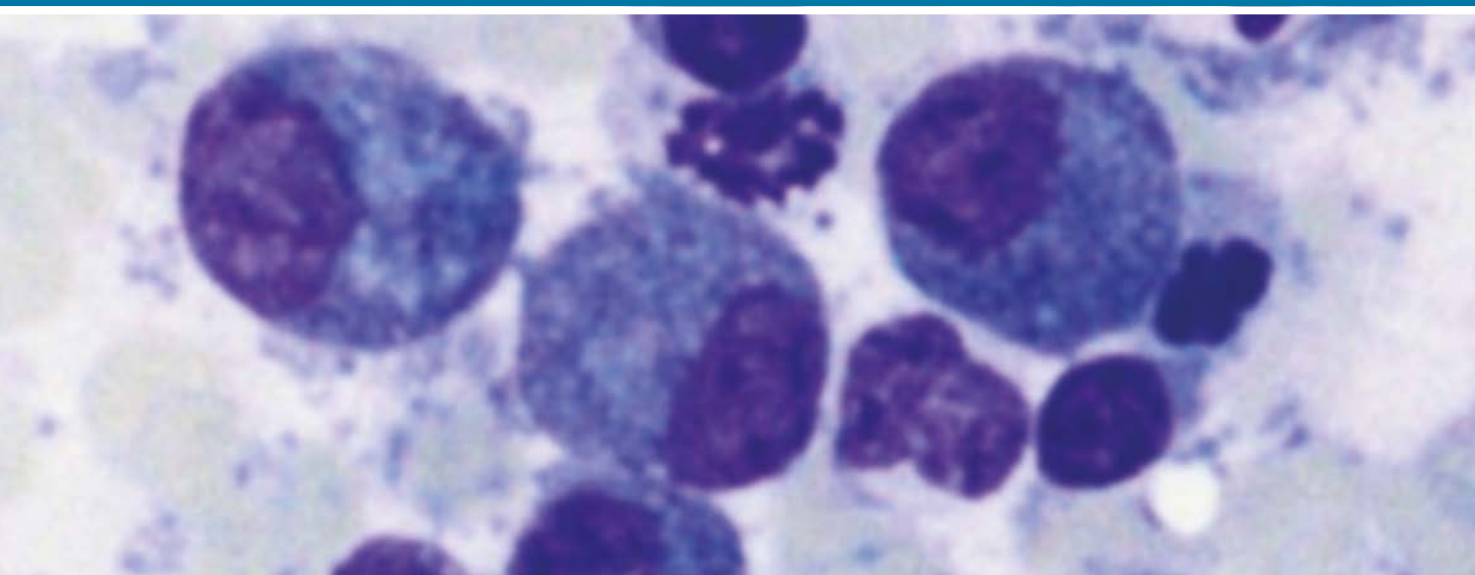


Archivos de Alergia e Inmunología Clínica

Publicación trimestral y suplementos - Volumen 49 - Número 1 - Año 2018



EDITORIAL

Editorial

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Vía de las lectinas, una ruta del
complemento en construcción

MONOGRAFÍAS

Angioedema hereditario

Síndrome hipereosinofílico

Hipersensibilidad al níquel en pacientes sometidos a
cirugía con técnica de Nuss por pectus excavatum

Publicación Oficial de

AAeIC

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

TODO CAMBIA CUANDO se RESPIRA VIDA.

Línea

RESPIRATORIA PHOENIX

neumoterol
BUDESONIDE - FORMOTEROL

CLAVULOX
amoxicilina + ácido clavulánico 500mg/1g

NEUMOTIDE
FLUTICASONA + SALMETEROL

ROLAST
MONTELUKAST

neumotex
BUDESONIDE
bronquial

neumotex
BUDESONIDE
nebu

Ambril
AMBROXOL

Aeroxina
CLARITROMICINA

Aeroxina[®] UD
CLARITROMICINA

ISMIGEN[®]
INMUNOESTIMULANTE
SUBLINGUAL



PRESENTACIONES:

- **Neumoterol 200:** envases con 60 y 120 cápsulas con polvo para inhalar
- **Neumoterol 400:** envases con 60 cápsulas con polvo para inhalar
- **Clavulox 1g:** envases con 14 comprimidos recubiertos
- **Clavulox 500 mg:** envases con 14 comprimidos recubiertos
- **Neumotide 125mcg / 25mcg:** Aer. x 120 Dosis
- **Neumotide 125mcg / 25mcg:** Aer. x 120 Dosis c/Aerocámara
- **Neumotide 250mcg / 25mcg:** Aer. x 120 Dosis
- **Rolast 10 mg:** envases con 30 comprimidos recubiertos
- **Rolast 4 y 5 mg:** envases con 30 comprimidos masticables
- **Neumotex Nebu:** envases con 20 ml de suspensión para nebulizar (100mg/100ml)
- **Ambril:** Jarabe x 120 ml (5 ml / 15 mg).
- **Aeroxina:** envases con 500 mg x 16 comprimidos.
- **Aeroxina:** envases con 250mg/5ml, polvo para suspensión oral x 60ml.
- **Aeroxina UD:** envases con 500 mg x 5 / 8 / 10 comprimidos recubiertos de Liberación Prolongada
- **Neumotex Bronquial:** Aerosol 200 mcg por 100 dosis (c/s aerocámara) Aerosol 200 mcg por 200 dosis
- **Ismigen:** Lisado bacteriano liofilizado x 10 comprimidos sublinguales



Material exclusivo para uso de profesionales de la salud. Para mayor información comuníquese al 0800-222-0818 / 011 4489-8300 / info@phoenix.com.ar
Laboratorio Elea Phoenix S.A. Calle (R202) Gral. Juan Gregorio Lemos N° 2809 (B1613AJE), Los Polvorines, Pcia. de Buenos Aires.



PHOENIX
Vías Respiratorias

www.respiroonline.com.ar





AAIC

Editores

Juan Carlos Muiño, Daniel O. Vazquez

Editores Asociados

Adrián Kahn, Gabriel Gattolin

Secretarios de Redacción

Julio Orellana, Mónica Marocco, Cora Onetti

Comité Consultivo

Ansotegui, Ignacio J. (España)

Ardusso, Ledit R. F. (Rosario)

Báez, José Ricardo (Mendoza)

Beltramo, Dante (Córdoba)

Bottasso, Oscar (Rosario)

Bózzola, Martín (Buenos Aires)

Calvo Gil, Mario (Chile)

Cejas, Arturo Hugo (Córdoba)

Crisci, Carlos D. (Rosario)

Curet, Carlos A. (Córdoba)

Docena, Guillermo H. (La Plata)

Gargiulo, Pascual Ángel (Mendoza)

Isasi, Sadí Cossy (Córdoba)

Juárez, Claudio Patricio (Córdoba)

Juncos, Luis (Córdoba)

Lozano, Alejandro (Córdoba)

Máspero, Jorge F. (Buenos Aires)

Neffen, Hugo E. (Santa Fe)

Parisi, Claudio A. S. (Buenos Aires)

Penissi, Alicia Beatriz (Mendoza)

Saranz, Ricardo J. (Córdoba)

Schuhl, Juan F. (Uruguay)

Serra, Horacio M. (Córdoba)

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

Registro de propiedad intelectual en trámite

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^o

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

Moreno 909 | (CI091AAS) Ciudad Autónoma de Buenos Aires | Rep. Argentina

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

secretaria@aaaic.org.ar | aaaic@aaaic.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 | <http://www.publat.com.ar>

SUMARIO

Summary

EDITORIAL | EDITORIAL

EDITORIAL

Editorial

Daniel O. Vazquez

ARTÍCULO DE REVISIÓN

REVIEW ARTICLE

VÍA DE LAS LECTINAS, UNA RUTA DEL COMPLEMENTO EN CONSTRUCCIÓN

Lectin pathway, a complement route under construction

Alexander Ariel Padrón-González,
Alberto Juan Dorta-Contreras

MONOGRAFÍAS

MONOGRAPHS

ANGIOEDEMA HEREDITARIO

Hereditary angioedema

Irene María Méndez Ayala, María Alejandra Quiroga

4 SÍNDROME HIPEREOSINOFÍLICO
Hypereosinophilic syndrome
Lorena Cerutti

5 HIPERSENSIBILIDAD AL NÍQUEL
EN PACIENTES SOMETIDOS A CIRUGÍA
CON TÉCNICA DE NUSS POR PECTUS
EXCAVATUM
Hypersensitivity to nickel in patients
undergoing surgery with Nuss technique
for pectus excavatum
Paola Marchetti Schinder, Laura Oviedo.

REGLAMENTO DE PUBLICACIONES RULES OF PUBLICATIONS

REGLAMENTO Y NORMAS PARA LA PRESENTACIÓN DE ARTÍCULOS

13

SUMARIO ANALITICO

Analytical summary

EDITORIAL

EDITORIAL

Daniel O.Vazquez

ARTÍCULO DE REVISIÓN

VÍA DE LAS LECTINAS, UNA RUTA DEL COMPLEMENTO EN CONSTRUCCIÓN

Introducción: El sistema del complemento puede ser activado por tres vías: clásica, alternativa y de las lectinas, esta última en fase de estudio para su completamiento.

Objetivo: Describir hasta donde se ha avanzado en la construcción de la vía de las lectinas, sus iniciadores, activadores, reguladores, cascada enzimática y sus funciones biológicas.

Metodología: Se realizó una revisión sobre el tema en estudio empleando artículos de libre acceso en la base de datos Pubmed y los trabajos publicados por el grupo de trabajo de la Universidad de Goettigen, la Universidad de Aarhus en Dinamarca y el Laboratorio Central de Líquido Cefalorraquídeo (LABCEL) de la Universidad de Ciencias Médicas de La Habana en los últimos cinco años comprendidos en el período de enero de 2012 a marzo del 2017.

Desarrollo: Los iniciadores de la vía de las lectinas son las moléculas de reconocimiento colec-

tininas y ficolinas circulantes en sangre, que participan en muchos procesos del organismo. Los activadores de esta vía son las MASP 1, 2 presentes como proenzimas; y la MASP 3, MAp 19 y 44 actúan como reguladoras. La cascada enzimática luego del reconocimiento es similar a la ruta clásica.

Conclusiones: Las colectinas y ficolinas inician la vía de las lectinas. Sus activadores son las MASP 1, 2. Los reguladores son la MASP-3, y las MAp 19 y 44. Similar a la clásica en su cascada enzimática. Es la más antigua en la filogenia por eso participa en muchos procesos en el organismo.

Alexander Ariel Padrón-González,
Alberto Juan Dorta-Contreras

MONOGRAFÍAS

ANGIOEDEMA HEREDITARIO

Irene María Méndez Ayala, María Alejandra Quiroga

SÍNDROME HIPEREOSINOFÍLICO

Lorena Cerutti

HIPERSENSIBILIDAD AL NÍQUEL EN PACIENTES SOMETIDOS A CIRUGÍA CON TÉCNICA DE NUSS POR PECTUS EXCAVATUM

Paola Marchetti Schinder, Laura Oviedo.

EDITORIAL

Editorial

ARCHIVOS DE ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA 2018;49(1):4

Estimados socios

Este nuevo número de la revista Archivos de Alergia e Inmunología Clínica es una muestra más del trabajo y esfuerzo mancomunado en favor de la actualización del conocimiento científico y en beneficio de todos los socios de la AAAeIC.

En esta ocasión cabe destacar la publicación de un trabajo de revisión de colegas extranjeros y tres monografías de los alumnos del Curso Superior de Especialistas de la AAAeIC.

En referencia al excelente artículo llamado **“Vía de las lectinas, una ruta del complemento en construcción”**, es necesario destacar que los autores son dos colegas cubanos: Alexander Ariel Padrón-González y Alberto Juan Dorta-Contreras, quienes confiaron en el prestigio y nivel científico de nuestra revista para su publicación, lo que no hace más que confirmar que nuestra Asociación sigue siendo la vidriera para Latinoamérica y ello nos debe llenar de orgullo.

Por otro lado, las tres monografías: **“Angioedema Hereditario”**, **“Síndrome hipereosinofílico”**, e **“Hipersensibilidad al níquel en pacientes sometidos a cirugía con técnica de Nuss por pectus excavatum”**, que se presentan en este número, ponen de manifiesto la sólida formación de los más jóvenes en el seno de nuestra Asociación, siendo este uno de los objetivos primordiales que buscamos ya que en ellos se encuentra depositado el futuro de la especialidad.

Por lo tanto creemos que los trabajos que se presentan en esta ocasión, por su originalidad y calidad científica, nos invitan a disfrutar de su lectura y nos deben motivar a continuar por esta senda.

Con la mirada puesta en el XLI Congreso Anual de la AAAeIC...
¡Les dejo un fraternal abrazo!

Dr. Daniel O. Vazquez
Presidente AAAeIC

VÍA DE LAS LECTINAS, UNA RUTA DEL COMPLEMENTO EN CONSTRUCCIÓN

Lectin pathway, a complement route under construction

Alexander Ariel Padrón-González¹, Alberto Juan Dorta-Contreras²

RESUMEN

Introducción: El sistema del complemento puede ser activado por tres vías: clásica, alternativa y de las lectinas, esta última en fase de estudio para su completamiento.

Objetivo: Describir hasta donde se ha avanzado en la construcción de la vía de las lectinas, sus iniciadores, activadores, reguladores, cascada enzimática y sus funciones biológicas.

Metodología: Se realizó una revisión sobre el tema en estudio empleando artículos de libre acceso en la base de datos Pubmed y los trabajos publicados por el grupo de trabajo de la Universidad de Goettigen, la Universidad de Aarhus en Dinamarca y el Laboratorio Central de Líquido Cefalorraquídeo (LABCEL) de la Universidad de Ciencias Médicas de La Habana en los últimos cinco años comprendidos en el período de enero de 2012 a marzo del 2017.

Desarrollo: Los iniciadores de la vía de las lectinas son las moléculas de reconocimiento colectinas y ficolinas circulantes en sangre, que participan en muchos procesos del organismo. Los activadores de esta vía son las MASP 1, 2 presentes como proenzimas; y la MASP 3, MAp 19 y 44 actúan como reguladoras. La cascada enzimática luego del reconocimiento es similar a la ruta clásica.

