. También se encontró para esta categoría un aumento del período de polinización de aproximadamente dos meses.

Para la categoría *gramíneas* no se observan cambios significativos en los diferentes rangos, pero se ha ampliado la época de polinosis, extendiéndose un mes más aproximadamente.

Para la categoría *hierbas*, donde no hay cambios significativos entre los períodos comparados, sí se observa un aumento en la época de polinosis que se extiende a todo el año calendario, aunque siempre encontrando las mayores concentraciones en los meses de enero a marzo.

Categoría	Árboles		Gramíneas		Hierbas	
	Inicio	Fin	Inicio	Fin	Inicio	Fin
2005	02-jul	26-mar	13-sep	27-abr	20-sep	25-may
2006	28-jun	06-abr	06-oct	30-abr	31-ago	24-may
2007	20-jun	10-abr	25-sep	19-abr	31-ago	25-may
2010	20-jun	16-may	17-oct	28-jun	Todo el año	
2011	13-jul	31-may	20-sep	04-may	Todo el año	
2012	22-jun	29-may	11-sep	10-may	Todo el año	

## CONCLUSIÓN

A lo largo de esta investigación se observó que la *categoría gramíneas* es la que mantiene una estacionalidad más marcada. Los *árboles* han alargado su temporada, sin cambiar la época de inicio de la floración. Además, se observó un aumento en las concentraciones. Por su parte, las *hierbas* se hacen presentes durante todo el año calendario, encontrándose registros de las mismas en épocas en que normalmente no se observan.

29909

## DIFICULTAD DIAGNÓSTICA EN UN BEBÉ CON ALERGIA A LAS PROTEÍNAS DE LA LECHE DE VACA

BANDIN G, FERNÁNDEZ R.

Hospital Provincial del Centenario. Rosario / Argentina.

### INTRODUCCIÓN

Las manifestaciones de APLV son muy diversas, responden a distintos mecanismos inmunológicos, y muchas veces se confunden con otras patologías.

### OBJETIVO

Describir un caso clínico de presentación inusual de alergia a las proteínas de la leche de vaca (APLV), con dificultades diagnósticas.

### MATERIAL Y MÉTODOS

Niño de 2 meses y 8 días, prematuro (36 semanas) internado en Neonatología por neumonía connatal, sospecha de sepsis, hipertensión pulmonar severa sistémica, hipoglucemia, hipocalcemia, anemia y colestasis neonatal.

Al mes de vida, es internado en 2 oportunidades consecutivas por gastroenteritis aguda con deshidratación y acidosis metabólica. Alimentado con fórmula: hidrolizado parcial.

A los dos meses cuadro clínico de 36 horas de evolución con alteración de las deposiciones y vómitos, succión débil, irritabilidad, trastorno del ciclo sueño-vigilia. Gravemente enfermo, palidez cutáneo mucosa, signos de deshidratación moderada, distensión abdominal, sensorio alterante con hipotonía. Se constata descenso ponderal.

### Diagnósticos presuntivos:

Sepsis

Trastorno del metabolismo intermedio

**Exámenes complementarios:** anemia, acidosis metabólica en laboratorios reiterados, amonio en sangre 95 ug/dl (N), betahidroxibutirato 0,02 mmol/l (N), alfa1 antitripsina 163 mg/dl (N), antigliadina y antitrasglutaminasa (-), elastasa, sustancias reductoras en orina (-). Acilcarnitinas, aminoácidos, ácidos orgánicos y ácido orótico (N). Sangre oculta en materia fecal (positiva).

Rx abdominal, distensión de asas intestinales y colónicas, SGD: dilatación de asas intestinales, con progresión lenta de la sustancia de contraste.

Durante la internación se mantiene estable, observándose nuevas crisis luego de la ingesta del biberón.

Interconsulta con alergia: *prick test* a leche y derivados: negativos, prueba del parche: positivas. Desafío abierto positivo.

**Diagnóstico final:** Síndrome de enterocolitis inducido por proteínas LV.

**Tratamiento:** fórmula de sustitución: aminoácidos

Buena evolución clínica, sin signos sintomatología y aumento de peso.

### CONCLUSIÓN

Dada la inusual presentación de APLV con mal estado general del lactante, se plantean diferentes diagnósticos diferenciales, entre los cuales, la sepsis es de prioridad a descartar.

El diagnóstico temprano de APLV es un desafío clínico, siendo necesario un abordaje interdisciplinario.

29910

## IMPORTANCIA DEL DIAGNÓSTICO CERTERO DE ALERGIA A PESCADO

ALASSIA L, ORDÓÑEZ M, FURLOTTIV.

Hospital Nuestra Señora de la Misericordia. Córdoba / Argentina.

### INTRODUCCIÓN

El pescado representa un nutriente de gran valor biológico por sus proteínas altamente asimilables, ácidos grasos poliinsaturados y vitaminas.

La alergia al pescado es una reacción de hipersensibilidad de mecanismo inmunológico, mediada por IgE, que se desarrolla tras la ingestión, contacto o inhalación de vapores. Puede manifestarse con prurito orofaríngeo, urticaria, angioedema, náuseas, vómitos o anafilaxia.

### OBJETIVOS

Diagnosticar correctamente la alergia al pescado diferenciándola de reacciones tóxicas y no inmunológicas.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Paciente de sexo femenino, de 31 años de edad, maestra jardinera, oriunda de Córdoba Capital. Presenta antecedentes heredo familiares de rinitis atópica, antecedentes personales patológicos de bronquitis, faringitis y otitis a repetición, diagnóstica de rinitis alérgica perenne leve y asma bronquial persistente. Desde su infancia hasta hace 6 años consumió cada 2 meses aproximadamente pejerrey y carpa sin presentar ninguna reacción. En el año 2006 viaja a Madrid y se radica en esa ciudad donde comienza a trabajar de moza. Diariamente comenzó a consumir bacaladilla, boquerón, bacalao, cazón, salmón y brotola, enharinados y fritos. A los 2 meses presenta luego del consumo de bacalao, edema en labio inferior, prurito intenso en lengua, dolor abdominal y vómitos. En cuatro horas cedió la reacción sin medicación. A la semana presenta iguales síntomas que cedieron con corticoides administrados por guardia médica. Al mes, mientras preparaba pescado presentó pápulas eritematosas de distinto tamaño con intenso prurito, en ambas manos, que cedieron sin medicación. Desde ese episodio dejó de consumir todo tipo de pescado, excepto atún y caballa en lata, que según refiere la paciente no le originan ningún tipo de síntomas.

Se le realiza a la paciente historia clínica completa. Se solicita citológico completo, eritrosedimentación, uremia, glucemia, orina completa y coproparasitológico seriado de materia fecal. Para valorar la sensibilización se realizaron pruebas cutáneas (*prick test*) en antebrazo con extractos alérgicos de Allergo Pharma y determinación de IgE total e IgE específica a pescado.

## RESULTADOS

Las pruebas cutáneas resultaron positivas considerando pápula (6 mm) y eritema (17 mm) según escala de Norman modificada.

El valor de la IgE específica resultó 2,60 DE, considerándose como positiva + de 2 DE.

La paciente resulta alérgica al pescado.

## DISCUSIÓN

Se debe descartar la parasitosis que pueden presentar los pescados por el nematodo *Anisakis*, en donde la IgE puede ir dirigida a las proteínas de este agente biológico contaminante, o la anisakiasis, donde el gusano vivo intenta penetrar en la mucosa gástrica o intestinal.

Se deben descartar intoxicaciones por consumo de suficiente cantidad de pescado en mal estado que acumulan exceso de histamina y envenenamientos.

Se debe tener en cuenta la especie de pescado que se consume y la forma de preparación, porque muchos comparten el alérgeno mayor y tienen reactividad cruzada. Es fundamental tener en cuenta los síntomas clínicos para descartar reacciones no inmunológicas o intolerancia.

La paciente presentaba factores de riesgo para padecer alergia alimentaria, tales como sus antecedentes atópicos y la exposición reiterada a esos alérgenos. Se confirmó su diagnóstico mediante las pruebas anteriormente mencionadas y teniendo en cuenta los diagnósticos diferenciales.

## CONCLUSIÓN

Identificar si se trata de una reacción tóxica, inmunológica por hipersensibilidad o intolerancia es fundamental para evitar eliminar, sin necesidad, la ingesta de pescado y de productos con omega 3 que contienen ácidos grasos esenciales para el organismo.

29911

## IMPACTO DEL TRATAMIENTO CON OMALIZUMAB SOBRE LOS COSTOS INDIRECTOS Y LA UTILIZACIÓN DE RECURSOS EN PACIENTES CON ASMA ALÉRGICA

ARDUSSO LRF, BRAUNSTAHL GJ, DEENSTRA M, CANVIN J, PEACHEY G, CHEN CW, GEORGIU P, MAYKUT R, VINUESA M, GATTOLÍN G, WEHBE L, BERGNA M.

Trabajos financiados por la Industria Farmacéutica con impacto el Alergia e Inmunología. Multicéntrico Rosario / Argentina

## RACIONAL

El asma severa no controlada se asocia con mayor utilización de recursos sanitarios generando considerables costos directos e indirectos. Estudios clínicos controlados mostraron que el tratamiento de esos pacientes con un anticuerpo anti IgE (omalizumab) es efectivo en la reducción de la utilización de esos recursos sanitarios.

## OBJETIVOS

Explorar el impacto del tratamiento con omalizumab sobre la utilización de recursos sanitarios en el mundo real y sobre el ausentismo laboral o escolar en pacientes con asma no controlado.