Conclusiones: Las colectinas y ficolinas inician la vía de las lectinas. Sus activadores son las MASP 1, 2. Los reguladores son la MASP-3, y las MAp 19 y 44. Similar a la clásica en su cascada enzimática. Es la más antigua en la filogenia por eso participa en muchos procesos en el organismo.

Palabras claves: vía de las lectinas, iniciadores, activadores, reguladores, cascada enzimática, funciones biológicas.

ABSTRACT

Introduction. The complement system can be activated in three ways: classical, alternative and lectins, the latter in the study phase for its completion.

Objective. To describe the progress made in the construction of the lectin pathway, its initiators, activators, regulators, enzymatic cascade and its biological functions.

Methods. A review was made on the subject under study using articles of free access in the Pubmed database and the works published by the working group of the University of Goettigen, the University of Aarhus in Denmark and the Central Laboratory of Cefalorraquídeo liquid (LABCEL) of the University of Medical Sciences of Havana in the last five years included in the period from January 2012 to March 2017.

Development. The initiators of the lectin pathway are the collectin recognition molecules and circulating ficolins in blood, which participate in many processes of the organism. The activators of this pathway are MASP 1, 2 present as proenzymes; and MASP 3, MAp 19 and 44 act as regulators. The enzymatic cascade after recognition is similar to the classical route.

Conclusions. Collectins and ficolines initiate the lectin pathway. Its activators are MASP 1, 2. The regulators are MASP-3, and MAp 19 and 44. Similar to the classic in its enzymatic cascade. It is the oldest in phylogeny so it participates in many processes in the body.

Key words: lectins pathway, initiators, activators, regulators, enzymatic cascade, biological functions.

ARCHIVOS DE ALERGI A E INMUNOLOGÍA CLÍNICA 2018;49(1):5-12

INTRODUCCIÓN

En el siglo XIX Erlich y Morgenroth identificaron el complemento¹. Está integrado por más de 60 proteínas zimógenas plasmáticas circulantes y de membrana, sus receptores y reguladores, los que interactúan entre sí con una fina regulación. Luego de activadas secuencialmente, desencadenan una cascada enzimática proteolítica que amplifica sus efectos y puede accionar en la superficie o interior celular, plasma y tejidos²⁻⁴.

Puede iniciarse por tres vías: clásica, alternativa, y de las lectinas (**Figura 1**).

Al activarse una de las vías finalmente todas convergen en la activación y amplificación de la convertasa C3, que activa la convertasa C5 y finalmente se forma el complejo de ataque de membrana (MAC). Sus reguladores pueden estar solubles o adheridos a membranas⁸⁻¹¹.

La clásica se inicia por la unión de la molécula de reconocimiento C1q de antígenos patógenos, complejos antígenos-anticuerpos, y polisacáridos bacterianos. Esta requiere

1. Médico. Residente de Inmunología. Instituto de Ciencias Básicas y Preclínicas: "Victoria de Girón". Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Cuba. paxander@infomed.sld.cu

2. Licenciado en Bioquímica. Máster en Desarrollo Social. Doctor en Ciencias de la Salud. Profesor Titular. Investigador Titular. Laboratorio Central de Líquido Cefalorraquídeo (LABCEL). Facultad de Ciencias Médicas "Miguel Enríquez", Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Cuba. adorta@infomed.sld.cu

Correspondencia: Dr. Alexander Ariel Padrón-González. Calle 64 final, Pinar del Río. Cuba. Tel: 48817926. paxander@infomed.sld.cu

Los autores declaran no poseer conflictos de intereses.

Recibido: 30/11/2017 | Aceptado: 15/04/2018

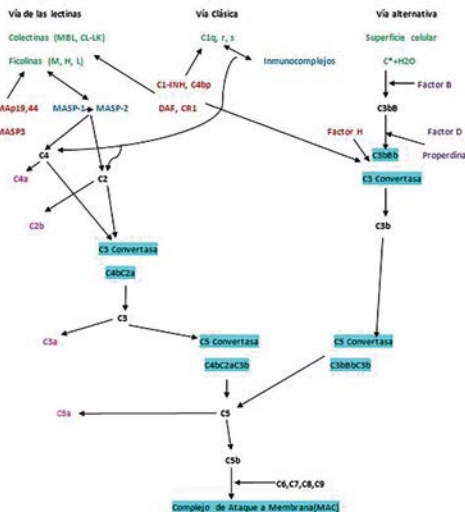


Figura 1. Integración de las 3 vías de activación del complemento. Modificada a partir de Kjaer TR y cols., 2013⁵, Degn SE y cols.⁶ y Sarma JV y Ward PA 2011⁷. Leyenda de colores: iniciadores, color verde; activadores, color azul; inhibidores, color rojo; activadores de vía alternativa, color violeta; inhibidores de las tres vías, color rojo; anafilatoxinas, color rosado. Recuadros azules: elementos comunes de todas las vías.

re de la presencia de inmunoglobulinas por lo que se considera parte de la inmunidad adaptativa¹²⁻¹⁴.

El reconocimiento de antígenos patogénicos de tipo carbohidrato por colectinas y ficolinas asociados a proteínas serinas (MASP-1, MASP-2) activa la vía de las lectinas. La síntesis fundamental de los componentes de esta ruta ocurre en el hígado y actualmente se ha demostrado su síntesis intratecal^{9,11,15}. Actualmente no se conocen totalmente los componentes de esta vía, sus funciones y su ubicación en la cascada enzimática por lo que se dice que se encuentra en construcción y se investiga arduamente en su esclarecimiento.

La vía alternativa al igual que la vía de las lectinas se mantiene activada a bajos niveles y constantemente en las superficies células normales. La alternativa puede empezar con la hidrólisis de C3 (componente plasmático del complemento) y la unión al factor B y D, por la activación de la properdina u otras proteasas como calicreína, por eso se considera que junto a la de las lectinas pertenecen al sistema inmune innato¹⁶.

Las plaquetas activadas, la trombina y algunos factores de la coagulación pueden activar tanto la vía alternativa como la vía de las lectinas a partir de diferentes sitios de la cascada del complemento hasta la convertasa C3 o C5 lo que demuestra el nexo de la cascada de la coagulación y el complemento¹⁷⁻¹⁹.

Inicialmente se creía que su única función del complemento era la lisis celular. Hoy se sabe que elimina estructuras propias alteradas, participa en la inflamación, modula la respuesta inmune innata y adaptativa, mantiene

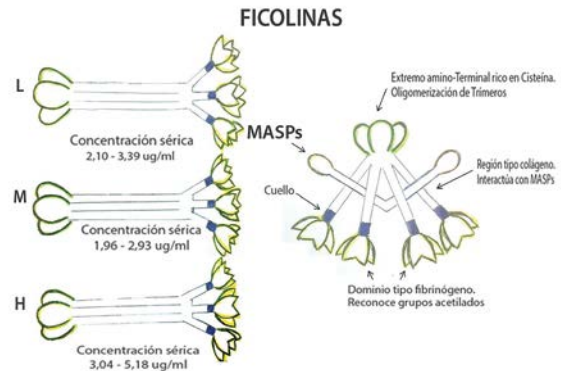


Figura 2. Estructura general de las colectinas. Modificado a partir de Kjaer TR y cols. 2013⁵, Padilla-Docal B y cols. 2009²⁷.

la homeostasis regula procesos durante la organogénesis. Además permite eliminar inmunocomplejos, confiere protección en el sistema nervioso central a partir de su activación intratecal y difusión al líquido cefalorraquídeo, facilita la regeneración y el desarrollo orgánico, acopla las acciones de Linfocitos T y B^{20,21}.

El objetivo de la presente revisión es describir hasta donde se ha avanzado en la construcción de la vía de las lectinas, sus iniciadores, activadores, reguladores, cascada enzimática y sus funciones biológicas.

Para ello se realizó una revisión sobre el tema en estudio empleando artículos de libre acceso en la base de datos PubMed en los últimos cinco años comprendidos en el período de enero de 2012 a marzo del 2017 y de los trabajos publicados en este mismo periodo por el grupo de trabajo de la Universidad de Goettingen, la Universidad de Aarhus en Dinamarca y el Laboratorio Central de Líquido Cefalorraquídeo (LABCEL) de la Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Este grupo investiga el papel de la vía de las lectinas en el sistema nervioso central en particular^{15,20,21}.

La activación del complemento por vía de las lectinas es la más recientemente descubierta en relación con la ruta clásica y la alternativa. Todos los elementos que la integran y sus etapas no se han dilucidado completamente. Sus iniciadores son las moléculas de reconocimiento denominadas colectinas (MBL, CL-L1, CL-K1, CL-LK) y ficolinas (M, H y L) circulantes en sangre. En la periferia son producidas en el hígado excepto ficolina-M, que se origina en granulocitos y monocitos, y ficolina-H, que además se forma en células alveolares en los pulmones pero puede sintetizarse de alguna manera en el sistema nervioso central. Esta última afirmación actualmente se encuentra en estudio. Estas forman complejos con dos proteasas séricas aso-

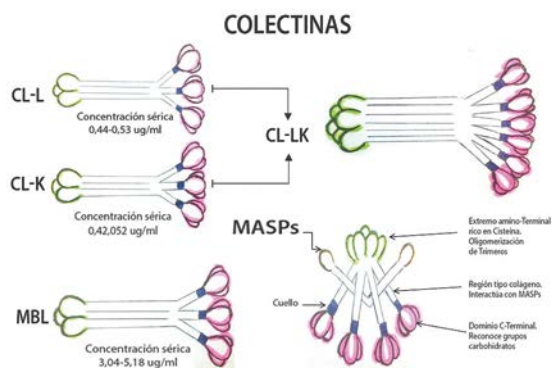


Figura 3. Estructura general de las ficolinas. Realizadas las modificaciones a partir de Beltrame MH 2017³² y Kilpatrick DC, Chalmers JD 2012⁴³.

ciadas a MBL: (MASPs) MASP-1, MASP-2, dos proteínas asociadas a MBL: MAp19(sMAP) y MAp44 (MAP-1) que regulan el proceso junto a MASP-3²²⁻²⁴.

MOLÉCULAS INICIADORAS DE LA VÍA DE LAS LECTINAS

Las colectinas y ficolinas son proteínas similares en la estructura oligomérica en su región amino terminal, y el dominio de tipo colágeno que interactúa con las MASPs. Su diferencia reside en el sitio carboxilo terminal, donde las colectinas tienen un dominio de reconocimiento para diferentes elementos (CRD) de carbohidratos de tipo lectina C (dependiente de calcio) y las ficolinas uno de tipo fibrinógeno^{25,26} (Figura 2).

Entre sus dominios las colectinas tienen un dominio alfa-helicoidal, reconocen grupos de manosa glicosilados, acetil-N-glucosamina y L-fucosa en superficies celulares con una afinidad variable²⁸.

La lectina de unión a manosa (MBL) fue la primera proteína que se descubrió que podía iniciar la vía de las lectinas, gracias a que su concentración en suero en la fase aguda de los procesos infecciosos se eleva considerablemente y pudo ser cuantificada. Está formada por tres cadenas polipeptídicas asociadas por puentes disulfuros. Las estructuras triméricas aisladas no son funcionales a diferencia de los tetrameros circulantes. Sintetizada principalmente en el hígado como otros reactantes de fase aguda, pero hoy se conoce su síntesis intratecal^{22,29,30}.

La MBL es capaz de unirse con alta afinidad a patrones polisacáridos o glicoconjugados presentes en bacterias (*Pseudomonas*, *Mycobacterium leprae* y *M. tuberculosis*) y

virus (HIV, influenza A) entre otros microorganismo y disminuir su infecciosidad. Usualmente no activa el complemento en tejidos normales³¹⁻³⁵.

Su concentración sérica se estima de 0,59 $\mu\text{g/ml}$ a 3,00 $\mu\text{g/ml}$. La región promotora del gen MBL2 se codifica en el cromosoma 10. Entre sus funciones se encuentra la maduración de células dendríticas y producción de citoquinas²². CL-K1 (colectina del riñón, CL-11 o COLEC 11) descubierta en el 2006 posee una cadena polipeptídica de 34 kDa con puentes disulfuros que estabilizan el trímero. Expresada en los riñones, glándulas suprarrenales e hígado en mayor cuantía. Forma complejos heterodiméricos con la CL-L1 llamados CL-LK. Se une con a antígenos carbohidratados de tipo manosa o fucosa de diferentes microorganismos, virus y estructuras propias alteradas y activa la MBL. Está codificada en el cromosoma 2 sitio 2p25.3. Su nivel medio circulante es de 0,42 a 0,52 $\mu\text{g/ml}$ ³⁶⁻³⁹.

CL-L1 (colectina del hígado, COLEC 10 ó CL-10) está codificada en el gen COLEC 10 en el cromosoma 8 sitio q23-24.1. Su nivel medio sérico es de 0,44 a 0,53 $\mu\text{g/ml}$. Se encuentra circulando con CL-K1 y forma un complejo heteromérico CL-LK que se encuentra verdaderamente soluble, además interactúa en el líquido cefalorraquídeo, se asocia a las MASPs y así activa el complemento al reconocer sus ligandos^{40,41}.

Las ficolinas M (ficolina 1), L (ficolina 2, P35) y H (ficolina 3, antígeno Hakata) son trímeros o multímeros con un tallo en triple hélice y tres cabezas globulares. Las ficolinas 1, 2 y 3 están codificadas por las genes *FCN1*, *FCN2* y *FCN3*, respectivamente. Las estructuras de la 1 y la 2 son semejantes en un 80%, y la 3 solo tiene un 48% de homología con las anteriores. Reconocen N-acetil-D-glucosamina y galactosamina siendo el grupo acetil el motivo de enlace del dominio tipo colágeno^{42,43}.

En las ficolina el dominio fibrinógeno determina la especificidad hacia los patrones moleculares asociados a patógenos y los asociados a daño. Actúan como opsoninas la L y H, la M es un receptor fagocítico, estimulan la secreción de interferón gamma, interleucina 6,17, factor de necrosis tumoral y óxido nítrico por los macrófagos^{42,43} (Figura 3).

Ficolina M expresada en monocitos, granulocitos, plasmocitos, bazo y médula ósea, forma un complejo oligomérico de 250 kDa. Puede estar en las membranas celulares o en el plasma con una concentración de 0.5-1,0 $\mu\text{g/ml}$. Es la única ficolina que se une al ácido siálico de la superficie de bacterias y células del sistema inmune. EL gen *FCN1* está localizado en el cromosoma 9 sitio q34⁴².