## MÉTODOS

El registro eXpeRience fue un registro observacional de una sola rama, internacional, multicéntrico, sin intervención, donde se recogieron datos de pacientes que recibían omalizumab para el tratamiento de asma alérgica persistente no controlada a los que se los siguió durante dos 2 años después del inicio del tratamiento. Los pacientes debían cumplir con los criterios para indicación de omalizumab y debían haber iniciado el tratamiento dentro de las 15 semanas previas a la inclusión en el registro. Se evaluaron la utilización de diversos recursos sanitarios relacionados con el asma y el ausentismo laboral o escolar antes del tratamiento (12 meses previos al tratamiento con omalizumab) y en los meses 12 y 24 después del inicio de la administración de omalizumab.

## RESULTADOS

El registro incluyó a 943 pacientes, de los cuales se pudo analizar los datos del 98,1% (n=925). El 64,9% fue de sexo femenino (n=600) con una edad media de 45 años (DE±15,0). El número de hospitalizaciones, consultas a la sala de emergencias y consultas no programadas fueron menores con el tratamiento con omalizumab en los meses 12 y 24 que durante el período previo al tratamiento (89,5% y 93,8%; 85,3% y 91,9%; 64,4% y 78,4%, respectivamente). La proporción de pacientes que no utilizaron recursos asistenciales aumentó y los que requirieron hospitalizaciones más de 4 días por su asma disminuyó comparando el período previo al tratamiento en relación a los meses 12 y 24 (12,3% a 60,2% y 75,4%; 26,1% a 4,6% y 2,8%, respectivamente). La media de la cantidad de días laborales o de escolaridad perdidos por asma fue menor en los meses 12 y 24 que durante el período previo al tratamiento (16,4% a 57,6% y 71,1%; 13,1% a 66,7% y 64,0%, respectivamente).

## CONCLUSIÓN

En el contexto del mundo real, omalizumab disminuye la utilización de recursos sanitarios y la cantidad de días de ausentismo escolar o laboral en pacientes con asma alérgica persistente no controlada, lo que resultaría en una disminución de los costos asistenciales directos e indirectos para esta población de pacientes.

29912

## REACCIÓN DE HIPERSENSIBILIDAD (RHS) AL ABACAVIR: REPORTE DE UN CASO

ZABALA P, MIRANDA I, BRANDI A, ROMANO S, BITTAR V, GANDURA.

Hospital Central de Mendoza. Mendoza / Argentina

### ANTECEDENTES

El abacavir (ABC) es un análogo nucleósido inhibidor de la transcriptasa reversa del VIH. Metabolizado por el hígado sin inducir ni inhibir enzimas citocromo P-450 no interactúa con medicaciones metabolizadas por este sistema. La RHS inducida por ABC es el principal efecto adverso, puede ser severa y, en raros casos, fatal. La incidencia es del 2,3%-9% y presenta variación étnica, mayor en caucásicos y menor en afroamericanos. La RHS al ABC se correlaciona fuertemente con el HLA-B\*57:01 con una sensibilidad de 78% y OR de 117. Es un proceso multiorgánico que se traduce en síntomas sistémicos y órgano-específicos. Los criterios diagnósticos clínicos deben incluir al menos 2 de los siguientes: fiebre, rash, náuseas, vómitos, cefalea, letargo, mialgia, artralgia y sín-

tomas gastrointestinales, dentro de las primeras 6 semanas de iniciado el tratamiento. Esto ocurre en más de 93% de los casos, con una mediana de 8 días. La sintomatología suele instaurarse de forma brusca y si se mantiene el tratamiento empeora inexorablemente. Al retirar el fármaco los síntomas mejoran rápidamente. Si el ABC se interrumpe antes de que se desarrollen hipotensión y shock, la RHS es completamente reversible.

### OBJETIVO

Reportar un caso de hipersensibilidad severa al abacavir.

### CASO

Mujer de 49 años con diagnóstico de infección por VIH en 10/12. Inicia terapia antirretroviral (TARV) con ABC, lamivudina y efavirenz con recuento de CD4 269/mm<sup>3</sup> y CV 26076 c/ml. Once días posteriores al inicio de TARV presenta fiebre, astenia, tos, náuseas, vómitos, dolor abdominal y diarrea. El examen físico muestra hipotensión arterial, taquipnea y taquicardia, eritrodermia, oliguria, dolor abdominal difuso sin reacción peritoneal y rales pulmonares bibasales. Ingresa a UTI con requerimiento de ARM y vasopresores. La Rx de tórax muestra infiltrado alveolar bilateral; hemocultivos y urocultivo: negativos. La fibrobroncoscopia con lavado broncoalveolar: cultivo negativo, HSV I y II, CMV, M tuberculosis y *P. jirovecii* negativos. Serología para VEB IgG positivo, IgM negativo, virus influenza A y B, HCV y HBVsAg, Chagas y *Toxoplasma* negativos. Se inicia antibiótico-terapia empírica, se suspende TARV y se indica difenhidramina y esteroides. Tras 14 días en UTI pasa a sala común. El HLA-B57 fue positivo.

Hto	40%
Leucocitos	8.500/mm <sup>3</sup>
Plaquetas	120.000/mm <sup>3</sup>
Uremia	1,2 g/l
Creatininemia	41,1 mg/l
GOT	171 U/l
GPT	145 U/l
FAL	309 U/l
GGT	259 U/l
Bil T/D	24/19 mg/l

### CONCLUSIÓN

El diagnóstico de la RHS al ABC es clínico y la mejor herramienta para lograrlo es mantener un elevado nivel de sospecha en la evaluación de pacientes que, bajo tratamiento con ABC, presenten síntomas sugestivos de RHS, especialmente durante las seis primeras semanas de tratamiento. El *screening* del HLA-B\*57:01 tiene un gran valor predictivo negativo y un beneficio costo-efectividad para pacientes previo al tratamiento con ABC.

29913

## PREVALENCIA DE ALERGIA AL LÁTEX EN UNA POBLACIÓN DE PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE MIELOMENINGOCELE

PETRIZ N, PARISI C, BUSANICHE J, CORTINES C, FRANGI F, ALVAREZ A

Hospital Italiano de Bs As. CABA / Argentina.

### INTRODUCCIÓN

La alergia látex es una patología de prevalencia creciente particularmente en la población más expuesta como el personal sanitario y pacientes que se deben someter a intervenciones médicas y/o quirúrgicas frecuentes como el mielomeningocele.

El mielomeningocele afecta a 1 de 800 recién nacidos, es una malformación congénita del tubo neural que puede ocasionar graves daños a nivel del sistema nervioso central (hidrocefalia, discapacidades motrices e intelectuales), alteraciones del aparato locomotor, trastornos en el sistema genitourinario e incontinencia vesical y/o fecal.

Las consecuencias de la alergia al látex pueden ser desde rinitis y eccemas hasta el shock anafiláctico y la muerte.

El conocimiento de esta patología, su prevalencia, factores predisponentes, nos permite implementar medidas de prevención para un manejo adecuado de nuestros pacientes.

### OBJETIVOS

Analizar la prevalencia de alergia al látex y factores de riesgo asociados en los pacientes con diagnóstico de mielomeningocele que se atienden en la Clínica de Mielomeningocele del Hospital Italiano de Buenos Aires.

### METODOLOGÍA

Se evaluaron 82 pacientes con diagnóstico de mielomeningocele de edades entre los 2 años y 32 años atendidos por la Clínica de Mielomeningocele del Hospital Italiano de Buenos Aires durante los meses de mayo del año 2006 a mayo del año 2013.

La evaluación incluyó cuestionarios para el análisis de las siguientes variables: antecedentes personales y familiares de alergia y síntomas de alergia ante la exposición al látex.

Se realizó también una evaluación clínica alergológica y *test* cutáneos (*prick test*) con aeroalérgenos (ácaros mezcla, árboles mezcla, gramíneas, *Alternaria*, cucarachas, perro, gato), extracto de látex y mediante técnica *prick to prick* con guante, palta, kiwi, banana. Se evaluó eosinofilia, IgE total e IgE específica para látex en sangre (ELISA).

Para analizar los resultados, y evaluar factores predictores, se utilizó la prueba de Chi cuadrado y regresión logística, considerando significativo un valor de p inferior a 0,05.

### RESULTADOS

De los 82 pacientes con mielomeningocele evaluados, 16 (20%) presentaban alergia al látex, 18 (22,5%) estaban sensibilizados y 46 (57,5%) no estaban sensibilizados.

Se observó que haber tenido más de 10 cirugías es un factor asociado a alergia al látex, asociación significativa en un modelo multivariable. La presencia de IgE específica para látex o *test* cutáneo positivo al extracto látex y/o *prick to prick* con guante, palta, kiwi son factores predictores de la enfermedad.

No se encontró una correlación significativa entre alergia al látex y la presencia de antecedentes familiares o personales de alergia (asma, rinitis, eccemas, urticaria, alergia a drogas, alergia alimentaria), *test* cutáneos positivos a aeroalérgenos, eosinofilia o IgE elevada.

### CONCLUSIÓN

La prevalencia de alergia al látex en nuestra población de pacientes con mielomeningocele es del 20%, el porcentaje de pacientes sensibilizados al látex es del 22,5%. El haber presentado más de 10 cirugías es un factor asociado a la enfermedad, evidenciando la necesidad de establecer medidas preventivas, vitales para la salud de estos pacientes. Otros factores predictores como la IgE específica para látex y *tests* cutáneos positivos para látex extracto, guante, palta, kiwi y/o banana resaltan la importancia de la correcta evaluación de los pacientes con mielomeningocele, a fin de realizar un diagnóstico certero de alergia al látex y de esta manera poder implementar medidas de evitación para el manejo y la prevención de reacciones alérgicas.