Ficolina L expresada en el hígado, pulmones y plasma, en una concentración media de 3-4 $\mu\text{g/ml}$. Su estructura es tetramérica con 4 triples hélices. Reconoce compuestos acetilados de peptidoglicanos, ácido lipoteicoico, lipopolisacáridos, y β -(1-3)-d-glucanos de patrones moleculares

asociados a patógenos (virus, bacterias y hongos) y de células apoptóticas. Además se une a elastina, ADN y pentraxinas^{43,44}.

Ficolina H, primera descubierta en los humanos, es el iniciador de la vía de las lectinas más abundante en plasma. Su concentración media es de 19,500 µg/ml. Su cadena polipeptídica de 35 kDa forma subunidades triméricas que se oligomerizan. Sintetizada en hígado y pulmones. Reconoce pocos ligandos acetilados microbianos y virales, pero puede mediar como una opsonina la eliminación de células propias alteradas⁴⁴.

Las ficolinas en general pueden ser sintetizadas en el sistema nervioso central como parte de la activación intratecal del complemento¹⁵.

ACTIVADORES DE LA VÍA DE LAS LECTINAS

Los activadores de esta vía son las MASP (proteasas séricas asociadas a MBL) presentes como proenzimas o zimógenos. En su mayoría son sintetizadas en el hígado aunque puede plantearse su síntesis intratecal, son dímeros dependientes de calcio. Para su activación requiere su dimerización que se produce por la región N-Terminal que es la responsable de la dimerización de MASPs y la asociación con las colectinas y ficolinas. La composición de los complejos que forman con las colectinas y ficolinas aún no está bien esclarecido. El gen *MASP1* en el cromosoma 1 en el sitio p27 es donde codifican MASP-1, MASP-3, mientras el gen *MASP2* lo hace en el cromosoma 1 en el sitio q36^{20,21,46}.

La estructura de las MASPs se parece a C1r y C1s de la ruta clásica, pues poseen seis dominios: 2 dominios CUB, uno proteico tipo factor de crecimiento epidérmico (EGF), dos proteínas de control o repeticiones consenso cortas, un péptido señal y un dominio serina proteasa. Se plantea que circula en forma de homodímeros por lo dominios CUB1-EGF, lo que posibilitan su unión a la MBL. MASP-1 primero se autoactiva y luego escinde el complejo unido de MASP-2 activándolo, separa la unión de C2 a C4b. Puede generar C3 de manera directa evitando el complejo C4b2a, pero en menor grado. No puede escindir C4^{47,48}.

MASP-2 es incapaz de autoactivarse necesita la acción de MASP-1. Su concentración plasmática es de 0,5 µg/ml. Una vez activada es la única que escinde C4 en C4a (se libera en la fase fluida) y C4b que tiene un grupo tioéster que se une a los grupos hidroxilos o amidas de las superficies microbianas. Después se une C2, este es escindido por C1s o MASP-2 entonces se libera C2b a la fase fluida, mientras que C2a se mantiene junto a C4b. El complejo C4bC2a es la C3-convertasa que puede activar C3 liberando C3a y C3b que se une también por

el grupo tioéster a la superficie microbiana. Tanto C4b como C3b son opsoninas que facilitan la fagocitosis de microorganismos^{48,49}.

REGULADORES DE LA VÍA DE LAS LECTINAS

Las proteínas de las vías de las lectinas que actúan como reguladoras hasta el momento son las MAp44, MAp19 y la MASP-3. En su mayoría son sintetizadas en el hígado. MAp44 y MAp19 tienen alta homología estructural con MASP-1 y MASP-2 y pueden considerarse como proteínas truncadas derivadas de estas. Poseen similar afinidad para MBL y ficolinas.

MAp44 se ha aislado en el músculo esquelético y corazón, se codifica en el mismo sitio que MASP-1 y MASP-3. MAp 19 se codifica en el mismo sitio que MASP-2. Tanto la MAp44 como la MAp19 no poseen actividad enzimática como las MASPs ni tienen afinidad por C2 ni C4 por lo que inhiben la generación de la convertasa C3. Dicho en otras palabras, ambas MAp44 y MAp19 son fragmentos no enzimáticos de las MASPs^{21,26}.

La MASP-3 identificada en el 2001 puede encontrarse en el colon y cerebro, codifica en el mismo sitio que MASP-1. Hasta hace pocos años se desconocía su función pero ahora en los últimos años se ha visto que compite con la MASP-2 por la unión a MBL lo que impide la activación de C4 por MASP-2. Se encuentra circulando asociada a la ficolina 3 (ficolina H) fundamentalmente. Su concentración en microgramos por ml sérica es de 5,56 a 8,30 y en plasma es de 5,61 a 8,60. Posee 5 dominios compartidos con MASP-1 su diferencia radica en el dominio de serinas proteasas (SP) en el extremo carboxilo terminal que en MASP-3 tiene un rol inhibitorio de la actividad proteolítica del complejo MBL-MASPs sobre C4^{21,26}.

Otras formas de regulación de la vía de las lectinas pueden estar dada por la interrelación con las otras vías del complemento. Por ejemplo, el inhibidor C1 y C4bp son reguladores negativos solubles. C1 sintetizado en el hígado y monocitos se une de manera covalente a las MASP-1 y MASP-2 activadas lo que inactiva su actividad proteolítica pero no se une a MASP-3. Por otro lado, el C4bp sintetizado en el hígado se une a C4b y causa la disminución de la convertasa C3^{1,4}.

PASOS O CASCADA DE LA VÍA DE LAS LECTINAS

A diferencia de la vía clásica y de la vía alternativa, la vía de las lectinas aún no ha sido totalmente esclarecida su cascada enzimática. De ahí la importancia de conocer lo que se ha podido avanzar en el conocimiento de esta vía que aunque es la única que actualmente se construye su cascada,

TABLA 1. Asociaciones encontradas en diversas enfermedades y componentes de las vías de las lectinas.

Componentes de la vía de las lectinas	Enfermedades a la que se asocian
MASPs y MAp44	Enfermedades cerebro- y cardiovasculares, inflamación, trombosis, y factores de riesgo de estas como dislipidemia, obesidad e hipertensión arterial ⁵³ .
MASP-1 y MASP-2	Degeneración macular; lesión en la perfusión de isquemia cerebral ^{54,55} .
MBL	Daño agravado de tejidos luego de lesiones isquémicas cardíacas, cerebrovasculares, aumento en aterosclerosis, isquemia durante daño renal, diabetes mellitus tipo 1, enfermedades autoinmunes e inflamatorias (enfermedad de Crohn), tumores de ovarios, aumento del riesgo de enfermar de meningocelitis ⁵⁶⁻⁶¹ .
Ficolinas	Importantes para enfrentar enfermedades virales y bacterianas. La ficolina L aumenta la fagocitosis y la lisis del <i>Trypanosoma cruzi</i> y <i>Leishmaniasis</i> spp. Se reporta que ficolina I elimina células propias modificadas. Por su actividad proinflamatoria pueden correlacionarse con enfermedades reumatológicas ⁶²⁻⁶⁶ .
CL-K1 y MASP-3	Síndrome 3MC (Carnevale, Mingarelli, Malpuech y Michels) ⁶⁷ .

proviene evolutivamente de los invertebrados como parte de la inmunidad innata. Las dificultades encontradas para su total esclarecimiento se deben en primer lugar a las concentraciones en que se encuentran que están en el orden de los nanogramos⁵⁰.

Las colectinas y ficolinas se encuentran circulando unidas a las MASPs en forma de complejos. Luego del reconocimiento de diferentes carbohidratos en las superficies celulares de microorganismos invasores o glicocáliz aberrante de células apoptóticas, necróticas, malignas, o deprivadas de oxígeno por los dominios moleculares de reconocimiento se inicia la actividad enzimática proteolítica de las MASP lo que desencadena la vía de las lectinas que es similar en sus etapas a la clásica aunque se entronca con la vía clásica a nivel de C4^{23,42,43}.

Las vías de activación del complemento convergen en la escisión proteolítica de C3 en C3a (anafilotoxina) y C3b (opsonina), esta última se une de manera covalente a la superficie celular y se asocia con la convertasa C3 (C4b2a o C3bBb) ensamblando la convertasa C5 que escinde C5 en C5a (anafilotoxina) y C5b (opsonina). C5b opsoniza algunas superficies celulares lo que permite la unión no covalente de los componentes terminales del complemento C6,7,8 y 9 en el MAC. El MAC forma canales en la membrana celular que provocan lisis y muerte de microorganismos. Se generan mediadores inflamatorios C3a y C5a, y las opsoninas aumentan la eliminación de células microbianas, apoptóticas y necróticas^{1,2,17}.

IMPORTANCIA PRÁCTICA EN LA MEDICINA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA DE LA VÍA DE LAS LECTINAS

La vía de las lectinas es la más antigua en la filogenia por eso deben participar en muchos procesos fisiopatológicos

del organismo. Esta vía tiene un papel importante en la integridad de los organismos vivos incluyendo a los vertebrados y al hombre. A partir del conocimiento de las propiedades y mecanismos básicos se han podido encontrar algunas relaciones con diversas entidades en el adulto y en neonatos⁵¹.

Hasta el momento las posibles aplicaciones médicas se reducen a asociaciones con diversas entidades. También se han descubierto asociaciones cuando se produce de forma natural la deficiencia de alguno de los componentes de la vía. En el caso de la vía de las lectinas en específico la deficiencia de MBL se correlaciona en la clínica con numerosas enfermedades, pero solo cuando se está en presencia de una inmunodeficiencia de otra causa. Por ejemplo esta inmunodeficiencia es muy común y se ha encontrado en pacientes que sufren meningocelitis eosinofílica por *A. cantonensis* y que poseen un perfil muy similar al de otros pacientes pediátricos con una inmunodeficiencia de base y que no se habían podido dilucidar su causa⁵².

De forma general se han encontrado algunas evidencias que asocian a esta vía, alguna de las cuales quedan resumidas en la siguiente **Tabla 1**.

CONCLUSIONES

Las colectinas y ficolinas inician la vía de las lectinas al reconocer patrones moleculares asociados a microorganismos. Sus activadores son la MASP-1 y la MASP-2. Los reguladores son la MASP-3, y las MAp 19 y 44. Esta vía es similar a la clásica en su cascada enzimática y es la más antigua en la filogenia; por eso participa en muchos procesos en el organismo. Actualmente se trabaja en el completamiento de la vía en el descubrimiento del funcionamiento de sus componentes y en las futuras aplicaciones clínicas.