29915

## EXTENSIÓN DE LA ESTACIÓN POLÍNICA Y AUMENTO EN INTENSIDAD DE PÓLENES DE ESPECIES ARBÓREAS Y HERBÁCEAS EN LA CIUDAD DE BUENOS AIRES

BARRIONUEVO L, ARANGO N, RAMÓN G, RAMÓN F, MEDINA I, GATTOLÍN G.

Bahía Blanca / Argentina

El objetivo de este trabajo fue hacer un seguimiento de dos trienios (2005-2007 y 2010-2012) para observar el comportamiento de la lluvia polínica y así determinar si la estacionalidad de la polinosis se sigue manteniendo o si esta se ha alargado durante el año calendario. Este estudio se realizó para la ciudad de Buenos Aires (34°35'S y 50°29'W) que se encuentra en la provincia fitogeográfica Pampeana (Cabrera, 1968).

Para este análisis se utilizaron las planillas de datos de lluvia polínica relevadas por la estación aerobiológica Buenos Aires durante los años mencionados. Para cada trienio se analizaron los días con lluvia polínica y sin ella. Dentro de los días en que hubo presencia de polen en el aire, se discriminaron tres categorías (*árboles*, *gramíneas* y *hierbas*). Dentro de esta separación, se determinó si la lluvia

polínica correspondió a algunos de los siguientes rangos: ausente, leve, moderado, alto-muy alto. Estos rangos son los propuestos por la NAB (National Allergy Bureau), perteneciente a la AAAAI.

A partir del análisis de los datos se puede concluir que, si bien los días con presencia de polen aéreo no se han modificado significativamente en los trienios bajo análisis, sí lo ha hecho la distribución de las concentraciones de las distintas categorías a lo largo del año.

En la categoría *árboles*, se observa un aumento en la cantidad de polen aéreo ( $\text{g}/\text{m}^3$  de aire) en los rangos moderado y alto-muy alto. Este aumento se corresponde con una disminución en los rangos ausente y leve. Se observa un aumento en la época de polinosis que se extiende a todo el año calendario, aunque siempre encontrando las mayores concentraciones en los meses de julio-agosto a noviembre-diciembre. Para la categoría *gramíneas* no se observan cambios significativos en los diferentes rangos y tampoco se observa que se haya ampliado la época de inicio y fin de la polinosis.

Para la categoría *hierbas*, donde no hay cambios significativos entre los períodos comparados, sí se observa un aumento en la época de polinosis que se extiende a todo el año calendario, aunque siempre encontrando las mayores concentraciones en los meses de enero a marzo.

Categoría	Árboles		Gramíneas		Hierbas	
	Inicio	Fin	Inicio	Fin	Inicio	Fin
Época de floración						
2005	14-jul	10-ene	23-sep	28-abr	03-ago	29-abr
2006	03-jul	14-ene	12-oct	26-mar	10-oct	26-abr
2007	29-jun	11-ene	18-oct	13-mar	20-sep	11-abr
2010	Todo el año		25-sep	18-mar	Todo el año	
2011	Todo el año		25-sep	25-mar	Todo el año	
2012	Todo el año		12-sep	20-mar	Todo el año	

## CONCLUSIÓN

A lo largo de esta investigación se observó que la categoría *gramíneas* es la que mantiene una estacionalidad más marcada. Los árboles han alargado su temporada, encontrándose representantes durante todo el año, sin cambiar la época de inicio de la floración. Además, se observó un aumento en las concentraciones. Por su parte, las hierbas se hacen presentes durante todo el año calendario, encontrándose registros de ellas en épocas en que normalmente no se observan.

29916

## AUSENCIA DE ASOCIACIÓN ENTRE HÁBITO DE FUMAR Y URTICARIA/ANGIOEDEMA EN ROSARIO

GALIMBERTI A, DUARTE M, ROVETTO L, ZAUGG NADUR R, RIPOLONE M, MUJICA G, FIGUEROA N, AGUERO R, MOLINAS J.  
Catedra de Fisiología Humana. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Rosario. Rosario / Argentina.

## ANTECEDENTES

El creciente aumento de las enfermedades alérgicas en nuestro país, como en otras partes del mundo, hace imprescindible el desarrollo de un conocimiento más profundo de la epidemiología y factores comórbidos de la urticaria y el angioedema en muestras de población general. A diferencia de lo que ocurre en asma bronquial, eccema atópico y rinitis alérgica, es escasa la producción científica respecto al rol de factores ambientales como el humo de tabaco en la génesis de la urticaria y el angioedema.

## OBJETIVO

Valorar el grado de asociación entre hábito tabáquico y síntomas de urticaria en la población general de la ciudad de Rosario.

## MATERIAL Y MÉTODO

Estudio descriptivo de corte transversal con 1051 individuos residentes en la ciudad de Rosario, Santa Fe, de ambos sexos (52,6% mujeres y 47,4% hombres), con edades comprendidas entre 18 y 88 años ( $x = 41,52 \pm \text{sd } 17,02$ ), quienes respondieron un cuestionario validado para urticaria/angioedema y uso de tabaco. El muestreo se realizó aleatoriamente, durante los meses de noviembre y diciembre del año 2011, en individuos que concurrían por diversos trámites a los seis distritos municipales, utilizando alícuotas de sexo y grupo etario proporcionales a la información contenida en el censo nacional 2010. Los seis distritos municipales distribuidos central y radialmente en los diferentes barrios de la ciudad permitieron obtener muestras representativas de la población, que en este caso se definió como la ciudad de Rosario. El análisis de la información se efectuó con EPI-INFO.

## RESULTADOS

El 11,8% de los individuos manifestó haber padecido síntomas de urticaria alguna vez en la vida y el 5,7% restante durante el último año. Estas cifras fueron de 5,7% y 2,2% respectivamente para síntomas de angioedema. Se halló una prevalencia de fumadores actuales del 25,7%. No se encontraron diferencias significativas en la asociación del hábito de fumar con la presencia o no de síntomas de urticaria y/o angioedema alguna vez o actual.

## CONCLUSIÓN

Este estudio muestra, en la población adulta de Rosario, una importante prevalencia de síntomas de urticaria/angioedema y una frecuencia elevada (uno de cada cuatro individuos) con hábito de fumar. Estudios previos realizados por nuestro equipo mostraban asociación significativa entre hábito de fumar y una enfermedad cutánea alérgica como eccema atópico, generando interrogantes sobre la posibilidad de encontrar, en el mismo sentido, mayor frecuencia de otras patologías cutáneas alérgicas entre los fumadores. No fue posible demostrar esta hipótesis; la relación entre fumadores y afectos de síntomas de urticaria/angioedema careció de significación estadística.

29917

## EGRESOS HOSPITALARIOS POR ASMA BRONQUIAL EN EL PERÍODO 2001-2010 EN LA PROVINCIA DE SANTA FE, ARGENTINA

SCHMIDT P, TAMAGNA N, CARDELLINO J, DAGUERRE MF, GALIMANY J.

Instituto de Alergia e Inmunología. Sanatorio Británico. Paraguay 40. Rosario, Santa Fe. Rosario / Argentina

### OBJETIVO

El objetivo del presente estudio fue analizar los egresos hospitalarios por asma bronquial en el período 2001-2010 en la provincia de Santa Fe, Argentina, en la población sin cobertura de obra social. Examinar su tendencia, comparar los grupos etarios, indagar diferencia entre sexos, e investigar la tasa global de mortalidad para el período estudiado.

### MATERIAL Y MÉTODO

Diseño: estudio descriptivo, observacional, retrospectivo, de cohorte.

Como fuente de datos se utilizaron los suministrados por la Dirección General de Estadística del Ministerio de Salud de la Provincia de Santa Fe y el Instituto Nacional de Estadísticas y Censos, identificando Asma, a través de la Clasificación Internacional de Enfermedades (ICD-10: cód. J45 y J 46), como causa de egreso hospitalario en el período 2001-2010 en la Provincia de Santa Fe, Argentina, en la población sin cobertura de obra social. Se calcularon tasas de hospitalización, prevalencia por grupo etario y por sexo, y la mortalidad en el período. Se comparó la tasa de hospitalización del año 2001 con la tasa de hospitalización del año 2010.

### RESULTADOS

La Provincia de Santa Fe contaba en el año 2001 con una población de 3.000.701 habitantes, el 41,97% de ellos (1.259.274) no tenía cobertura de obra social. En el año 2010, el censo poblacional registró 3.285.170 habitantes, el 31,7% (1.041.399 habitantes) carecía de obra social. Hubo 12.208 egresos hospitalarios por asma bronquial en el período 2001-2010 en este conjunto de personas. En el grupo etario de 0 a 4 años se registraron 1740 egresos hospitalarios (14,25% del total), en el de 5 a 19 años 3.259 egresos (26,70%), en el de 20 a 64 años 5.681 egresos (46,53%) y en el de más de 65 años 1.528 egresos (12,52%). Se observó una prevalencia marcada del sexo femenino: 7.103 egresos (58,18%) sobre el masculino 5.105 (41,82%). La tasa global de mortalidad para todos los egresos estudiados durante los diez años fue 0,39% correspondiendo a un total de 48 fallecimientos. Con el cód.

J 45 ± asma bronquial ± se encontraron 8.093 egresos (66,29 %) y con el cód. J 46 ± estado asmático ± 4.115 egresos (33,71%). La tasa de hospitalización del año 2001 fue 9,63 por 10.000 habitantes sin cobertura de obra social y la del año 2010 sufrió un moderado aumento: 10,75 por 10.000 habitantes sin cobertura de obra social.

### CONCLUSIÓN

Los egresos hospitalarios por asma bronquial en el período 2001-2010 en la Provincia de Santa Fe, Argentina, en la población sin cobertura de obra social, se encontraron elevados. Hospitalizaciones relacionadas con el asma fueron mayores en la población adulta que en el grupo de niños y adolescentes. También existieron diferencias con relación al sexo, observándose una prevalencia notoria del femenino. La tasa de hospitalización del año 2010 fue más alta que la del año 2001. Invita a la reflexión el alto porcentaje de población sin cobertura de obra social, considerando que los problemas de salud suelen afectar en una proporción más alta a los grupos vulnerables y marginados de la sociedad. A pesar de los avances en el tratamiento del asma, las hospitalizaciones por esta enfermedad siguen produciéndose e imponen una alta morbilidad en los pacientes y constituyen una carga importante de recursos para los servicios de atención de la salud.

Palabras clave: egresos hospitalarios, asma bronquial, provincia de Santa Fe.

29918

## ANAFILAXIA A MÚLTIPLES FRUTAS

RESTREPO M, FARFAN R.

IPS UNIVERSITARIA . Medellín / Colombia

### FUNDAMENTACIÓN

La alergia alimentaria mediada por IgE afecta entre el 1% - 2% de la población adulta, grupo etario en el cual aumenta la frecuencia de reacción alérgica a frutas y vegetales, las cuales son infrecuentes en infantes y niños. Se estima que las reacciones alérgicas a una amplia variedad de frutas y frutos secos va desde 0,1% a 4,3%, para vegetales entre 0,1% a 1,4% y menos del 1% para trigo, soja y sésamo.

En pacientes con alergia a frutas y vegetales, se han identificado 3 grupos de panalérgenos importantes: profilinas, la familia de las PR10 (homólogos a Bet v 1) y las LTP (proteínas de transferencia de lípidos).

En estudios europeos se ha identificado que las frutas que se encuentran más frecuentemente implicadas en la alergia alimentaria son en su orden, durazno (5,4%),

manzana (4,2%), kiwi (3,2%), banano (2,5%) y melón (1,6%) y entre los vegetales, los más frecuentes son apio (3,6%), zanahoria (3,5%) y tomate (3,3%).

### OBJETIVO

Describir el caso de una paciente con anafilaxia a múltiples frutas, a quien se le identifica un panalérgeno como agente causal.

### METODOLOGÍA

Paciente de sexo femenino, 50 años de edad, vendedora, atendida en la IPS universitaria, Medellín (Colombia). Presenta cuadro clínico desde la infancia, que consiste en habones, angioedema y dificultad respiratoria, que se manifiesta casi de manera inmediata luego de consumir alimentos con trigo, tomate de árbol, maracuyá, mora, uchuva, uva, guanábana, cebada, banano.

Ha requerido manejo múltiples veces en urgencias e incluso una hospitalización por anafilaxia posterior al consumo de algunas frutas.

### RESULTADOS

En nov de 2012 se realiza prueba cutánea para trofoalérgenos: trigo, 5 mm; almendra, 6 mm; avellana, 5 mm.

*Prick by prick* con: maracuyá por triplicado, 4 mm, 3 mm, 4 mm; banano por triplicado: 4 mm, 0 mm, 5 mm; uchuva por triplicado: 5 mm, 3 mm, 4 mm; mora por triplicado: 6 mm, 4 mm, 5 mm; guanabana por triplicado: 3 mm, 4 mm, 3 mm; tomate de árbol por triplicado: 5 mm, 3 mm, 4 mm.

Profilina, negativa; gliadina, negativa; látex, negativo.

Se realiza estudio para identificación de panalérgenos resultando positivo PR 10. Se indica evitación de las frutas a las que se encuentra sensibilizada y además se inicia manejo con omalizumab por riesgo de anafilaxia tras el consumo accidental de estos alimentos.

### CONCLUSIÓN

La anafilaxia por frutas es un acontecimiento raro y aún más si se presenta a múltiples frutas. En nuestra paciente se logró aislar un panalérgeno perteneciente a la familia de las PR-10 como responsable de sus síntomas. Actualmente no tenemos datos disponibles de la epidemiología de este tipo de reacciones en Latinoamérica.

Nuestra paciente ha iniciado omalizumab, anticuerpo monoclonal humanizado anti-IgE, el cual, debido a su mecanismo inmunológico, ha sido propuesto como una nueva terapia para prevenir las reacciones alérgicas severas en la alergia alimentaria, reportándose este beneficio en estudios de alergia alimentaria a maní y en alergia alimentaria a proteína de leche de vaca en pacientes con antecedente de anafilaxia.

29919

## ESTUDIO DE EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA INMUNOTERAPIA SUBLINGUAL EN PACIENTES CON RCA PERENNE POR ÁCAROS DEL POLVO USANDO EL PRODUCTO ORALVAC DE ALLERGY THERAPEUTICS.

GRAU M, MARDONES P, CALVO M, GUZMÁN MA, IGLESIAS V, TORDECILLA R, CÓRDOVA A, GONZÁLEZ C.

Trabajos financiados por la Industria Farmacéutica con impacto el Alergia e Inmunología

Clinica Servet y Universidad Austral de Valdivia. Santiago / Chile

### ANTECEDENTES

La inmunoterapia sublingual (ITSL) ha demostrado ser eficaz y segura en el tratamiento de la rinoconjuntivitis alérgica (RCA).

### OBJETIVOS

Evaluar parámetros de eficacia y seguridad de la ITSL de *Dermatophagoides* mezcla de Allergy Therapeutics en pacientes con RCA perenne.

### MATERIAL Y MÉTODO

Se reclutaron 25 pacientes con diagnóstico de RCA perenne a ácaros monosensibilizados a *Dermatophagoides pteronyssinus* y *Dermatophagoides farinae* demostrado en *test* cutáneo e IgE específica. Dentro de los criterios de inclusión debían tener historia de > de 2 años de RCA perenne sin exacerbación estacional y un *score* de síntomas nasales (SSN) el año anterior mayor de 7 puntos. No debían presentar sensibilizaciones clínicamente significativas a otros alérgenos perennes ni polínicos. Se excluyeron pacientes con RCA estacional o perenne con exacerbación estacional y aquellos con sensibilización clara a otros alérgenos perennes. También aquellos con poliposis nasosinusal, asmáticos severos y otras enfermedades. La duración del estudio fue de 8 meses y 6 visitas médicas. En la visita 1 se les aplicó el SSN y *score* de síntomas oculares (SSO) del año anterior y del mes anterior, como también un *score* de uso de medicación (SUM). En todas las visitas siguientes se realizó examen físico y se estableció el SSN, SSO y SUM del período anterior. También se evaluaron los efectos adversos, calidad de vida, *score* de EVA y medición de *peak expiratory flow* (PEF). Se realizó medición de IgE e IgG4 específica a *D. pteronyssinus* y *D. farinae* en las visitas 1, 4 y 6. Se estableció que durante el estudio el paciente debía mantenerse controlado con medicación y a partir de la 4ta visita bajarla libremente.

## RESULTADOS

De un total de 25 pacientes 20 eran de la zona central de Chile y los 5 restantes de Valdivia. Completaron el estudio a la visita 6 un total de 21 pacientes; 68% eran hombres con una mediana de edad de 26 años. El promedio de años con historia de RCA fue de 9,3 años y antecedente de atopía familiar en 72%. En un 64% se detectó sensibilización a otros aeroalérgenos con pápulas de 3 mm y sin correlación clínica. El SSN promedio en la visita 1 fue de 7,5 pts. siendo en la visita 6 de 2 pts. El SSO promedio en la visita 1 fue de 1,3 pts. y en la visita 6 de 0,3 pts. El SUM promedio en la visita 1 fue de 2,8 pts., en la visita 2 fue de 3,2 y en la visita 6 fue de 1,1 pts. El *score* combinado de síntomas nasales y uso de medicación (SCS-M) promedio en la visita 1 fue de 10,3 pts., en la visita 2 fue de 10,2 y en la visita 6 fue de 3,1 pts. En relación a calidad de vida el *score* inicial fue de 1,2 (máx 2 pts.) y un *score* de 0,1 al final del estudio. El PEF no se modificó durante todo el estudio. El puntaje promedio EVA del año anterior fue de 7,65, el mes anterior de 5,5 y en la 6ta visita de 2,2; ninguno fue asintomático y 10 muy sintomáticos. No hubo diferencias significativas en los niveles de IgE e IgG4 específicas para *D. pteronyssinus* y *D. farinae* entre el inicio y final del estudio. Los efectos adversos correspondientes a 5.185 dosis administradas fueron 17. Los más frecuentes fueron prurito faríngeo, sublingual y nasal.

## CONCLUSIONES

Se observó una reducción significativa en el SCS-M en el grupo de estudio. La mayoría mejoró su calidad de vida y puntuación EVA a través del tiempo. La ITSL con Acarogen es segura, sólo se reportaron efectos adversos leves.

29920

## COMPONENTES INMUNODOMINANTES PRESENTES EN EXTRACTOS POLÍNICOS DE *LOLIUM* (POACEAE)

GÁLVEZ MJ, AZTIRIA ME, MURRAY MG, AVILA B, PRAT MI.  
Universidad Nacional del Sur: Bahía Blanca / Argentina

## INTRODUCCIÓN

El polen de la familia Poaceae (gramíneas) es uno de los principales responsables de alergia en individuos sensibles y uno de los tipos polínicos más abundantes en la atmósfera de la región. *Lolium perenne* y *L. mul-*

*tiflorum* pertenecen a la subfamilia Pooideae, presentan una amplia distribución, son cosmógamas y han sido descritas como especies alérgicas por diferentes autores.