BIBLIOGRAFÍA

- Mella A, Messina M, Lavacca A, Biancone L. Complement cascade and kidney transplantation: The rediscovery of an ancient enemy. *World J Transplant* [Internet]. 2014 [citado 2017 Mar 03]; 4(3): 168-175. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4208079/>
- Merle NS, Noe R, Halbwachs-Mecarelli L, Fremeaux-Bacchi V, Roumenina LT. Complement System Part II: Role in Immunity. *Front Immunol*. [Internet]. 2015 [citado 2017 Ene 03]; 6: 257. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4443744/>
- Kouser L, Abdul-Aziz M, Nayak A, Stover CM, Sim RB, Kishore U, Properdin and Factor H: Opposing Players on the Alternative Complement Pathway "See-Saw". *Front Immunol* [Internet]. 2013 [citado 2017 Ene 03]; 2013(4): 93. Disponible en: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2013.00093/full/>
- Cho H. Complement regulation: physiology and disease relevance. *Korean J Pediatr* [Internet]. 2015 [citado 2017 Ene 07]; 58(7): 239-244. Disponible en: <https://synapse.koreamed.org/search.php?where=aview&cid=10.3345/kjp.2015.58.7.239&code=0052KJP&vmode=FULL>
- Kjaer TR, Thiel S, Andersen GR. Toward a structure-based comprehension of the lectin pathway of complement. 2013 Elsevier Ltd. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.molimm.2013.05.007>
- Degn SE, Jensenius JC, Thiel S. Disease-Causing Mutations in Genes of the Complement System. DOI: 10.1016/j.ajhg.2011.05.011.
- Sarma JV, Ward PA. The Complement System. *Cell Tissue Res*. 2011 Jan; 343(1): 227-235. doi: 10.1007/s00441-010-1034-0.
- Alawieh A, Elvington A, Tomlinson S. Complement in the Homeostatic and Ischemic Brain. *Front Immunol* [Internet]. 2015 [citado 2017 Ene 03]; 6: 417. Disponible en: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2015.00417/full>
- Nesargikar PN, Spiller B, Chavez R. The complement system: history, pathways, cascade and inhibitors. *Eur J Microbiol Immunol (Bp)* [Internet]. 2012 [citado 2017 Ene 03]; 2(2): 103-111. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3956958/>
- Pandya PH. Complement System in Lung Disease. *Am J Respir Cell Mol Biol* [Internet]. 2014 [citado 2017 Ene 03]; 51(4): 467-473. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4189484/>
- Degn SE, Jensen L, Olszowski T, Jensenius JC, Thiel S. Co-Complexes of MASP-1 and MASP-2 Associated with the Soluble Pattern-Recognition Molecules Drive Lectin Pathway Activation in a Manner Inhibitable by MASP-4. *J Immunol August* [Internet]. 2013 [citado 2017 Ene 07]; 191(3): 1334-1345. Disponible en: <http://www.jimmunol.org/content/191/3/1334.full>
- Brennan FH, Anderson AJ, Taylor SM, Woodruff TM, Rutenberg MJ. Complement activation in the injured central nervous system: another dual-edged sword? *J Neuroinflammation* [Internet]. 2012 [citado 2017 Ene 03]; 2012(9): 137. Disponible en: <https://jneuroinflammation.biomedcentral.com/articles/10.1186/1742-2094-9-137>
- Farrar CA, Asgari E, Schwaebel WJ, Sacks SH. Which pathways trigger the role of complement in ischemia/reperfusion injury? *Front Immunol* [Internet]. 2012 [citado 2017 Ene 13]; 2012(3): 341. Disponible en: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2012.00341/full>
- Wei J, Labaze G, Hou YJ, Babarsh B, Stutz H, Lee H, Worah S, Zhang M. Role of Complement System in Septic Shock. *Clin Dev Immunol* [Internet]. 2012 [citado 2017 Ene 03]; 2012: 407324. Disponible en: <http://downloads.hindawi.com/journals/cdi/2012/407324.pdf>
- Dorta Contreras AJ, Padilla Docal B, Jensen AK, Schmitz M, Zerr I, ReiberH, Jensenius JC. "Blood- cerebrospinal fluid diffusion and intrathecal synthesis of lectin complement pathway components." Conference "IMMUNOCOLOMBIA2015 - 11th Congress of the Latin American Association of Immunology - 10o. Congreso de la Asociación Colombiana de Alergia, Asma e Inmunología". Disponible en: http://www.frontiersin.org/MyFrontiers/Events/AbstractDetails.aspx?ABS_DOI=10.3389/conf.fimmu.2015.05.00022
- Zewde N, Gorham RD, Dorado A, Morikis D. Quantitative Modeling of the Alternative Pathway of the Complement System. *PLoS One* [Internet]. 2016 [citado 2017 Ene 03]; 11(3): e0152337. Disponible en: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0152337>
- Hebecker M, Józsi M. Factor H-related Protein 4 Activates Complement by Serving as a Platform for the Assembly of Alternative Pathway C3 Convertase via Its Interaction with C3b Protein1. *J Biol Chem* [Internet]. 2012 [citado 2017 Ene 03]; 287(23): 19528-19536. Disponible en: <http://www.jbc.org/content/287/23/19528.full>
- Merle NS, Church SE, Fremeaux-Bacchi V, Roumenina LT. Complement System Part I – Molecular Mechanisms of Activation and Regulation. *Front Immunol* [Internet]. 2015 [citado 2017 Ene 03]; 2015(6): 262. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4451739/>
- Dobó J, Szakács D, Oroszlán G, Kortvely E, Kiss B, Boros E et al. MASP-3 is the exclusive pro-factor D activator in resting blood: the lectin and the alternative complement pathways are fundamentally linked. *Sci Rep* [Internet]. 2016 [citado 2017 Ene 03]; 2016(6): 31877. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4989169/>
- Dorta Contreras AJ, Padilla Docal B, Pérez Martín O, Arias Morales A, HansottoReiber H, Jensenius JC. MASP2 and MBL: Dynamics and Intrathecal synthesis. *Front Immunol* 2013. Conference Abstract: 15th International Congress of Immunology (ICI). doi: 10.3389/conf.fimmu.2013.02.00929 Disponible en: http://www.frontiersin.org/10.3389/conf.fimmu.2013.02.00929/event_abstract
- Dorta-Contreras AJ, Padilla-Docal B, Iglesias González IM, Martínez-Larrarte JP, Castillo-González W, González-Losada C, González-Argote J, Jensenius JC. MASP4: diffusion from blood to cerebrospinal fluid and intrathecal synthesis. *The FASEB Journal* 2016;30(1) Supplement 970.1 DOI: 10.1096/fj.1530-6860.Disponible en: http://www.fasebj.org/content/30/1_Supplement/970.1.short
- Thiel S, Jensen L, Degn SE, Nielsen HJ, Gál P, Dobó J et al. Mannan-binding lectin (MBL)-associated serine protease-1 (MASP-1), a serine protease associated with humoral pattern-recognition molecules: normal and acute-phase levels in serum and stoichiometry of lectin pathway components. *Clin Exp Immunol* [Internet]. 2012 [citado 2017 Ene 03]; 169(1): 38-48. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2249.2012.04584.x/full>
- Laursen TL, Sandahl TD, Stoy S, Schiødt FV, Lee WM, Vilstrup H et al. Circulating mannan-binding lectin, M-, L-, H-ficolin, and collectin-liver-1 levels in patients with acute liver failure. *Liver Int* [Internet]. 2015 [citado 2017 Ene 03]; 35(3): 756-763. doi: 10.1111/liv.12682. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/liv.12682/full>
- Ohtani K, Suzuki Y, Wakamiya N. Biological Functions of the Novel Collectins CL-L1, CL-K1, and CL-P1. *J Biomed Biotechnol* [Internet]. 2012 [citado 2017 Ene 03]; 2012: 8. Disponible en: <http://downloads.hindawi.com/journals/biomed/2012/493945.pdf>
- Troegeler A, Lugo-Villarino G, Hansen S, Rasolofy V, Henriksen ML, Mori K, et al. Collectin CL-LK Is a Novel Soluble Pattern Recognition Receptor for Mycobacterium tuberculosis. *PLoS ONE* [Internet]. 2015 [citado 2017 Ene 03]; 10(7): e0132692. doi:10.1371/journal.pone.0132692. Disponible en: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0132692>
- Hansen S, Jorgensen D, Palarasah Y, Thielens NM, Nielsen C, Jensen PH, et al. Heteromeric Complexes of Native Collectin Kidney 1 and Collectin Liver 1 Are Found in the Circulation with MASPs and Activate the Complement System. *J Immunol* [Internet]. 2013 [citado 2017 Mar 07]; 191:6117-6127. Disponible en: <http://www.jimmunol.org/content/191/12/6117.full>
- Padilla-Docal B, Dorta-Contreras AJ, Bu-Coifu-Fanego R, Callol-Barroso J. Rol de la lectina de unión a manosa en infecciones parasitarias. *Rev Panam Infectol* 2009; 11 (3):45-48

28. Bayarri-Olmos R, Hansen S, Henriksen ML, Storm L, Thiel S, Garred P et al. Genetic Variation of COLEC10 and COLEC11 and Association with Serum Levels of Collectin Liver 1 (CL-L1) and Collectin Kidney 1 (CL-K1). *PLoS One* [Internet]. 2015 [citado 2017 Ene 03]; 10(2): e0114883. Disponible en: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0114883>
29. Reiber H, Padilla-Docal B, Jensenius JC, Dorta-Contreras AJ. Mannan-binding lectin in cerebrospinal fluid: a leptomeningeal protein. *Fluids Barriers CNS*. 2012 Aug 13;9(1):17. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 22889364.
30. Padilla Docal B, Ramírez Agüera PJ, Reiber H, Jensenius JC, Dorta Contreras AJ. Reibergrama para evaluar la síntesis intratecal de Lectina de unión a Manosa. *Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas*. 2014; 33(2). http://bvs.sld.cu/revistas/ibi/vol33_02_14/ibisu214.htm[24/02/201514:02:49]
31. Osthoff M, Brown KD, Kong DCM, Daniell M, Eisen DP. Activation of the lectin pathway of complement in experimental human keratitis with *Pseudomonas aeruginosa*. *Mol Vis* [Internet]. 2014 Jan 6 [citado 2017 Ene 13]; 20(1): 38–45. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3888499/>
32. Andrade FA, Beltrame MH, Bini VB, Gonçalves LB, Boldt ABW, de Messias-Reason IJ. Association of a new *FCN3* haplotype with high ficolin-3 levels in leprosy. *PLoS Negl Trop Dis* [Internet]. 2017 [citado 2017 Jun 30]; 11(2): e0005409. Disponible en: <http://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0005409>
33. Liu C, He T, Rong Y, Du F, Ma D, Wei Y et al. Association of mannose-binding lectin polymorphisms with tuberculosis susceptibility among Chinese. *Sci Rep* [Internet]. 2016 [citado 2017 Jun 07]; 6: 36488. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5095599/>
34. Zinyama-Gutsire RB, Chasela C, Madsen HO, Rusakaniko S, Kallestrup P, Christiansen M et al. Role of mannose-binding lectin deficiency in HIV-1 and schistosoma infections in a rural adult population in Zimbabwe. *PLoS One* [Internet]. 2015 [citado 2017 Jun 17]; 10(4): e0122659. Disponible en: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0122659>
35. Verma A, White M, Vathipadiekal V, Tripathi S, Mbianda J, Jeong M et al. Human H-ficolin inhibits replication of seasonal and pandemic influenza A viruses. *J Immunol* [Internet]. 2012 [citado 2017 Jun 17]; 189(5): 2478–2487. Disponible en: <http://www.jimmunol.org/content/189/5/2478.short>
36. Girija UV, Furze CM, Gingras AR, Yoshizaki T, Ohtani K, Marshall JE et al. Molecular basis of sugar recognition by collectin-K1 and the effects of mutations associated with 3MC síndrome. *BMC Biol* [Internet]. 2015 [citado 2017 Ene 13]; 13: 27. Disponible en: <https://bmcbiol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12915-015-0136-2>
37. Antony JS, Ojuronbe O, Kremsner PG, Velavan TP. Lectin Complement Protein Collectin 11 (CL-K1) and Susceptibility to Urinary Schistosomiasis. *PLoS Negl Trop Dis* [Internet]. 2015 [citado 2017 Ene 03]; 9(3): e0003647. Disponible en: <http://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0003647>
38. Ma YJ, Skjold MO, Garred P. Collectin-11/MASP Complex Formation Triggers Activation of the Lectin Complement Pathway - The Fifth Lectin Pathway Initiation Complex. *J Innate Immun* [Internet]. 2013 [citado 2017 Ene 03]; 5(3): 242–250. Disponible en: <https://www.karger.com/Article/FullText/345356>
39. Selman L, Henriksen ML, Hansen S. An enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) for quantification of human collectin 11 (CL-11, CL-K1). *J Immunol Methods* [Internet]. 2012 [citado 2017 Ene 03]; 375(1-2): 182–188. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3657160/>
40. Axelgaard E, Jensen L, Dyrland TF, Nielsen HJ, Enghild JJ, Thiel S et al. Investigations on Collectin Liver 1. *J Biol Chem* [Internet]. 2013 [citado 2017 Ene 03]; 288(32): 23407–23420. doi: 10.1074/jbc.M113.492603. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3743509/>
41. González-Losada C, Castillo-González W, Rodríguez-Pérez JA, Jensenius JC, Zerr I, Schmitz-Dorta-Contreras AJ. CL-K1, a Novel Lectin Pathway Component is a Leptomeningeal Protein. *FASEB J* 2017;321: 882.3 Disponible en: http://www.fasebj.org/content/31/1_Supplement/882.3.abstract?sid=bf1491af-e5d3-4336-900f-5037ec95f49f
42. Ma YJ, Doni A, Romani L, Jürgensen HJ, Behrendt N, Mantovani A et al. Ficolin-1–PTX3 Complex Formation Promotes Clearance of Altered Self-Cells and Modulates IL-8 Production. *J Immunol* [Internet]. 2013 [citado 2017 Ene 13]; 191(3): 1324–1333. Disponible en: www.jimmunol.org/content/191/3/1324.long
43. Kilpatrick DC, Chalmers JD. Human L-Ficolin (Ficolin-2) and Its Clinical Significance. *J Biomed Biotechnol* [Internet]. 2012 [citado 2017 Ene 03]; 2012: 138797. Disponible en <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2012/138797/>
44. Geno KA, Kennedy RE, Sawyer P, Brown CJ, Nah MH. Ficolin-2 inhibitors are present in sera after prolonged storage at –80 °C. *PeerJ* [Internet]. 2016 [citado 2017 Ene 03]; 2016(4): e2705. Disponible en: <https://peerj.com/articles/2705/>
45. Castillo-González W, González-Losada C, Rodríguez-Pérez JA, Jensenius JC, Zerr I, Schmitz M, Dorta-Contreras AJ. H Ficolin: Polymerization and Aggregation from Blood to Cerebrospinal Fluid. *FASEB J* 2017; 31: 882.4 Disponible en http://www.fasebj.org/content/31/1_Supplement/882.4.abstract?sid=622e9756-4b1a-429e-85d9-f1fd037d9d0
46. Megyeri M, Harmat V, Major B, Végh A, Balczér J, Héja D et al. Quantitative Characterization of the Activation Steps of Mannan-binding Lectin (MBL)-associated Serine Proteases (MASPs) Points to the Central Role of MASP-1 in the Initiation of the Complement Lectin Pathway. *J Biol Chem* [Internet]. 2013 [citado 2017 Ene 03]; 288(13): 8922–8934. Disponible en: <http://www.jbc.org/content/288/13/8922.full/>
47. Dobó J, Pál G, Cervenak L, Gál P. The emerging roles of mannose-binding lectin-associated serine proteases (MASPs) in the lectin pathway of complement and beyond. *Immunol Rev* [Internet]. 2016 [citado 2017 Ene 03]; 274(1):98–111. Disponible en: <http://www.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/imr.12460/full>
48. Frauenknecht V, Thiel S, Storm L, Meier N, Arnold M, Schmid J-P et al. Plasma levels of mannan-binding lectin (MBL)-associated serine proteases (MASPs) and MBL-associated protein in cardio- and cerebrovascular diseases. *Clin Exp Immunol* [Internet]. 2013 [citado 2017 Ene 03]; 173(1): 112–120. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3694541/>
49. Matsushita M, Endo Y, Fujita T. Structural and Functional Overview of the Lectin Complement Pathway: Its Molecular Basis and Physiological Implication. *Arch. Immunol* [Internet]. 2013 [citado 2017 Ene 03]; 61(4): 273–283. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007%2F00005-013-0229-y>
50. Ali YM, Lynch NJ, Haleem KS, Fujita T, Endo Y, Hansen S et al. The Lectin Pathway of Complement Activation Is a Critical Component of the Innate Immune Response to Pneumococcal Infection. *PLoS Pathog* [Internet]. 2012 [citado 2017 Ene 03]; 8(7): e1002793. Disponible en: <http://www.journals.plos.org/plospathogens/article?id=10.1371/journal.ppat.1002793>
51. Cedzynski M, Swierczko AS, Kilpatrick DC. Factors of the Lectin Pathway of Complement Activation and Their Clinical Associations in Neonates. *J Biomed Biotechnol* [Internet]. 2012 [citado 2017 Ene 03]; 2012: 8. Disponible en: <http://downloads.hindawi.com/journals/biomed/2012/363246.pdf>
52. Martini Robles L, Dorta-Contreras AJ. *Angiostrongylus cantonensis*. Emergencia en América. Edit. Academia. La Habana. Cuba. 2016:8–10.
53. Orsini F, Chrysanthou E, Dudler T, Cummings WJ, Teizo Fujita MT, Demopoulos G et al. Mannan binding lectin-associated serine protease-2 (MASP-2) critically contributes to post-ischemic brain injury independent of MASP-1. *J Neuroinflammation* [Internet]. 2016 [citado 2017 Ene 03]; 13(1): 213. Disponible en: <http://jneuroinflammation.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12974-016-0684-6>
54. Dobó J, Pál G, Cervenak L, Gál P. The emerging roles of mannose-binding lectin-associated serine proteases (MASPs) in the lectin pathway of complement and beyond. *Immunol Rev* [Internet]. 2016 [citado 2017 Ene 03]; 274(1):98–111. Disponible en: <http://www.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/imr.12460/full>
55. Frauenknecht V, Thiel S, Storm L, Meier N, Arnold M, Schmid J-P et al. Plasma levels of mannan-binding lectin (MBL)-associated serine proteases (MASPs) and MBL-associated protein in cardio- and cerebrovascular diseases. *Clin Exp Immunol* [Internet]. 2013 [citado 2017 Ene 03]; 173(1): 112–120. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3694541/>

56. Eisen DP, Osthoff M. If there is an evolutionary selection pressure for the high frequency of MBL2 polymorphisms, what is it. *Clin Exp Immunol* [Internet]. 2014 [citado 2017 Ene 03]; 176(2): 165–171. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3992028/>
57. Shushimita S, Pol P, Bruin RWF, Ijzermans JNM, Kooten CV, Dor FJM. Mannan-Binding Lectin Is Involved in the Protection against Renal Ischemia/Reperfusion Injury by Dietary Restriction. *PLoS One* [Internet]. 2015 [citado 2017 Ene 03]; 10(9): e0137795. Disponible en: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0137795>
58. Østergaard JA, Ruseva MM, Malik TH, Hoffmann-Petersen IT, Pickering MC, Thiel S et al. Increased Autoreactivity of the Complement-Activating Molecule Mannan-Binding Lectin in a Type 1 Diabetes Model. *J Diabetes Res* [Internet]. 2016 Feb 10 [citado 2017 Ene 03]; 2016: 1825738. Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/jdr/2016/1825738/>
59. Col-Araz N, Oguzkan-Balci S, Baspinar O, Sever T, Balat A, Pehlivan S. Mannose Binding Lectin and Macrophage Migration Inhibitory Factor Gene Polymorphisms in Turkish Children with Cardiomyopathy: No Association with MBL2 Codon 54 A/B Genotype, but an Association between MIF -173 CC Genotype. *Int J Med Sci* [Internet]. 2012 [citado 2017 Ene 03]; 9(6): 506–512. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3427956/>
60. Choteau L, Vasseur F, Lepretre F, Figeac M, Gower-Rousseau C, Dubuquoy L. Polymorphisms in the Mannose-Binding Lectin Gene are Associated with Defective Mannose-Binding Lectin Functional Activity in Crohn's Disease Patients. *Sci Rep* [Internet]. 2016 [citado 2017 Ene 13]; 2016(6): 29636. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/srep29636/>
61. Swierzko AS, Szala A, Sawicki S, Szemraj J, Sniadecki M, Sokolowska A et al. Mannose-Binding Lectin (MBL) and MBL-associated serine protease-2 (MASP-2) in women with malignant and benign ovarian tumours. *Cancer Immunol Immunother* [Internet]. 2014 [citado 2017 Ene 13]; 63(11): 1129–1140. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4209098/>
62. Luz PR, Boldt AB, Grisbach C, Kun JF, Velavan TP, Messias-Reason IJ. Association of L-ficolin levels and FCN2 genotypes with chronic Chagas disease. *PLoS One* [Internet]. 2013 [citado 2017 Ene 03]; 8(4): e60237. c. Disponible en: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0060237/>
63. Mishra A, Antony JS, Sundaravadivel P, Tong HV, Meyer CG, Reshma D. Association of Ficolin-2 Serum Levels and FCN2 Genetic Variants with Indian Visceral Leishmaniasis. *PLoS One* [Internet]. 2015 [citado 2017 Ene 03]; 10(5): e0125940. Disponible en: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0125940/>
64. Ma YJ, Doni A, Romani L, Jürgensen HJ, Behrendt N, Mantovani A, Garred P. Ficolin-1-PTX3 complex formation promotes clearance of altered self-cells and modulates IL-8 production. *J Immunol* [Internet]. 2013 Aug 1 [citado 2017 Ene 17]; 191(3): 1324–1333. Disponible en: <http://www.jimmunol.org/content/191/3/1324>
65. Padrón González AA, Dorta Contreras AJ. Activación del complemento por la vía de las lectinas: rol en las enfermedades reumáticas. *Revista Cubana de Reumatología* [Internet]. 2017. Disponible en: <http://www.revreumatologia.sld.cu/index.php/reumatologia/article/view/585>
66. Bjarnadottir H, Arnardottir M, Ludviksson BR. Frequency and distribution of FCN2 and FCN3 functional variants among MBL2 genotypes. *Immunogenetics* [Internet]. 2016 [citado 2017 Ene 03]; 68: 315–325. Disponible en: <http://link.springer.com/article/10.1007/s00251-016-0903-4>
67. Girija UV, Furze CM, Gingras AR, Yoshizaki T, Ohtani K, Marshall JE et al. Molecular basis of sugar recognition by collectin-K1 and the effects of mutations associated with 3MC syndrome. *BMC Biology* [Internet]. 2015 [citado 2017 Jun 11]; 13:27. Disponible en: <http://www.pnas.org/content/109/26/10498.full>

ANGIOEDEMA HEREDITARIO

Hereditary angioedema

Irene María Méndez Ayala¹, María Alejandra Quiroga¹

ARCHIVOS DE ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA 2018;49(1):13-23

CONTENIDO

Siglas	3
Introducción	3
Epidemiología.....	4
Genética.....	4
Fisiopatología.....	5
AEH con deficiencia de C1 inhibidor - tipo I y tipo II....	5
C1 Inhibidor.....	5
Bradiquinina	7
AEH con C1 inhibidor normal.....	9
Manifestaciones clínicas	10
Diagnóstico de AEH.....	11
Historia clínica detallada.....	11
Examen físico	11
Análisis de laboratorio	12
Diagnóstico diferencial.....	13
Tratamiento del AEH	16
Manejo del ataque agudo.....	16
Indicaciones.....	16
Medicación	16
Profilaxis	17
A largo plazo	17
A corto plazo.....	18
Conclusiones.....	19
Bibliografía.....	20

ABREVIATURAS

AE	angioedema
AEH	angioedema hereditario
AEH I	angioedema hereditario tipo I
AEH II	angioedema hereditario tipo II
AINE	antiinflamatorio no esteroideo
C4	fracción 4 del complemento
C1-INH	proteína C1 inhibidor
FXII- HAE	angioedema hereditario por mutación en el gen del factor XII.
FXII	factor XII
IECA	inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina
U-HAE	angioedema hereditario de etiología desconocida.

INTRODUCCIÓN

El *angioedema hereditario* es un trastorno autosómico dominante de baja prevalencia causado por la deficiencia en los niveles plasmáticos de la proteína C1 inhibidor o su disfunción.

Se caracteriza por episodios recurrentes de edema subcutáneo o submucoso no pruriginoso que puede tener severas consecuencias, discapacitando y comprometiendo la vida del paciente.

Existen 2 tipos de *angioedema hereditario*: el primero asociado a deficiencia en los niveles plasmáticos de C1 Inhibidor, con 2 subtipos: tipo I deficiencia cuantitativa de C1 Inhibidor y tipo II con niveles normales o elevados de C1 inhibidor pero disfuncional. El segundo con C1 inhibidor normal el cual comprende: 1) el asociado a mutaciones en el gen del factor XII y 2) el de etiología desconocida.

Por ser un trastorno raro, de baja prevalencia, es subdiagnosticado y no sospechado por los médicos y dado que la carga genética es muy importante, no se realiza la pesquisa diagnóstica en muchos familiares de pacientes. Por lo que es crucial su correcto y oportuno diagnóstico.

Como consecuencia, las complicaciones prevenibles y tratables son erróneamente manejadas con terapias habituales para otros tipos de angioedema sin buena respuesta a las mismas.

Con el advenimiento de nuevas terapias efectivas y métodos diagnósticos, se ha enfatizado la pesquisa de miembros

1. Curso Superior de Especialistas en Alergia e Inmunología Clínica, Año 2015.

Correspondencia: secretaria@aaaaic.org.ar

Los autores declaran no poseer conflictos de intereses.

de la familia de pacientes con el objetivo de lograr reducir la morbilidad y mortalidad asociada a esta patología. Hasta el advenimiento de terapias efectivas, su mortalidad se encontraba entre el 20 y el 30%.

EPIDEMIOLOGÍA

El *angioedema hereditario* es una patología rara que representa aproximadamente el 2% de todas las causas de angioedema y se presenta en 1/10.000 - 1/50.000 personas en todo el mundo¹.

Afecta todas las razas y sexos en iguales proporciones², aunque existe una predisposición mayor del sexo femenino a presentar cuadros más severos¹.

El diagnóstico se hace en la 2da y 3ra década, pero los síntomas comienzan en la niñez y adolescencia sin ser identificados, sobre todo si no hay antecedentes familiares.

Aproximadamente el 40% de los pacientes experimenta su primer episodio antes de los 5 años de edad y el 75 % a la edad aproximada de 15 años¹.

Los síntomas en la infancia son leves, la severidad va incrementándose a partir de la pubertad, aunque existen algunos reportes de pacientes que manifiestan disminución de los síntomas con el correr de los años. El 5% de los pacientes permanecen asintomáticos¹.

GENÉTICA

El *angioedema hereditario* (AEH) es un desorden autosómico dominante causado por disminución en los niveles plasmáticos o en la función de la proteína C1 inhibidor (C1-INH), debido a la mutación en uno de los dos alelos del gen que codifica para C1- INH, denominado SERPING1, ubicado en el cromosoma 11 (11q11-q13.1). La posición de la mutación dentro del gen determinará el tipo de AEH resultante^{3,4}.

Si bien es una patología principalmente heredada, aproximadamente en el 50% de los casos⁴ la ausencia de antecedentes familiares no descarta su diagnóstico debido a que se estima que en el 20 a 25% de los pacientes la mutación puede aparecer espontáneamente^{4,6}.

Se han identificado hasta la actualidad más de 300 mutaciones diferentes en el gen C1-INH en pacientes con AEH⁷.

Se han descrito principalmente 2 tipos de AEH: con deficiencia de C1-INH y con C1-INH normal⁸.

El grupo con deficiencia de C1-INH se subdivide en 2 subtipos: tipo I que representa el 80-85% de los casos definido por concentraciones plasmáticas reducidas de la proteína C1-INH (con niveles alrededor del 5 al 30% de los valores esperados), en el cual la mutación se produce en todo el gen dando como resultado una proteína anormal que no es secretada, con disminución en los niveles de C1-INH tanto antigénico como funciona⁷.

En contraste, en el tipo II (15 a 20% de los casos) la mutación se encuentra generalmente en la sustitución de un único aminoácido principalmente en el exón 8 (en el sitio activo o cerca de él) y se manifiesta con niveles séricos de C1-INH relativamente normales o incluso levemente aumentados pero disfuncional (C1-INH antigénico normal pero funcional disminuido)^{4,7,9}.

El segundo tipo de AEH ha sido descrito recientemente y no se encuentra relacionado con la deficiencia de C1-INH. Se divide también en 2 subtipos. En el primero, una subpoblación de pacientes presenta una mutación sin causa aparente en el gen que codifica el factor XII en la posición 309, donde una treonina es reemplazada por lisina o arginina y se presenta predominantemente (pero no exclusivamente) en pacientes de sexo femenino^{4,8,10}.

El otro subgrupo de pacientes no presenta mutación en el factor XII, y se lo ha denominado AEH de causa desconocida¹¹.

FISIOPATOLOGÍA

ANGIOEDEMA HEREDITARIO CON DEFICIENCIA DE C1 INHIBIDOR - TIPO I Y TIPO II

C1 inhibidor

El C1-INH es un miembro de la familia de las *serpinas*, proteínas inhibidoras de proteasas, que se sintetiza principalmente en los hepatocitos pero puede serlo en los monocitos⁹. Participa en la regulación de varias cascadas metabólicas que producen inflamación¹². Como su nombre lo indica, bloquea la activación del primer componente de la vía clásica del complemento, la C1 esterasa⁹.

La C1 esterasa circula por el torrente sanguíneo en forma inactiva y es activada durante procesos inmunológicos. Su función es iniciar la activación de la cascada del complemento escindiendo proteínas de la vía clásica (C4 y C2)⁸. La C1 esterasa es un complejo formado por 3 componentes C1q, C1r y C1s⁴.

El C1-INH es el principal regulador de la actividad de las fracciones C1r y C1s del complemento controlando tanto la activación como inhibición de la fracción C1q⁴.

Este complejo es inestable en ausencia de C1-INH de tal manera que C1r se auto activa conduciendo a la activación de C1s, que a su vez escinde y activa a C4⁸. Es por esto que en el 95% de los pacientes con AEH se pueden hallar niveles séricos bajos de C4 incluso cuando están asintomáticos⁴.

Los pacientes con deficiencia de C1-INH presentan niveles de C2 y C4 (sustratos naturales de la fracción C1s) notoriamente disminuidos durante los ataques de angioedema. La proteína C3 continúa a la C2 en la cascada, sus niveles se encuentran frecuentemente dentro de parámetros normales debido a que su regulación es independiente de C1-INH⁸.

C1-INH también inhibe otras proteasas en la cascada del complemento que forman parte de la *vía de las lectinas*, tales como la *serina proteasa*, que asocia manosa unida a lectina (MASP-1 y MASP-2)⁸. Inhibe además otras cascadas como el sistema de contacto (FXII y calicreína) la cascada fibrinolítica (plasminógeno y plasmina) y de la coagulación (factor XI y trombina)⁹.

Su disfunción tiene como resultado una disregulación de la cascada del complemento y del sistema de contacto¹³.

C1-INH es el inhibidor más potente del sistema de contacto, por lo tanto bajas concentraciones del mismo pueden activarlo. Su disminución produce una activación descontrolada del FXII¹³, que actúa sobre el complejo que forma la precalicreína con quininógenos de alto peso molecular en el torrente sanguíneo y la transforma en calicreína¹⁴; también produce activación de la cascada fibrinolítica provocando incremento de plasmina¹³.