## OBJETIVOS

Analizar el perfil proteico, antigénico y alérgico de los extractos de polen de *L. perenne* y *L. multiflorum* de muestras provenientes de Bahía Blanca y la región del sudoeste bonaerense.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Se recolectaron granos de polen de *L. perenne* en las localidades de Bahía Blanca e Ingeniero White y de *L. multiflorum* en Bahía Blanca y Villalonga. Se prepararon los respectivos extractos proteicos en buffer PBS. El perfil proteico se obtuvo mediante Tricina-PAGE-SDS 12,5%. Para analizar el perfil antigénico se recurrió al western blot empleando un antisuero policlonal de conejo anti-*L. perenne*. Finalmente se usó un pool de sueros de individuos con sintomatología alérgica y *test* cutáneos positivos para gramíneas, con el objetivo de determinar el perfil alérgico de *Lolium* mediante western blot. La cuantificación de las bandas proteicas se efectuó con el programa Image J. El análisis estadístico se realizó mediante el *test* de Tukey.

## RESULTADOS

*L. perenne* mostró un perfil electroforético de 16 bandas mientras que *L. multiflorum* mostró uno de 23, correspondiendo a PM entre 10 y 102 kDa. Se destacan aquellas de 10-15 kDa, 27-38 kDa y 55-76 kDa. No se observaron diferencias cualitativas ni cuantitativas significativas entre los perfiles de las dos localizaciones estudiadas de cada especie. En cambio, entre *L. perenne* de Bahía Blanca y *L. multiflorum* de Villalonga se apreciaron diferencias cuantitativas significativas en la zona de bandas de alto PM (mayor a 76 kDa). El perfil antigénico mostró 7 y 12 componentes (14-102 kDa) para *L. perenne* y *L. multiflorum* respectivamente entre los que destacan aquellos de 33-38 kDa y 55-80 kDa. No se observaron diferencias cualitativas aunque si cuantitativas entre las dos localizaciones estudiadas de cada especie. El perfil alérgico mostró un total de 10 bandas entre 17-90 kDa que no fue compartido en su totalidad por las dos especies. Tres bandas fueron propias de cada perfil. Se destacan cuantitativamente las que se encuentran en la zona entre 33-38 kDa y 55-80 kDa.

## CONCLUSIÓN

Los antígenos que demostraron mayor capacidad inmunogénica se correlacionan con aquellos de mayor importancia alérgica. Los principales alérgenos responsables de la sensibilización en los individuos estudiados fueron los pertenecientes a los grupos 1 (31-

35 kDa) y 4 (50-67 kDa) según la IUIS (International Union of Immunological Societies). Otros grupos de alérgenos de relevancia entre pacientes alérgicos a las gramíneas de la subfamilia Pooideae, como el grupo 5, 2/3 y 6, no fueron encontrados o se presentaron con muy baja reactividad. En el pool de sueros de los indi-

viduos estudiados se observó un mayor grado de reactividad frente a alérgenos de *L. multiflorum* respecto a *L. perenne*. Los perfiles antigénicos y alergénicos analizados permiten conocer los componentes inmunodominantes de los extractos polínicos provenientes de especies de la región del sudoeste bonaerense.

# Prurito crónico asociado con la enfermedad dermatológica en la infancia y la niñez: actualización desde una óptica interdisciplinaria de un grupo de dermatólogos y pediatras

Chronic pruritus associated with dermatologic disease in infancy and childhood: update from an interdisciplinary group of dermatologists and pediatricians

Metz M, Wahn U, Gieler U, Stock P, Schmitt J, Blume-Peytavi U

*Pediatr Allergy Immunol* 2013; 24: 527-539

**Comentario a cargo de la Dra. Marcela Alejandra Cariñani**

Servicio de Alergia e Inmunología, Hospital Centenario de Rosario. Comité de Alergia a Drogas. Rosario, Santa Fe, Rep. Argentina

## Resumen

*CALM-IT Task Force* es un grupo interdisciplinario de pediatras, dermatólogos y psicólogos que tratan acerca del manejo del prurito crónico de enfermedades dermatológicas en pacientes pediátricos.

Los objetivos principales de la reunión de expertos fueron discutir el prurito crónico como síntoma principal en dos enfermedades, la *dermatitis atópica* (DA) y la *urticaria crónica espontánea* (UCE), y analizar el impacto en la calidad de vida del paciente y su familia.

### Definición del prurito crónico

Sensación desagradable que provoca un intenso deseo de rascarse. Puede ser aguda (hasta 6 semanas) o crónica (más de 6 semanas), y esta última es la que puede afectar la calidad de vida del paciente. Generalmente se debe a una dermatosis, pero puede estar asociada a una enfermedad sistémica.

### Clasificación del prurito

- Prurito primario con la piel inflamada o con la piel no inflamada.
- Prurito con lesiones de rasguño secundarias al rascado crónico.

### Patogenia del prurito agudo y crónico

Es el síntoma más frecuente en Dermatología. Factores desencadenantes, como estrés, sudor, ejercicios, xerosis y alimentos, pueden activar fibras nerviosas sensoriales.

El prurito consiste en diversas redes celulares, células T, queratinocitos, células cebadas y nervios sensoriales en la periferia fibras C, y las células espinales centrales. Estímulos inflamatorios y no inflamatorios como histamina, proteasas, sustancia P, péptido liberador de gastrina, opioides mu, Il-31.

### Diagnóstico

Parámetros clínicos como localización, inicio, persistente o intermitente, síntomas que aumentan o disminuyen a diario o con cambios estacionales, y factores desencadenantes.

*Dermatitis atópica* es una inflamación crónica con recaídas y enfermedad de la piel intensamente pruriginosa de etiología desconocida que ocurre a menudo en familias con enfermedades atópicas (asma/rinoconjuntivitis alérgica). Prurito y xerosis son los elementos clave. Tiene una amplia relación con IgE positiva en alimentos y aeroalérgenos. En lactantes y niños pequeños afecta principalmente a cara, cuero cabelludo y extremidades; en niños mayores, partes de flexión de brazos y piernas.

*Urticaria crónica espontánea* son pápulas muy pruriginosas que aparecen a diario o casi a diario con o sin angioedema durante más de 6 semanas, más frecuente en adultos. Al no ser claros las causas, los factores desencadenantes, la fisiopatología y el tratamiento óptimo, la respuesta clínica puede no ser satisfactoria.

En el prurito crónico hay considerar la calidad de vida tanto del niño como de la familia, a través de evaluaciones de calidad de vida relacionados con la salud, y las enfermedades de la piel de la población infantil. Los niños con DA y prurito crónico tienen mayor riesgo de ansiedad, depresión, sentimientos de impotencia, frustración y pensamientos suicidas, y los padres de estos niños tienen mayor tendencia a estrés y enfermedades crónicas como diabetes.

### Tratamiento del prurito

La terapia adecuada debe abordar la fisiopatología y aliviar la picazón. Debe centrarse en la causa, el tratamiento hidratante en la piel y la evitación del agente causante. Los tratamientos tópicos incluyen corticoides e inhibidores de la calcineurina como tacrolimus y pimecrolimus, estos en mayores de 2 años. Los antihistamínicos orales in-

hibidores H1 son poco efectivos en la DA. La intervención psicológica es un herramienta necesaria por el estrés de la picazón que puede alterar la calidad de vida y conducir a trastornos emocionales, aislamiento y discriminación. Por último, la educación del paciente es muy importante en la calidad de vida y la reducción de síntomas, tanto la picazón como en la frustración y la ira.

## Comentario

Este es un artículo con varios puntos interesantes, el prurito crónico en niños es un síntoma de difícil manejo clínico tanto en la contención del niño y sus de padres como también de encontrar un tratamiento adecuado, ya que sobre todo en lactantes y niños pequeños se complica el diagnóstico. Acá nos encontramos con un grupo interdisciplinario de especialistas en distintas áreas como pediatras, dermatólogos y psicólogos que van a estudiar el manejo del prurito crónico y el sueño en dos patologías que no son precisamente las únicas pero sí son comunes en la infancia, como la dermatitis atópica y la urticaria crónica espontánea. Se refiere este grupo a un tratamiento integrado donde se trabaje específicamente en mejorar la calidad de vida del paciente y su familia, con lo cual este grupo se focaliza en la educación del paciente y sus familias como principal tratamiento para que acepten el síntoma y aprendan a manejarlo a fin de que no perturbe las vidas de estas familias. Como segunda instancia muy importante al tratamiento es la evaluación psicológica ya que los niños con prurito

crónico puede presentar alteración en el desarrollo, se sienten frustrados y con ira porque el síntoma es muy molesto, y los padres o cuidadores de los niños tienen mayor tendencia al estrés y a enfermedades crónicas.

Como tratamiento médico relevante nos recomienda la hidratación de la piel, que mejora la barrera de la piel, y el tratamiento tópico con corticoides e inhibidores de calcineurina como el tacrolimus en mayores de 2 años. En cuanto a los antihistamínicos orales inhibidores de los receptores H1, no se usan tanto en DA por su fisiopatología, ya que tienen un resultado incierto; como antipruriginoso oral se recomiendan los inhibidores de los leucotrienos. Sabemos que para llegar a un tratamiento óptimo necesitamos saber la causa que desencadena el prurito y tratarla adecuadamente, procurando eliminarla o identificarla para disminuir la exposición a ella. En cuanto a la DA, está asociada a otras enfermedades alérgicas como rinoconjuntivitis o asma, sobre todo en los pacientes de más de 6/7 años.

Como conclusión, es muy importante en cuanto a este tipo de síntoma identificar el diagnóstico de la patología que lo causa y desde ahí acertar el tratamiento completo, para lo cual se necesita seguir buscando nuevas guías y encuestas porque hasta ahora no tienen en cuenta la calidad de vida paciente/familia. Según las guías europeas, la contención de la familia y del paciente es muy importante para manejar este síntoma, de modo que se necesitarían nuevas guías para el manejo. Y seguir investigando acerca de nuevas alternativas.