La calicreína actúa sobre el complejo quininógenos de alto peso molecular y libera bradiquinina, un importante mediador de la inflamación¹⁵, factor de permeabilidad vascular, vasodilatación y contracción de músculo liso no vascular^{16,17}. Este proceso se ve facilitado por la presencia de plasmina¹³.

Durante los ataques del AEH cada una de estas cascadas proteolíticas se activan y numerosas sustancias vasoactivas son generadas¹³.Cuál de ellas es responsable en el desencadenamiento de los síntomas ha sido materia de numerosas investigaciones y debates⁴.

Se han identificado dos mediadores potenciales responsables de los síntomas en el AEH: la *quinina C2*, generada a partir de la activación de la vía clásica del complemento, y la *bradiquinina*, generada a partir de la activación del sistema de contacto¹³.

Según evidencias clínicas y de laboratorio recientes confiables, se ha demostrado que la bradiquinina es el principal mediador del edema en el *angioedema hereditario*, y sus efectos se encuentran principalmente mediados a través del receptor B2¹⁸.

En los pacientes con AEH ha sido identificada calicreína plasmática activa en muestras de fluido de edema, no así en la de los controles normales. Se ha observado generación de bradiquinina durante la incubación *in vivo* de plasma de estos pacientes. Además, el sistema de contacto se activa *in vivo* durante los ataques de angioedema de los pacientes con AEH y se han hallado incrementos de los niveles de bradiquinina.

La capacidad de incrementar la permeabilidad vascular que se observa en la incubación *in vivo* de plasma con C1 inhibidor deficiente ha demostrado ser relevantemente independiente de C2 pero completamente dependiente del quininógeno de alto peso molecular (sustrato para bradiquinina)¹³.

Los pacientes con AEH son hiperreactivos a la inyección

cutánea de calicreína y poseen niveles elevados de bradiquinina y bajos de precalicreína y quininógeno de alto peso molecular durante los ataques de angioedema¹⁹.

Bradiquinina

Las quininas son péptidos de bajo peso molecular que intervienen en procesos inflamatorios en virtud de su capacidad de activar las células endoteliales y como consecuencia generar vasodilatación, incremento de la permeabilidad vascular, producción de óxido nítrico y movilización de ácido araquidónico.

Las quininas además estimulan las fibras nerviosas sensoriales periféricas causando disestesias y los parámetros clásicos de inflamación (rubor, calor, edema y dolor).

La bradiquinina es la sustancia vasoactiva mejor caracterizada de este grupo²⁰.

Existen dos vías a través de las cuales se genera bradiquinina. Una de ellas está formada por dos componentes: una enzima tisular llamada calicreína y un sustrato plasmático, el quininógeno de bajo peso molecular.

La calicreína es secretada en muchos tejidos del organismo, pero algunos particularmente la producen en grandes cantidades, como los tejidos glandulares (saliva, glándulas sudoríparas y páncreas), pulmón, riñón, intestino y cerebro. Esta enzima es procesada intracelularmente por un precursor, la precalicreína, para producir calicreína tisular. La calicreína es secretada y actúa sobre el quininógeno de bajo peso molecular escindiéndolo hasta formar el péptido 10-amino-acido-lisyl-bradiquinina. (calidina). Una aminopeptidasa plasmática escinde el N-terminal lys y como resultado origina al péptido 9-amino-acidobradiquinina.

La segunda vía de formación, más compleja, involucra parte del mecanismo inicial por el que la vía intrínseca de la coagulación es activada.

El factor XII es la proteína iniciadora que se une a ciertas macromoléculas cargadas negativamente en la superficie de las células autoactivándose y formando el factor XIIa. Este factor actúa sobre dos sustratos: la precalicreína plasmática y el factor XI, los cuales circulan formando complejos con el quininógeno de alto peso molecular, clivándolo y obteniendo calicreína y factor XIa, respectivamente¹⁹.

La bradiquinina formada estimula la producción constitutiva del receptor B2 de bradiquinina en las células endoteliales, quien estimula a su vez al receptor B1¹⁹, que no es expresado constitucionalmente sino que es inducido en las membranas celulares ante un proceso inflamatorio, como ocurre ante la respuesta a traumatismos por daño tisular, endotoxinas bacterianas y citoquinas proinflamatorias como interleukina 1B o TNF (factor de necrosis tumoral)^{21,22}.

La unión de bradiquinina a su receptor B2 en el endotelio

vascular produce un incremento en la permeabilidad microvascular. Reportes recientes sugieren que el aumento de la permeabilidad observado en los ataques de angioedema en el AEH, puede ser consecuencia de la combinación de bradiquinina, receptor B2 e inducción del receptor B1⁸.

La participación del receptor B1 en la generación de angioedema aún no está totalmente dilucidada. Estudios recientes *in vivo* e *in vitro* realizados en modelos animales experimentales y con células humanas sugieren una posible contribución del receptor B1 en el desarrollo y mantenimiento del angioedema, especialmente en presencia de citoquinas proinflamatorias²⁰.

El mecanismo por el cual bradiquinina produce incremento de la permeabilidad vascular surge de sus efectos sobre la fosforilación de una célula del endotelio vascular, la caderina (EV-caderina).

La EV-caderina es una proteína clave involucrada en la formación de las uniones estrechas entre las células endoteliales, por las cuales se regula el pasaje de agua a través de la membrana endotelial. La bradiquinina activa a la fosfolipasa-C conduciendo a un incremento de calcio intracelular y de diacilglicerol, activando también la proteinquinasa C, esta fosforila a la beta-caderina y lleva a la internalización y destrucción de la EV-caderina; también participa en la generación del vasodilatador óxido nítrico¹³ (**Figura 1**).

La proteinquinasa C activada fosforila también a la miosina de la quinasa de cadena liviana promoviendo la contracción del citoesqueleto de actina.

Por lo tanto, la bradiquinina conduce a que la unión entre las células desaparezca provocando que las células se contraigan de forma centripeta. El resultado final es el aumento de la brecha entre las células del endotelio vascular permitiendo el pasaje de líquido del espacio intravascular hacia el tejido. Clínicamente se expresa como angioedema^{4,13}. En modelos animales de deficiencia de C1-INH se ha observado que la utilización de antagonistas de bradiquinina y de receptor de bradiquinina previene el aumento de la permeabilidad vascular⁷.

ANGIOEDEMA HEREDITARIO CON C1 INHIBIDOR NORMAL

Angioedema hereditario por mutación del factor XII (FXII-AEH) y AEH de origen desconocido (U-AEH).

Es una entidad altamente heterogénea que incluye dos o más condiciones con causas genéticas diferentes. Se ha demostrado la existencia de dos diferentes sustituciones de una base por otra, treonina por lisina y treonina por arginina localizadas en el exón 9 del gen que codifica para el factor XII en el cromosoma 5⁸.

Se presenta en un subgrupo de pacientes (20%) predominantemente, pero no exclusivamente, en el sexo femenino³, ya que puede afectar también a los hombres²³. La ex-

presión y los niveles plasmáticos del FXII están regulados por estrógenos. Esto puede explicar la prevalencia de la enfermedad en el sexo femenino y el inicio o exacerbación de los episodios de angioedema por la presencia de niveles relativamente elevados de estrógenos ya sean endógenos (embarazo) o exógenos (anticonceptivos orales, terapias de reemplazo hormonal)⁸ en la mayoría, pero no en todos los pacientes. Han sido reportados casos de numerosos pacientes en los que los estrógenos parecen no tener impacto en su enfermedad²³.

Recientemente han sido descritas nuevas mutaciones, una amplia delección de 72 pares de bases y una duplicación de 18 pares de bases ubicados en la misma región del factor XII.

Hasta la actualidad existe abundante evidencia que certifica la relación de causalidad entre numerosas mutaciones del factor XII y un subgrupo de pacientes con AEH y C1-INH normal debido a su efecto en la función del factor XII. La naturaleza exacta de esta alteración funcional continúa poco clara hasta el momento²³.

En este grupo de pacientes se produce un incremento de bradiquinina debido a la activación del factor XII. Algunos estudios han demostrado un incremento en la actividad de la enzima amidolítica. Modificaciones en el factor XII pueden activar el sistema de quininas y causar una excesiva formación de bradiquinina generando así angioedema. El rol de la mutación del gen del factor XII en la generación del angioedema continúa sin clarificarse, y la bradiquinina no ha sido confirmada como el mediador final²⁴. A pesar de que existe cierta controversia en la especificación de los detalles, la disminución de los niveles de la enzima convertidora de angiotensina y aminopeptidasa P pueden ser un factor predisponente adicional, aparte de los estrógenos o el trauma de inicio, en el agravamiento de los síntomas.

Los pacientes en los que no se puede identificar alteración genética se clasifican dentro del grupo de AEH con C1-INH normal de etiología desconocida. Sus características clínicas son similares a las del subtipo con mutación del factor XII. La existencia de casos esporádicos puede ser asumida pero no confirmada hasta el momento y el diagnóstico se basa en la presencia de historia familiar de angioedema³.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El AEH se manifiesta clínicamente por episodios recurrentes de edema subcutáneo o submucoso localizado. Los sistemas que más comúnmente afectan incluyen la piel, vías respiratorias superiores y el aparato gastrointestinal⁴, y en menor proporción los genitales y las extremidades¹².

La clínica es muy variable dependiendo de cada paciente, desde casos asintomáticos hasta aquellos en los que existen ataques que comprometen la vida⁴. Estos son precedidos frecuentemente por síntomas prodrómicos que incluyen hormigueo en la piel una a dos horas antes de que co-

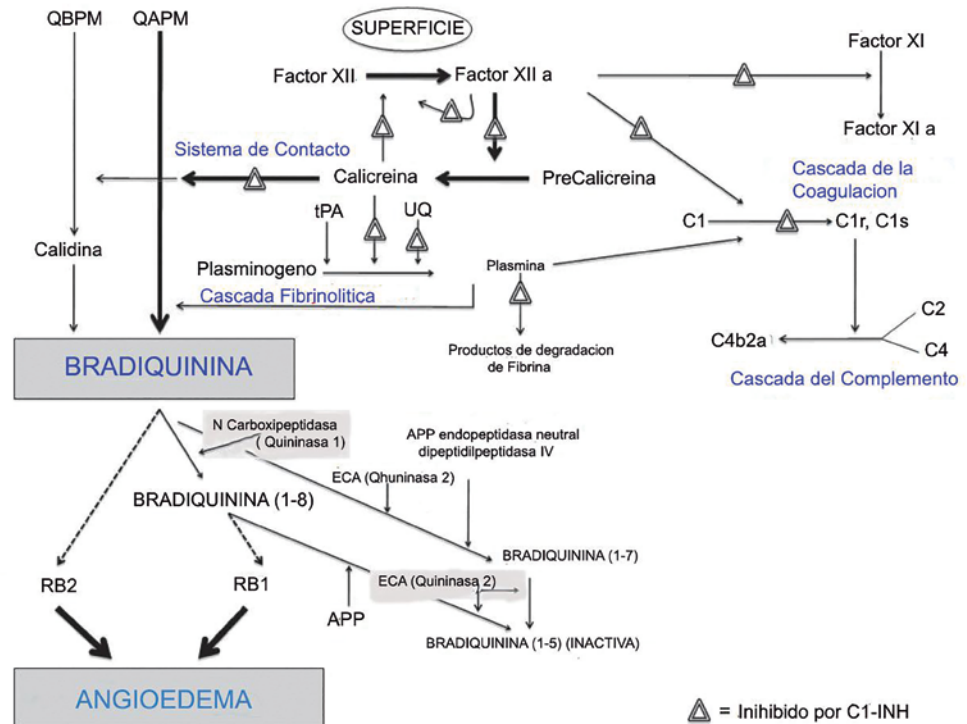


Figura 1. Fisiopatología del angioedema hereditario⁸. El sistema de contacto está formado por un sustrato, QAPM y 2 zimógenos (precaliceína y FXII) que se activan entre ellos recíprocamente para formar las enzimas caliceína y FXII activado (XIIa). La bradiquinina es liberada como resultado de la escisión enzimática del QAPM por la caliceína. RB2: receptor B2 de bradiquinina. RB1: receptor B1 de bradiquinina. QBPM: quinínogeno de bajo peso molecular. QAPM: quinínogeno de alto peso molecular. ECA: enzima convertidora de angiotensina. C1-INH: C1 inhibidor. APP: aminopeptidasa P. UK: uroquinasa. tPA, activador tisular del plasminógeno.

mience el edema, cambios bruscos del estado de ánimo, ansiedad, alteraciones sensoriales, cansancio extremo¹³, dolores musculares, malestar abdominal, cefalea^{14,15}.

Se han identificado varios factores asociados al inicio de las crisis tales como fluctuaciones hormonales, infecciones, procedimientos dentales, estrés emocional, traumatismos, medicamentos (por ejemplo IECA, anticonceptivos)^{12,16}.

En alrededor de un tercio de los pacientes los ataques están asociados generalmente a traumas por presión. Sin embargo, la mayoría se desencadenan sin que se identifique la presencia de algún factor precipitante aparente.

La frecuencia de los ataques varía considerablemente en cada paciente, desde episodios semanales en algunos hasta otros que pueden experimentar períodos de calma superiores a un año entre los mismos.

El síntoma más frecuentemente referido por los pacientes es el edema no pruriginoso que puede comprometer extremidades, genitales, tronco y rostro⁷.

En algunos, pueden ser precedidos por un *rush* sin prurito ni inflamación conocido como eritema marginado¹³⁻¹⁵.

Los ataques abdominales recurrentes ocurren en el 93,3% de los pacientes¹⁷, siendo los síntomas más frecuentes dolor, náuseas y vómitos. Estos pueden ser tan intensos que

obligan a realizar el diagnóstico diferencial con abdomen agudo quirúrgico y llevan en muchas oportunidades a la realización de una laparotomía exploradora innecesaria.

Los pacientes refieren habitualmente que el edema empeora en un período de 12-24 hs, con resolución espontánea a las 72 hs. Menos frecuentemente, los síntomas persisten durante 5 días, con migración del edema a diferentes sitios⁷.

La complicación más temida es el edema laríngeo y tiene el potencial de comprometer la vida pudiendo provocar la muerte por asfixia. Su incidencia se estima en alrededor del 50%¹⁷ con una tasa de mortalidad que puede alcanzar el 40% en aquellos no tratados¹⁸.

Los pacientes con edema laríngeo pueden presentar una gama de síntomas que incluyen disfagia, sensación de rigidez, cambios de voz, disnea, afonía^{17,19}.

DIAGNÓSTICO DE AEH

El diagnóstico se realiza a través de:

HISTORIA CLÍNICA DETALLADA

Debe sospecharse AEH tipo I y II cuando el paciente presente una historia de angioedema recurrente, especialmen-

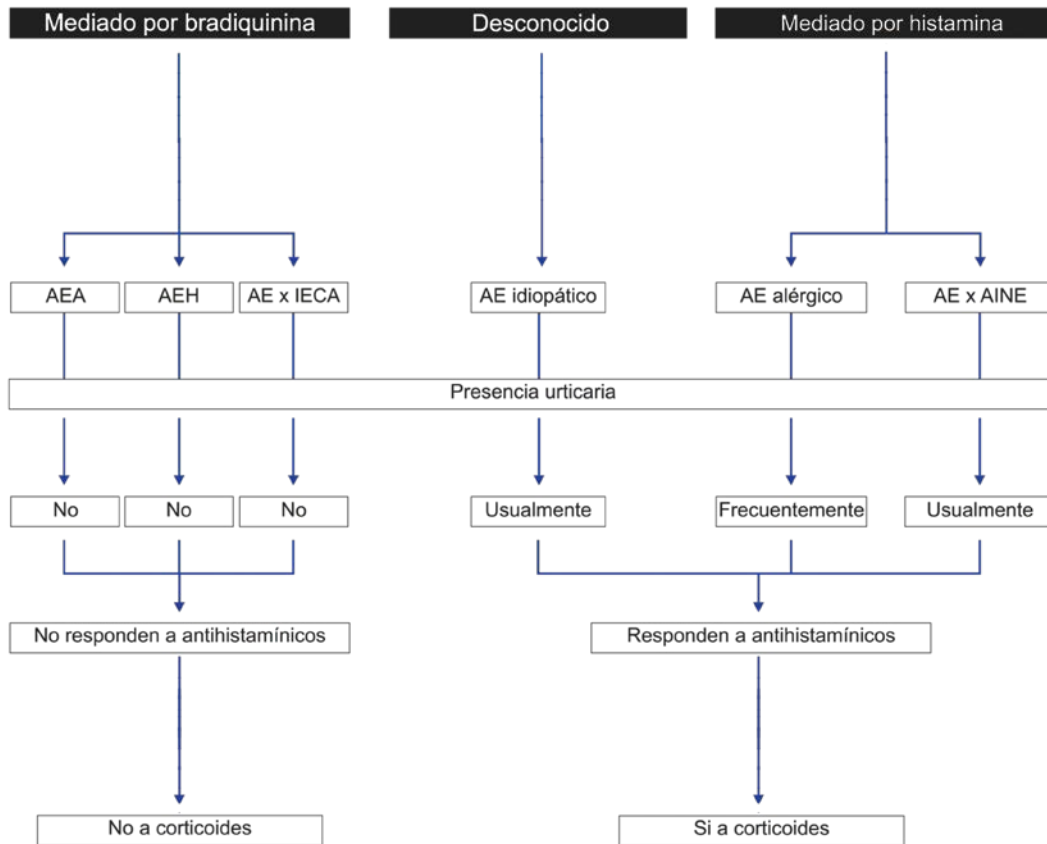


Figura 2. Diagnóstico de angioedema^{21,27,28}. AEA: angioedema adquirido. AEH: angioedema hereditario. AE x IECA: angioedema por inhibidor de enzima convertidora de angiotensina. AE: angioedema. AE x AINE: angioedema por antiinflamatorio no esteroideo.

te si no hay urticaria (habones). Esta sospecha es positivamente respaldada si el paciente informa:

- historia familiar de angioedema,
- comienzo de los síntomas en la infancia o adolescencia,
- ataques de dolor abdominal recurrente,
- aparición de edema de vías aéreas superiores,
- presencia de signos o síntomas prodrómicos antes de la hinchazón
- falta de respuesta a antihistamínicos, corticoides o epinefrina^{18,33}.

Examen físico

Características del angioedema, diferenciando si se trata de un AE alérgico de un AE no alérgico.

El AEH no es mediado por histamina, por tanto no presenta urticaria²³, y los síntomas no son causados por los típicos desencadenantes comunes de una respuesta alérgica (por ejemplo: alimentos, picadura de insectos, medicamentos, etc.)¹⁶. No responden al tratamiento convencional con antihistamínicos, corticosteroides y epinefrina³³ (Figura 2).

Análisis de laboratorio

Ante la sospecha clínica de AEH, deberán realizarse los siguientes estudios de laboratorio (Tabla 1)^{12,22}:

- Cuantificación de niveles de C4, para *screening*, ya que se encuentra disminuido en AEH I^{25,33}.
- Cuantificación de C1-INH antigénico (cuantitativo) y funcional^{25,33}.

Tanto los niveles de C4 como la determinación de C1-INH cuantitativo y funcional deberán estar disminuidos en dos determinaciones separadas de 1 a 3 meses entre sí para confirmar el diagnóstico de AEH³, siendo su especificidad del 98 al 100% y su valor predictivo negativo del 96%³.

No se recomienda realizar el *screening* en niños menores de un año con historia familiar de AEH positiva por el riesgo de falsos negativos¹⁸.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial de AEH tipos I y II incluye: el angioedema con C1-INH normal, el AEA (angioedema adquirido) con déficit de C1-INH, el angioedema inducido

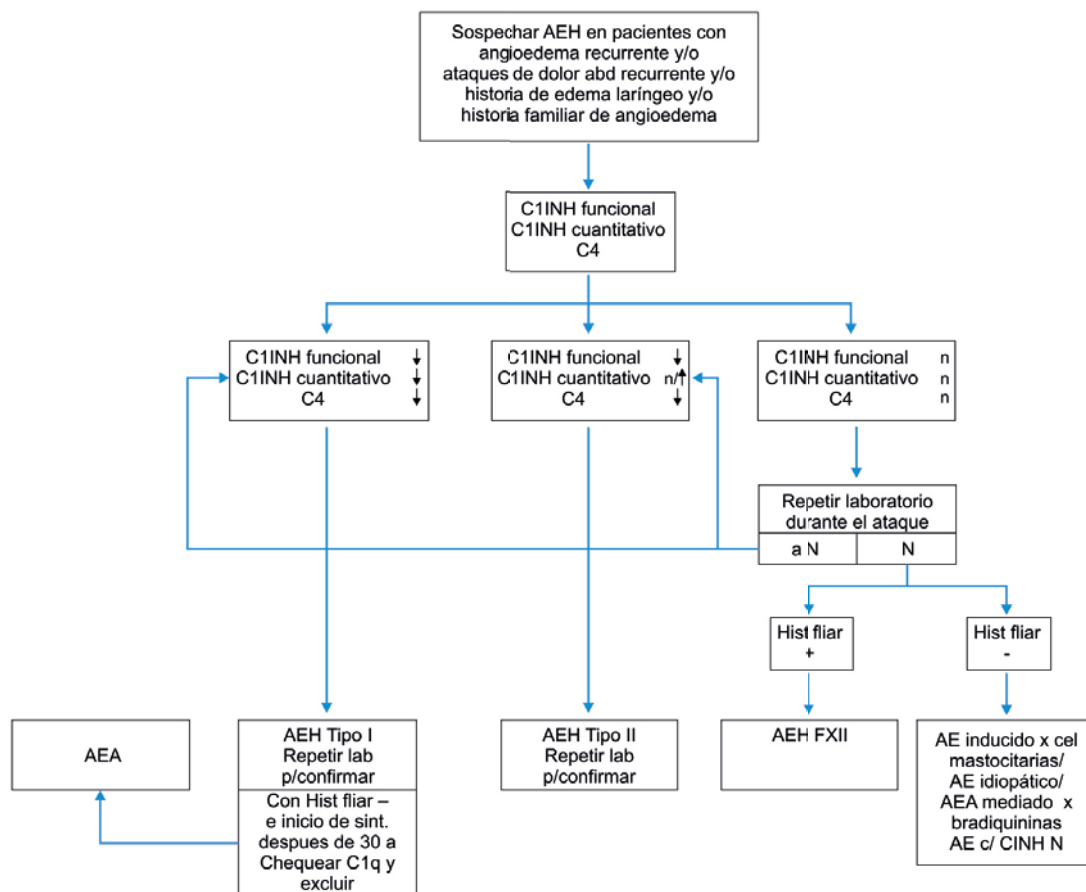


Figura 3. Algoritmo diagnóstico. AEA: angioedema adquirido por déficit de C1 inhibidor. AE: angioedema.

TABLA I. Resultados de laboratorio para el diagnóstico de AEH^{12,16,22}.

	AEH tipo I	AEH tipo II	F XII-HAE y U-HAE
[C4]	disminuida	disminuida	normal
[C1-INH]	disminuida	normal/alta	normal
Actividad de C1-INH	disminuida	disminuida	normal

por IECA, el inducido por mediadores de células mastocitarias (por ejemplo: urticaria espontánea crónica, angioedema alérgico) y el angioedema idiopático (Figura 1)¹⁸. El diagnóstico diferencial de AEH tipos I y II (Figura 1)¹⁸ incluye:

- angioedema con C1-INH normal,
- el AEA (angioedema adquirido) con déficit de C1-INH,
- angioedema inducido por IECA,
- angioedema inducido por mediadores de células mastocitarias (por ejemplo: urticaria espontánea crónica, angioedema alérgico),
- angioedema idiopático (Figura 1)¹⁸.

Debido a que tanto la fisiopatología como el tratamiento de estas enfermedades es diferente, es importante realizar

el diagnóstico correcto para poder instaurar el tratamiento adecuado.

El angioedema inducido por células mastocitarias (histamina) presenta frecuentemente reacciones urticarianas en piel, por ejemplo, pacientes con urticaria crónica, y es más común que el angioedema inducido por bradiquinina. Antihistamínicos, epinefrina y glucocorticoides son efectivos para su tratamiento, pero se necesitan dosis de antihistamínicos más altas que las habituales.

El AEH debe distinguirse también del angioedema inducido por IECA (inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina). Uno de cada 200 a 1000 pacientes tratados con estas drogas va a presentar angioedema¹⁸. La fisiopatología del mismo se debe a que la bradiquinina es degradada por la cininasa 2 (enzima convertidora de angiotensina) por lo que su inhibición permite que grandes cantidades de bradiquinina se mantengan circulando. Su tratamiento consiste en la supresión del IECA^{4,16,29}.

El angioedema por déficit de C1-INH adquirido es una patología rara, indistinguible clínicamente de la que se presenta en la forma hereditaria. Las diferencias radican en:

- su comienzo tardío, a menudo asociado con alguna

enfermedad subyacente como linfoma o gammapatía monoclonal,

- síntomas constitucionales ocasionales,
- disminución de los niveles de C1q-r-s¹⁸ (**Figura 3**).

Deberá realizarse dosaje de C1q en pacientes con déficit adquirido de C1-INH, especialmente en aquellos angioedemas nuevos que comienzan luego de los 40 años¹⁸.

DEFICIT DE FORMAS ADQUIRIDAS DE C1INH

El angioedema con déficit adquirido de C1-INH presenta manifestaciones clínicas idénticas a las formas de AEH. La diferencia radica en que los primeros ocurren en grupos etarios de mayor edad, sin historia familiar positiva. El mecanismo subyacente parecería ser un consumo excesivo de C1-INH²⁹.

Una de las primeras descripciones de las formas adquiridas de esta enfermedad se vio en pacientes con linfoma que tienen IgM de bajo peso molecular y bajos niveles de C1-INH. Esta entidad tiene un uso inusual de complemento debido a que los niveles de C1q están disminuidos y C4, C2 y C3 están deplecionados.

Los niveles bajos de C1q permiten diferenciar esta entidad de la de los desórdenes hereditarios^{36,37}.

Los niveles deplecionados de C1-INH podrían ser causados por una reducción secundaria a la activación de C1 por complejos inmunes circulantes o por la interacción de C1 con antígenos en la superficie de células tumorales. En el caso de linfoma de células B, la fijación de C1 y la disminución de C1-INH son ocasionadas por un anticuerpo antiidiotipo unido a la Ig en la superficie de la célula B³⁸.

Pacientes con enfermedades del tejido conectivo como por ejemplo lupus o carcinoma^{39,40} pueden tener un déficit adquirido de C1-INH, y, al igual que los pacientes con AEH, van a responder al tratamiento con andrógenos, el cual mejora la síntesis de C1-INH.

Una segunda forma de déficit de C1-INH adquirido resulta de la síntesis de autoanticuerpos contra el mismo C1-INH^{41,42}. Los pacientes se caracterizan por tener bajos niveles de C4, C1q y C1-INH cuantitativo y funcional, sin historia familiar.

También puede observarse déficit adquirido de C1-INH en pacientes con gammapatía monoclonal, en la cual la IG monoclonal es un anticuerpo contra C1-INH^{43,44}.

En conclusión:

Si la historia familiar de angioedema está presente y el nivel de C4 se encuentra disminuido, se deberán realizar dos determinaciones separadas entre uno y tres meses entre sí de C1-INH cuantitativo y funcional³. Ambos van a estar disminuidos en el AEH tipo I, mientras que en el AEH tipo II los niveles de proteína de C1-INH van a estar normales o aumentados y el C1-INH funcional disminuido³. En el AEA, al descenso de C4, C2, C3 y C1INH se agrega

también la disminución de C1q, **lo que distingue el AEA del AEH**^{3,18}.

La ausencia de C1q bajo o de historia familiar de angioedema en pacientes con niveles bajos de C4 y C1-INH funcional anormal define a un paciente con una probable **mutación de novo**. En este caso, deberá realizarse un estudio de la secuencia de aminoácidos para comprobarlo¹⁶.

Ocasionalmente, puede encontrarse déficit de C1-INH adquirido en pacientes sin condiciones inmunes predisponentes aparentes. Estos pacientes deben ser evaluados y controlados periódicamente, ya que hubo reportes de angioedema que precedieron la aparición de enfermedades subyacentes¹⁶.