## Seguridad en inmunoterapia: ¿qué hemos aprendido de estudios de vigilancia?

Immunotherapy safety: what have we learned from surveillance surveys?

**Kannan JA, Epstein TG**

*Curr Allergy Asthma Resp* 2013;13:381-388

**Comentario a cargo de la Dra. Solange Gaviot**

*Servicio de Alergia e Inmunología, Hospital Privado Centro Médico de Córdoba. Grupo de Jóvenes Alergistas. Córdoba, Rep. Argentina.*

*Correspondencia: solange.gaviot@hospitalprivadosa.com.ar*

### Resumen

La inmunoterapia con alérgenos ha demostrado eficacia para el tratamiento de patologías como rinitis alérgica, asma alérgica e hipersensibilidad a venenos de himenópteros (abejas, avispas y hormigas).

En las últimas décadas se han realizado múltiples estudios retrospectivos para evaluar la seguridad de la inmunoterapia subcutánea (ITSC) con alérgenos con base en los índices de reacciones adversas fatales y casi fatales. El empleo de encuestas a prescriptores especialistas ha sido el método de preferencia.

Con este objetivo, el presente artículo de revisión nos describe cuatro estudios de vigilancia realizados desde el año 1987 en EE.UU. Combinados, estos estudios muestran un porcentaje estable de 3-3,4 fatalidades/año hasta el 2001 por colocación de ITSC en su mayoría, aunque también existen reportes de fatalidades tras prueba cutánea con alérgenos.

La validez de estos datos es cuestionada por el diseño retrospectivo de los estudios.

En el año 2008, Bernstein et al. inician el primer estudio prospectivo de vigilancia de ITSC. Se incluyeron miembros de ACAAI y de AAAAI para el registro y llenado de cuestionarios.

El sistema de clasificación modificado de la EAACI en el año 2008 propuesto por Bernstein incluye tres clases de reacciones sistémicas según severidad: Grado I o leves, Grado II o moderadas, Grado III o severas.

Entre el 2008 y 2009, se describieron 8.502 reacciones sistémicas en el 82% de los centros incluidos en el registro; 7,8 eventos por centro; 1 evento cada 1000 inyecciones (74% grado I y 3% grado III).

Entre los factores de riesgo para reacciones fatales y casi fatales por ITSC, se describió una asociación significativa en pacientes con: *\*asma no controlada* (30-92% casos, pacientes con broncoespasmo, recurrencia de síntomas posterior a ci-

clo de esteroides, múltiples visitas a SEM, previo paro respiratorio); *\*ITSC con pólenes* durante pico de polinización (29-41% según serie); *\*reacción sistémica previa* con ITSC (28-42% según serie); *\*uso de adrenalina retrasado o no utilización* (33% y 7-18% respectivo); *\*errores* en dosis o administración (6-27% según serie); *\*inadecuado tiempo de espera* en centro médico tras colocación de ITSC (6-13%); *\*reacciones retardadas* que iniciaron después de los 30 minutos de colocación (6-18%); *\*colocación de ITSC en lugares no supervisados* (4-18%); *\*uso concomitante de betabloqueantes* (0-18%), riesgo no confirmado, menor evidencia con respecto a IECA; *\*dosis de alérgeno administrada y esquema*, evidencia a favor de mayor riesgo de reacciones con mayores dosis de alérgenos (mantenimiento) y esquemas acelerados de ITSC.

### Comentario

Para lograr realizar una evaluación de riesgo, el primer paso debe consistir en la identificación de la incidencia de reacciones sistémicas por ITSC, su caracterización clínica y clasificación de acuerdo con su severidad, así como la descripción de aquellos factores que se han visto relacionados a ellas. Esto constituye el pilar para la formulación de guías prácticas significativas y con validez internacional para posterior aplicación clínica.<sup>1</sup>

Para la disminución de la incidencia de reacciones adversas por ITSC, debe ponerse énfasis en mejorar la seguridad. Esto debe incluir: minimizar el factor humano como errores en la identificación del paciente, extractos alérgicos utilizados no estandarizados con dosis y potencia desconocidas y/o seguridad en el uso de mezclas de alérgenos. La decisión del protocolo a utilizar, así como el uso de premedicación, ha demostrado reducir las reacciones sistémicas (esquemas *cluster* y *rush*). Otra opción a considerar sería el uso de omalizumab como premedicación.

El cuidado meticuloso en la vigilancia de los pacientes antes de la colocación requiere la educación y la capacitación del personal en el proceso de toma de decisiones, y es la piedra angular en la reducción de los efectos adversos.<sup>1</sup>

Diferentes vías de administración y alérgenos modificados están en investigación con el objetivo de mejorar el índice riesgo/beneficio, como se menciona en los párrafos siguientes.

Evidencia reciente también sugiere que la inmunoterapia sublingual a alta dosis (ITSL) es una alternativa eficaz. Canonica y Passalacqua<sup>3</sup> realizaron una revisión de las distintas vías de IT, describieron aspectos positivos y negativos de las rutas oral, bronquial, nasal y sublingual. Hacen hincapié en la potencial necesidad de encontrar alternativas más seguras a la subcutánea tradicional.

Muchos ensayos controlados apoyan la eficacia y seguridad de los ITSL para adultos y niños. Sin embargo, hacen falta más estudios comparativos antes de recomendar este tratamiento como un reemplazo para la inmunoterapia subcutánea.

Se encuentran en investigación el desarrollo de nuevos péptidos y alergoides (moléculas modificadas por tecnología del ADN recombinante) o las llamadas vacunas hipolaérgicas con perfil potencial de mayor seguridad.

Para finalizar, es importante destacar que la inmunoterapia es el único tratamiento que ha demostrado modificar la sensibilidad a alérgenos, por lo cual, al momento de evaluar riesgo/beneficio, y conociendo la incidencia de eventos y los factores de riesgo, continua siendo una opción con eficacia demostrada.<sup>4</sup>

## Bibliografía

1. Malling HJ. Minimising the risks of allergen-specific injection immunotherapy. *Drug Saf* 2000 Oct;23(4):323-332.
2. Casale TB. Status of immunotherapy: Current and future. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:1036-1039.
3. Canonica GW, Passalacqua G. Noninjections routes form immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:437-448.
4. Norman PS. Immunotherapy 1999-2004. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:1013-1023.

# La administración de probióticos a edades tempranas, atopia y asma: un metaanálisis de ensayos clínicos

Probiotic administration in early life, atopy, and asthma: a meta-analysis of clinical trials

Elazab N, Mendy A, Gasana J, Vieira ER, Quizon A, Forno E.

*Pediatrics* 2013;132:e666; originally published online August 19, 2013; DOI: 10.1542/peds.2013-0246

**Comentario a cargo de la Dra. María Cecilia Cavallo**

Servicio de Alergia e Inmunología, Hospital Italiano Garibaldi. Comité Grupo Jóvenes Alergistas. Rosario, Santa Fe, Rep. Argentina.

Correspondencia: ceciliacavallo@gmail.com

## Resumen

### Objetivo

Evaluar los efectos de los probióticos sobre la sensibilización atópica y prevención del asma y sibilancias en niños.

### Métodos

Se realizó un meta-análisis de ensayos clínicos, doble ciego, aleatorizados, controlados con placebo de fuentes bibliográficas desde marzo 2001 hasta marzo de 2013 donde evaluaron el efecto de la administración de probióticos prenatal y/o postnatal dentro del primer año de vida en la prevención de las enfermedades atópicas en los niños sanos de 0 a 18 años. Se utilizaron modelos de efectos aleatorios para calcular las estimaciones de riesgo agrupados. Para evaluar el efecto de los factores potenciales en la eficacia de los probióticos se realizó una meta-regresión

### Resultados

Los probióticos mostraron reducir significativamente el riesgo de sensibilización atópica cuando se administra antes de nacer (RR: 0,88 [IC del 95 %: 0,78 a 0,99],  $p = 0,035$  para un resultado positivo en la prueba cutánea y/o elevados de IgE específica a alérgenos comunes) y después del nacimiento (RR: 0,86 [IC 95 %: 0,75-0,98],  $p = 0,027$ ), pero no redujeron el riesgo de asma/sibilancias (RR: 0,96 [IC del 95 %: 0,85 a 1,07]).

Se evidenció una disminución de la inmunoglobulina E sérica total (IgE) en los pacientes que recibieron probióticos por periodos prolongados (reducción media:  $-7,59$  U / mL [IC del 95 %:  $-14,96$  a  $-0,22$ ],  $p = 0,044$ ).

La administración de *Lactobacillus acidophilus*, en comparación con otras cepas, se asoció con un mayor riesgo de sensibilización atópica ( $P = 0,002$ ).

### Conclusiones

La administración de probióticos prenatal y/o en los primeros años de vida reduce el riesgo de sensibilización atópica y disminuye el nivel total de IgE en niños, pero no reducen el riesgo de asma/sibilancias.

La duración del seguimiento y elección de cepa son factores que modificaron significativamente estos efectos, por lo cuales es necesario más ensayos para establecer dichas variables sobre la prevención de atopia y el asma en los niños.

### Comentario

Los probióticos desempeñan un importante papel en las funciones inmunitaria, digestiva y respiratoria y podrían contribuir de forma significativa en las enfermedades infecciosas, inflamatorias y alérgicas.<sup>1,2</sup>

Se ha postulado que la exposición temprana a las bacterias comensales juega un papel crucial en el equilibrio Th1/Th2 y la maduración de los mecanismos de regulación inmune que está alterado en las enfermedades alérgicas.<sup>3</sup>

Diferentes estudios indican que la administración de probióticos a edad prenatal y temprana reduce los niveles de IgE y el riesgo de sensibilización atópica en niños.<sup>4</sup>

En relación a los probióticos con asma y sibilancias, actualmente no existe evidencia suficiente que apoyan su uso. Algunas publicaciones encontradas han sido contradictorias, habiendo diferencias con respecto a las cepas usadas y al tiempo de administración empleado.<sup>4,5</sup>

A pesar de que existen datos científicos que abalan los beneficios de los probióticos en múltiples patologías, falta evidencia con criterio sistemático que evalúen la eficacia e indicación de los mismos; siendo un desafío para el futuro estudiar de forma más amplia los probióticos para diseñar estrategias en la prevención y tratamiento de las enfermedades alérgicas.

## Bibliografía

1. Rautava S, Kalliomäki M, Isolauri E. Probiotics during pregnancy and breast-feeding might confer immunomodulatory protection against atopic disease in the infant. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2002;109(1):119-121.
2. Osborn DA, Sinn JK. Probiotics in infants for prevention of allergic disease and food hypersensitivity. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(4):CD006475.
3. Van der Aa LB, Heymans HS, van Aalderen WM, Sprickelman AB. Probiotics and prebiotics in atopic dermatitis: review of the theoretical background and clinical evidence. *Pediatr Allergy Immunol* 2010;21:e355-e367
4. Kukkonen K, Savilahti E, Haahtela T, Juntunen-Backman K, Korpela R, Poussa T, Tuure T, Kuitunen M. Probiotics and prebiotic galacto-oligosaccharides in the prevention of allergic diseases: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2007;119(1):192-198.
5. Thomas DW, Greer FR, American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition; American Academy of Pediatrics Section on Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. Probiotics and prebiotics in pediatrics. *Pediatrics* 2010;126:1217-1231

# Reglamento y normas para la presentación de artículos

*Archivos de Alergia e Inmunología Clínica (AAIC)* publica artículos sobre Alergología, Inmunología Clínica o relacionados con ellas en su más amplio sentido. El pedido de publicación deberá dirigirse a: [www.archivos.alergia.org.ar](http://www.archivos.alergia.org.ar), en la sección "Ingrese su manuscrito".

El Comité Editorial se reserva el derecho de rechazar los artículos, así como de proponer modificaciones cuando lo estime necesario. El artículo enviado a *AAIC* para su publicación será sometido a la evaluación por la Secretaría de Redacción y de dos o más jueces que serán designados por el Editor, juntamente con el Consejo Editorial, que serán idóneos en el tema del artículo. Los árbitros se expedirán en un plazo menor de 45 días y la Secretaría de Redacción informará su dictamen de forma anónima a los autores del artículo, así como de su aceptación o rechazo.

La publicación de un artículo no implica que la Revista comparta las expresiones vertidas en él.

*AAIC* considerará los manuscritos basándose en los  Requisitos Uniformes para Preparar los Manuscritos Enviados a Revistas Biomédicas<sup>o</sup> Rev Panam Salud Pública 1998; 3:188-196.

## A. Normativa común a todos los tipos de manuscritos

### Formato

El único formato aceptado será electrónico en archivos tipo Word 6.0 o posterior con páginas diseñadas en tamaño carta o A4, con márgenes superior e inferior a 25 mm, e izquierdo y derecho a 30 mm. Preferentemente a doble espacio. Cada página debe estar numerada en forma consecutiva. Cada nueva sección del manuscrito deberá comenzar en una nueva página. El cuerpo del texto debe estar escrito enteramente en idioma español, a excepción de los campos especiales. Se debe cuidar la ortografía y el estilo del idioma. Se recomienda aprovechar las herramientas de los procesadores de texto para la revisión del manuscrito.

El archivo correspondiente debe ser remitido al sitio

[www.archivos.alergia.org.ar](http://www.archivos.alergia.org.ar), en la sección  Ingrese su manuscrito<sup>o</sup>. Se deberá completar todos los datos solicitados. El sistema acepta archivos de hasta 2 Mb. Las figuras, fotos y otros gráficos pueden agregarse como ficheros adjuntos en el área específica del sistema.

El autor deberá contar con copia de todo lo que remita para su evaluación. Su inclusión en el sistema implica que los autores declaran la originalidad del manuscrito, que no infringe ningún derecho de propiedad intelectual u otros derechos de terceros, que no se encuentra bajo consideración de otra publicación, y que no ha sido previamente publicado.

### Referencias

Se numeran consecutivamente según su orden de aparición en el texto. En el texto deben figurar como números arábigos entre paréntesis. El formato debe respetarse según la National Library of Medicine de Washington. Las abreviaturas de las publicaciones deberán realizarse según las utilizadas por el Index Medicus. La lista puede hallarse en <http://www.nlm.nih.gov/>

No se aceptará como referencia las comunicaciones personales (pueden aclararse en el texto), ni citas a resúmenes que no figuren en actas de la respectiva actividad científica.

### Ejemplos

Los autores deben expresarse con su apellido seguido por las iniciales de los nombres. Para la lista de autores que superen el número de seis, se debe listar los primeros tres y agregar et al. *Obsérvense los signos de puntuación.*

*Formato para artículos:* Parkin DM, Clayton D, Black RJ, et al. Título completo del artículo. Revista año; volumen: página de inicio-página de fin.

**Seretide**<sup>®</sup>  
salmeterol / propionato de fluticasona

**Seretide<sup>®</sup> 100**  
(Salmeterol 50 mcg / Fluticasona 100 mcg)  
Diskus x 60 dosis

**Seretide<sup>®</sup> 250**  
(Salmeterol 50 mcg / Fluticasona 250 mcg)  
Diskus x 60 dosis

**Seretide<sup>®</sup> 500**  
(Salmeterol 50 mcg / Fluticasona 500 mcg)  
Diskus x 60 dosis

**gsk** GlaxoSmithKline

La información para prescribir completa está disponible a pedido en la Dirección Médica de GlaxoSmithKline Argentina S.A. - C. Casares 3690 - B1644BCD - Victoria - Bs. As. Tel.: 4725-8900

• Posología 1 inhalación por la mañana 1 inhalación por la noche

- ☒ **Formato para libros:** Ringsven MD, Bond D. Título del libro, edición, ciudad de edición; editorial; año.
- ☒ **Formato para capítulos:** Phillips SJ, Wishnant JP. Título del capítulo. En: Título del Libro subrayado, editores del libro en formato similar a los autores, edición, ciudad de edición: editorial; año: página de inicio-página de fin.
- ☒ **Formato para páginas Web:** Autores si los hubiere. Título o nombre de la página. Dirección completa de acceso al navegador precedida por <http://...>, mes y año de revisión.

### Tablas

Formato permitido: tablas tipo Word. Las tablas deben completar y no duplicar el texto. Deben estar presentadas en páginas separadas, una tabla por página. Deben entenderse fácilmente. Se numerarán en números arábigos según el orden de mención. Se le colocará un epígrafe breve a cada tabla y se aclararán todas las abreviaturas en forma de pie de página, al final de la tabla. No serán aceptadas fotografías de tablas ni reducciones. Tendrán que estar en idioma español.

### Gráficos

Los gráficos (barras o tortas) en blanco y negro deben ser legibles y claros, deberán estar realizados en formato Excel, independientemente de que se agreguen al texto del manuscrito. Las etiquetas de valores y las leyendas deben ser fácilmente legibles. Preferentemente se deben utilizar fuentes tipo Times New Roman o Arial (12 pts o más). Se prefieren etiquetas directamente en la gráfica más que en la leyenda. La primera letra debe ir en mayúsculas y el resto en minúsculas, no se aceptará todo en mayúsculas. El relleno de los gráficos de barra o de torta debe ser distintivo, evitando los sombreados. Los gráficos en tres dimensiones solo estarán reservados para cuando el gráfico presente tres coordenadas (x, y, z). Si se utilizan más de dos barras en un mismo gráfico, utilizar rellenos con líneas para un contraste adecuado. Si no se cuenta con originales generados por computadora, se puede enviar un juego de fotografías digitales.

### Figuras

Un número razonable de figuras en blanco y negro serán publicadas libre de costo para el autor. Se deberán hacer arreglos especiales con el editor para figuras en color o tablas elaboradas. Las fotografías se deberán enviar en formato digital de 5 megapíxeles mínimo con nombre de archivo **Figura°** seguido del número correlativo de aparición en el texto, con extensión JPG (p. ej.: figura1.jpg) Se prefiere formato TIFF, independientemente que se agreguen al texto del manuscrito. Las figuras escaneadas deben ser realizadas con una definición de 300 dpi. Las figuras deben citarse en el texto y se numerarán en números arábigos según el orden de mención. El epígrafe deberá figurar en el cuerpo del texto al final del texto o de las tablas.

Las tablas, gráficos y figuras que se envíen en archivo aparte deberán tener como nombre de archivo la palabra **Tabla°, Gráfico° o Figura°** según corresponda.

## B. Artículos originales

Deben describir totalmente, pero lo más concisamente posible los resultados de una investigación clínica o de laboratorio que sea original. Todos los autores deben haber contribuido en grado suficiente para responsabilizarse públicamente del artículo. El artículo deberá estar organizado de la siguiente manera:

### Página del Título

El título debe ser conciso pero informativo. A continuación debe figurar el título en idioma inglés. Debe figurar el nombre y apellido de cada autor como así también el nombre de departamento e institución y los grados académicos. Debe constar la declaración de descargo de responsabilidad si las hubiere. Se debe explicitar el nombre, dirección, teléfono, fax y e-mail del autor que se encargará de la correspondencia y las separatas. Procedencia del apoyo recibido (becas, equipos, medicamentos, etc.). En la última línea de la página debe figurar un titulillo que no debe superar los 40 caracteres.

### Página de Resumen (Abstract) y Palabras clave (Key Words)

Tendrá una extensión máxima de 250 palabras. Se evitarán las abreviaturas a menos que sean de uso exten-

**Seretide®**  
salmeterol / propionato de fluticasona

**Seretide® Aerosol HFA 50**  
[Salmeterol 25 mcg]  
Fluticasona 50 mcg]  
Aerosol x 120 dosis

**Seretide® Aerosol HFA 125**  
[Salmeterol 25 mcg]  
Fluticasona 125 mcg]  
Aerosol x 120 dosis

**Seretide® Aerosol HFA 250**  
[Salmeterol 25 mcg]  
Fluticasona 250 mcg]  
Aerosol x 120 dosis

**Posología** ☀ 2 inhalaciones (2 puffs) por la mañana ☾ 2 inhalaciones (2 puffs) por la noche

La información para prescribir completa está disponible a pedido en la Dirección Médica de GlaxoSmithKline Argentina S.A. - C. Casares 3690 - B1644BCD - Victoria - Bs. As. Tel.: 4725-8900

dido en la especialidad (p. ej.: ICAM-1, IgE). Dada la importancia que tienen los resúmenes de los trabajos para su difusión nacional e internacional, los mismos se presentaran de manera estructurada que contendrá:

Los fundamentos o antecedentes (en inglés, background), son una puesta al día del estado actual del problema o sea, cuál es el problema que lleva al estudio. El objetivo (en inglés, objective), define cuál es el propósito del estudio. El lugar de aplicación o marco de referencia (en inglés, setting), delimita el entorno de realización. El diseño (en inglés, design), es el tipo de estudio realizado. La población (pacientes o participantes) (en inglés, population), conforma el material. El método (en inglés, methods), es la forma en que se realizó el estudio. Los resultados (en inglés, results), deben incluir los hallazgos más importantes. Las conclusiones (en inglés, conclusion), deben estar avaladas por los resultados. Se debe hacer hincapié en aspectos u observaciones nuevas.

En atención a la brevedad del resumen, se escribirá en forma puntual más que narrada.

A continuación deben figurar de 3 a 10 palabras clave o frases cortas clave con el fin de facilitar la inclusión del artículo en el repertorio nacional o internacional de bibliografía médica. Se pueden utilizar los términos de la lista MeSH (Medical Subject Headings) disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=mesh>. En hoja aparte se deberá adjuntar un resumen en idioma inglés (abstract) siguiendo los mismos lineamientos que para el realizado en español. Se sugiere un apoyo especial para aquellos que no dominen adecuadamente este idioma para no incurrir en errores gramaticales.

### Abreviaturas y símbolos

Serán aclaradas la primera vez que se expresen en el texto. Los símbolos se anotarán, preferentemente, según las recomendaciones del Sistema Internacional. Cuando se escriban números enteros no se debe utilizar puntuación para indicar los millares, sino un espacio entre ellos. La puntuación se utilizará exclusivamente para la expresión de decimales.

### Texto

#### Introducción

Se debe expresar el propósito del estudio (objetivos) y el resumen del fundamento lógico. No se deben incluir datos ni conclusiones.

#### Métodos

Se debe describir claramente la selección de los sujetos y sus características epidemiológicas. Identificar los métodos, aparatos (nombre y dirección del fabricante) y procedimientos que permitan reproducir los resultados. Proporcionar referencias de métodos acreditados incluidos los estadísticos. Describir brevemente los métodos no bien conocidos o aquellos que han sido modificados. Se debe nombrar la autorización del comité de ética institucional que aplique y la concordancia con la Declaración de Helsinki en su última adaptación.

En el caso de ensayos con medicamentos, se debe aclarar la aplicación del ICH (International Conference in Harmony) y de la resolución ANMAT vigente a la fecha de realizado el estudio. Si se trata de animales, nombrar si se cumplieron normas institucionales, de consejos nacionales o de leyes nacionales que regulen el cuidado y uso de animales de laboratorio. Describir los métodos estadísticos para verificar los datos presentados. Describir todos los procedimientos: aleatorización, abandono de protocolos, software (ej.: epi info).

#### Resultados

Se cuantificarán y presentarán con indicadores apropiados de error (ej.: intervalos de confianza). No depender sólo de p. Se debe seguir una secuencia lógica de los resultados obtenidos. No repetir en el texto los datos de cuadros ni ilustraciones. Limitar su número a las estrictamente necesarias. Solo destacar o resumir las observaciones importantes. Evitar el uso no técnico de términos estadísticos (ej.: muestra, azar, normal, significativo, etc.).

#### Discusión

Hacer hincapié en los aspectos nuevos e importantes del estudio y en las conclusiones que se derivan de ellos o pertinentes para la investigación futura. No repetir lo expresado en otras secciones. Establecer nexos entre objetivos y resultados. Relacionar con los resultados de

# HYPERSOL



Reestablece las defensas naturales

**Estéril**  
sin conservantes

  
**Cassara**

Único Productor Argentino de Aerosoles Antiasmáticos



Obstrucción nasal

Obstrucción con inflamación

Hypersol unidosis / Hypersol

Hypersol B 50 / Hypersol B 100

Fórmula: Cada 100 ml contiene solución salina hipertónica estéril de Cloruro de Sodio al 3%

Fórmula: Cada dosis contiene: Budesonide 50 µg / 100 µg respectivamente

otros trabajos si se considera necesario. Explicitar las debilidades del trabajo.

#### **Agradecimientos**

Se incluirán aquellas instituciones o personas que han sido esenciales por su ayuda técnica, por apoyo financiero o por conflicto de intereses.

### **C. Comunicaciones rápidas**

El Consejo Editor considerará artículos de no más de 5 hojas y dos tablas o figuras resumiendo resultados experimentales de excepcional importancia o urgencia, que requieran una rápida publicación. Los autores deberán identificar y justificar estos artículos en la carta de pedido de evaluación. El formato y características serán idénticos a los artículos originales. Si son aceptados, serán publicados a la brevedad. Los editores pueden elegir (luego de notificarlo) considerar estos artículos para su publicación regular.

### **D. Comunicaciones breves y reportes de casos**

Casos interesantes por su rareza o comunicaciones científicas breves serán considerados para esta sección. Estos artículos deben contar con un título corto en español e inglés, no exceder las tres páginas y una tabla o figura. No deberán contar con más de 10 referencias que sean relevantes. No requiere resumen o abstract.

### **E. Cartas al Editor**

Cartas cortas referidas a artículos publicados recientemente en AAIC y otros aspectos de particular interés para la especialidad, serán evaluados por el Consejo Editorial. Tendrá un pequeño título en español e inglés. Será precedida por el encabezado Sr. Editor:º y deben contar con menos de 500 palabras, incluyendo datos breves en formato de tabla. Contará con un máximo de 5 referencias bibliográficas. Si la carta es aceptada, en todos los casos el Consejo Editorial enviará copia de la

carta al autor del artículo referido, dando oportunidad en el mismo número de edición de la carta, de contestar o comentar la consulta y/u opinión del autor de la carta, con las mismas limitaciones de extensión.

### **F. Artículos de revisión**

Se aceptarán los artículos de revisión de temas concernientes a Alergia e Inmunología o a cualquier tema relacionado con la especialidad. Estos serán solicitados por el Consejo Editorial a autores específicos. Se otorgará prioridad a las revisiones relacionadas con aspectos controvertidos o relacionados con programas de Educación Médica Continua. Deben contar con menos de 20 carillas y con el número de referencias adecuadas para la importancia del tema. Se debe aclarar la metodología para localizar, seleccionar, extraer y sintetizar los datos. El formato será similar a la de los artículos originales, excepto que no contará con Material y Métodos ni Resultados. Se pueden utilizar subtítulos para lograr una mejor presentación didáctica.

### **G. Artículos de opinión**

Los artículos de Opinión serán solicitados exclusivamente por el Consejo Editorial a autores específicos sobre temas de particular interés y/o debate.

### **H. Cesión de derechos**

#### **Modelo de Transferencia de derechos de autor**

El/los autor/es transfieren la propiedad intelectual del artículo a *Archivos de Alergia e Inmunología Clínica* en el caso de que el manuscrito sea publicado. El/los abajo firmante/s declaran que el artículo es original, que no infringe ningún derecho de propiedad intelectual u otros derechos de terceros, que no se encuentra bajo consideración de otra publicación y que no ha sido previamente publicado. El/los autor/es confirman que han revisado y aprobado la versión final del artículo.

# FLUTICORT

Fluticasona propionato 50 mcg / 125 mcg / 250 mcg



La fluticasona argentina



Único Productor Argentino de Aerosoles Antiasmáticos

 Reduce los síntomas y las exacerbaciones del asma

 Potente acción antiinflamatoria pulmonar

## I. Lista de control

- Carta de solicitud de presentación con la transferencia de los derechos
- Carta en caso de existir Conflicto de Intereses
- Manuscrito en formato Word
- Números de página en extremo superior derecho
- Doble espacio
- Nombre completo de los autores y sus grados académicos
- Afiliaciones institucionales y recursos de fondos (sponsorización)
- Dirección del Autor encargado de la Correspondencia (incluyendo e-mail)
- Titulillo (frase de menos de 40 caracteres que resuma al título)
- Resumen y Abstract (no más de 250 palabras)
- Lista de palabras clave y de Keywords
- Lista de abreviaturas y acrónimos
- Secciones iniciadas en páginas separadas
- Referencias a doble espacio en página separada, respetando formato
- Epígrafes a doble espacio en páginas separadas
- Figuras y fotos en formato digital compatible
- Tablas a doble espacio
- Nota de copyright

## J. Declaración de privacidad

Los nombres y direcciones de correo introducidos en esta revista se usarán exclusivamente para los fines declarados por esta revista y no estarán disponibles para ningún otro propósito u otra persona.