TRATAMIENTO DEL AEH

El tratamiento del AEH tipos I y II consiste en: manejo del ataque agudo

- a. profilaxis a corto y a largo plazo
- b. educación del paciente y su familia.

MANEJO DEL ATAQUE AGUDO

Indicaciones

- a. Compromiso de la vía aérea superior
- b. Dolor abdominal incapacitante
- c. Síntomas severos en otras localizaciones

Medicación

Los tratamientos disponibles son:

- a. Concentrado de C1 inhibidor
 - a. Derivado plasmático: Berinert^{®45} y nanofiltrado Cinryze^{®46} (no disponible en nuestro país).
 - b. Recombinante: Ruconest[®] (no disponible en nuestro país).
- b. Antagonistas de quininas: anti calicreína, el Ecallantide, Kalbitor[®]. Por ingeniería genética.
- c. Antagonista de receptor B2 de bradiquinina: Icatibant, Firazyf[®].
- d. Plasma fresco congelado (fuera de consenso). Solo para emergencia en ausencia de medicación.

El inhibidor de la esterasa de C1 (Berinert[®]) fue aprobado por la FDA en setiembre del 2009 para el tratamiento de ataques agudos de angioedema facial y abdominal de adolescentes y adultos⁴⁹. En enero del 2012 se aprobó su indicación para edema laríngeo. Además, este producto puede ser autoadministrado por el paciente luego de un correcto entrenamiento por profesionales de la salud.

El concentrado de C1-INH nanofiltrado (Cinryze[®]) fue aprobado por la FDA en 2008 para manejo de los ataques agudos así como para su profilaxis. Su uso acorta la duración de los ataques agudos y, cuando se usa para profilaxis, reduce la frecuencia de los mismos⁹.

Se conoce que durante los ataques de AEH la actividad de

la calicreína está desregulada con generación excesiva de bradiquinina responsable del edema.

El Ecallantide es un potente inhibidor reversible y selectivo de calicreína. Esta droga disminuye el catabolismo de C1-INH. La FDA aprobó el uso de Ecallantide en diciembre del 2009 para el tratamiento de los ataques agudos de AEH en pacientes mayores de 16 años⁴⁸. Algunos pacientes desarrollaron, luego de múltiples administraciones de la droga, anticuerpos contra la misma y experimentaron reacciones símil anafilaxia, por lo que la FDA recomienda su administración solo por profesionales de la salud⁵⁰.

El Icatibant (Firazyr[®]), antagonista selectivo del receptor B2 de bradiquinina, fue aprobado por la FDA en agosto del 2011, para el tratamiento subcutáneo de ataques agudos de AEH en adultos⁴⁷.

El tiempo de comienzo de la respuesta al tratamiento es similar con todos estos agentes, siendo en promedio una hora.

Dosis y vías de administración:

- Icatibant: 30 mg SC (3 ml) en región abdominal. Se usa a partir de los 18 años en los ataques agudos de AEH. Si la respuesta es inadecuada, puede repetirse cada 6 hs. Máximo 3 dosis/día. Puede ser autoadministrado.
- C1 inhibidor de Behring⁴ 20 U/kg EV. Se usa en todas las edades y para AEH tipos I y II. Apto para uso en embarazadas. Posibilidad de autoinfusión con el correcto entrenamiento.
- C1 inhibidor nanofiltrado (no disponible en Argentina): 1000 U EV en mayores de 12 años.
- C1 inhibidor recombinante humano (no disponible en Argentina): 50 U/Kg EV lento en adultos.
- Inhibidor de calicreína (no disponible en Argentina): 30 mg SC en mayores de 16 años para todas las crisis de AEH. Por profesionales de la salud.

PROFILAXIS

A. largo plazo

Indicaciones

- Gravedad de la enfermedad.
- Frecuencia de las crisis.
- Calidad de vida del paciente,
- Disponibilidad de recursos/accesibilidad a la medicación específica.
- Imposibilidad de lograr un control adecuado con tratamiento a libre demanda.

Cabe destacar que un paciente que recibe tratamiento profiláctico a largo plazo no está exento de presentar edema de vías aéreas superiores, por lo que siempre debe contar con las drogas arriba mencionadas para manejo del ataque agudo.

B. corto plazo

Indicaciones⁵⁰

- Antes de una cirugía, sobre todo dental o intraoral.
- Intubación endotraqueal.
- Procedimientos endoscópicos.

Se consideran:

Procedimientos menores (fundas, limpiezas dentales):

- Si no hay episodios anteriores y se cuenta con C1-INH: no requiere profilaxis.
- Si hay episodios previos y C1-INH no disponible: deberá recibir andrógenos atenuados 5 días antes y 2 días después de la cirugía.

Procedimientos mayores (cirugía e intubación)

- C1-INH: 20 U/k, 1 hora antes y luego solo si es necesario.
- Andrógenos atenuados previos: 10 mg/k/d hasta 600 mg/d, 5 días previos a la cirugía y C1-INH a demanda durante y posterior la cirugía en caso de ser necesario.
- Plasma fresco congelado, como ya se mencionó anteriormente, fuera de consenso.

Se deberán suspender los antifibrinolíticos si los estuviera recibiendo.

C. Drogas usadas para profilaxis a corto y largo plazo:

En nuestro medio^{50,51}

- C1-INH
- Icatibant
- Andrógenos atenuados: Danazol[®]
- Ácido épsilon amino caproico, Ipsilon[®]
- Ácido tranexámico, Arotran[®]

Otras (no disponibles en Argentina):

- Stanozolol
- Oxandrolone
- Metiltestosterona

* **Andrógenos atenuados:** aumentan la síntesis de C1 INH hepático.

- Danazol: 50-200 mg/d. Debe ajustarse la dosis a la mínima requerida para el control de los síntomas por sus importantes efectos colaterales. (Dosis máxima: 600 mg/día)

* **Antifibrinolíticos:** estos agentes actúan inhibiendo la plasmina, consecuentemente generan menor consumo de C1.INH. De elección en pediatría.

- Ácido épsilon amino caproico: 16 g/d
- Ácido tranexámico: 20-50 mg/kg/d

* **C1-INH** a demanda.

* **Icatibant** a demanda.

Plan de monitoreo recomendado para elección de tratamiento a largo plazo⁵⁰

- Andrógenos: función hepática, lipidograma, ecografía hepática, control de TA, previos a su uso. Controles de laboratorio cada seis meses y ecográficos anuales.
- Antifibrinolíticos: función hepática, creatinina, CPK, aldolasa, examen oftalmológico.
- C1 inhibidor: detectar problemas con su administración.
- Ecallantide: evaluar reacciones de hipersensibilidad
- Icatibant: evaluar reacciones en sitio de inyección.

Consenso de Gargnano (Italia 2010)⁵²

Recomienda:

- Poseer dos dosis de medicación en domicilio.
- Realizar auto tratamiento tempranamente.
- Tener un plan de contingencia.
- Manejar medicación a demanda, sólo hacer tratamiento

preventivo a largo plazo si hay respuesta insuficiente (24 días de incapacidad/año o 12 ataques o más por año).

- Utilizar tratamiento preventivo a corto plazo SOS

CONCLUSIONES

El AEH es una patología rara, poco frecuente y subdiagnosticada por su polimorfismo clínico.

Su difusión es muy importante ya que su desconocimiento y consecuente mal manejo puede llevar al óbito del paciente.

En los últimos siete años se ha avanzado notablemente en el conocimiento de su fisiopatogenia, lo que aportó grandes beneficios para la calidad de vida de nuestros pacientes como también en la disminución de su morbimortalidad.

Es de crucial importancia, debido a su carga genética, el estudio de las familias que lo padecen y detectar niños asintomáticos.

BIBLIOGRAFÍA

- Sanchez-Borges M, Asero R, Ansotegui IJ, Baiardini I, Berstein JA, Canonica GW, et al. Diagnosis and treatment of urticaria and angioedema: a worldwide perspective. *World Allergy Organ J*. 2012 Nov; 5 (11): 125-47 (Medline)
- Nezeako UC, Frigas E, Tremaine WJ. Hereditary angioedema: a broad review for clinicians. *Arch Intern Med*. 2001; 161 (20): 2417
- Cicardi M, Aberer W, Banerji A, Bas M, Bernstein JA, Bork K, Caballero T, Farkas H, Grumach A, Kaplan AP, Riedl MA, Triggiani M, Zanichelli A, Zuraw B on behalf of HAWK, under the patronage of EAACI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology). Classification, diagnosis and approach to treatment for angioedema: consensus report from Hereditary Angioedema. International Working Group. *Allergy* 2014; 69: 602-616.
- Kaplan AP, MD. Enzymatic pathways in the pathogenesis of hereditary angioedema: The role of C1 inhibitor therapy. *J ALLERGY CLIN IMMUNOL* 2010;126:918-25.
- Pappalardo E, Cicardi M, Duponchel C, et al. Frequent de novo mutations and axon deletions in C1 inhibitor gene of patients with angioedema. *J Allergy Clin Immunol*. 2000; 106(6): 1147-1154.
- Fay A, Abinun M. Current management of hereditary angioedema. (C1 esterase inhibitor deficiency). *J Clin Pathol*. 2002; 55(4): 266-270.
- Cugno M, Zanichelli A, Foienni F, Caccia S, Cicardi M. C1- inhibitor deficiency and angioedema: molecular mechanisms and clinical progress. *Trends Mol Med*. 2009; 15(2):69-78 (Medline).
- T Caballero, ML Baeza, R Cabañas, A Campos, S Cimbollek, C Gómez-Traseira, T González-Quevedo, M Guilarte, J Jurado-Palomo, JI Larco, MC López-Serrano, M López-Trascasa, C Marcos, JM Muñoz Caro, M Pedrosa, N Prior, M Rubio, A Sala-Cunill. Consensus Statement on the Diagnosis, Management, and Treatment of Angioedema. Mediated by Bradykinin. Part I. Classification, Epidemiology, Pathophysiology, Genetics, Clinical Symptoms, and Diagnosis. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2011; 21(5): 333-347.
- Zuraw BL. Clinical practice. Hereditary angioedema. *N Engl J Med*. 2008; 359(10):1027-36(Medline).
- Bork K, Barnstedt SE, Koch P, Traupe H. Hereditary angioedema with normal C1-inhibitor activity in women. *Lancet* 2000; 356: 213-7
- Bork K, Wulff K, Hardt J, Witzke G, Staubach P. Hereditary angioedema caused by missense mutations in the factor XII gene: clinical features, trigger factors, and therapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2009; 124:129-34
- Caliezi C, Wüillemin WA, Zeerleder S, Redondo M, Eisele B, Hack CE. C1- Esterase inhibitor: an anti-inflammatory agent and its potential use in the treatment of diseases other than hereditary angioedema. *Pharmacol Rev*. 2000; 52(1):91-112
- Zuraw, BL. The Pathophysiology of Hereditary Angioedema. *WAO Journal* 2010; 3:S
- Zuraw BL. Novel therapies for hereditary angioedema. *Inmunol Allergy Clin North Am*. 2006;26(4):691-708.
- Kaplan AP, Joseph K. The bradykinin-forming cascade and its role in hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2010; 104(3):193-204.
- Bas M, Adams V, Suvorova T, Niehues T, Hoffman TK, Kojda G. Non-allergic angioedema: role of bradykinin. *Allergy*. 2007;62(8):842-856.
- Dray A. Kinins and their receptors in hyperalgesia. *Can J Physiol Pharmacol*. 1997; 75(6):704-712.
- Craig T, Pursun EA, Bork K, Bowen T, Boysen H, Farkas H, Grumach A, Katelaris CH, Lockey R, Longhurst H, Lumry W, Magerl M, Martinez-Saguer I, Ritchie B, Nast A, Pawankar R, Zuraw B, Maurer M. Pautas WAO para el tratamiento del angioedema hereditario. *WAO J* 2012; 5:182-199.
- Kaplan AP, Kusuma J, Michael S. Pathways for bradykinin formation and inflammatory disease. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:195-209.
- Maurer M, Bader M, Bas M, Bossi F, Cicardi M, Cugno M, Howarth P, Kaplan A, Kojda G, Leeb-Lundberg F, Lötvall J, Magerl M. New topics in bradykinin research. *Allergy* 2011; 66: 1397-1406.
- Bossi F, Fischetti F, Regoli D, Durigutto P, Frossi B, Gobeil FJr, Ghebrehiwet B, Peerschke EI, Cicardi M, Tedesco F. Novel pathogenic mechanism and therapeutic approaches to angioedema associated with C1 inhibitor deficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2009; 124:1303, 10.e4.
- Marceau F, Sabourin T, Houle S, Fortin JP, Petitclerc E, Molinaro G, Adam A. Kinin receptors: functional aspects. *Int Immunopharmacol*. 2002; 2:1729-39.

23. Bruce L, Zuraw, Konrad Bork, Karen E. Binkley, Aleena Banerji, Sandra C. Christiansen, Anthony Castaldo, Allen Kaplan, Marc Riedl, Charles Kirkpatrick, Markus Magerl, Christian Drouet, and Marco Cicardi. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor function: Consensus of an international expert panel. *Allergy Asthma Proc* 33:S145-S156, 2012.
24. Binkley KE, Davis A III. Clinical, biochemical, and genetic characterization of a novel estrogen-dependent inherited form of angioedema. *J Allergy Clin Immunol*
25. Agostoni A, Aygoren-Pursun E, Binkley KE, et al. Hereditary and acquired angioedema: problems and progress: proceedings of the third C1 esterase inhibitor deficiency workshop and beyond. *J Allergy Clin Immunol*. 2004; 114(suppl 3):S51-S131.
26. Nielsen EW, Gran JT, Straume B, Mellbye OJ, Johansen HT, Mollnes TE. Hereditary angioedema: new clinical observations and autoimmune screening, complement and kallikrein-kinin analyses. *J Intern Med*. 1996; 239(2):119-30.
27. Bork K, Staubach P, Eckardt AJ, Hardt J. Symptoms, course and complications of abdominal attacks in hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. *Am. J. Gastroenterol*. 2006; 101(3):619-627.
28. Gibbs JG, Craig TJ. Prodromal symptoms before exacerbations of hereditary angioedema. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2007; 199(suppl1):S278.
29. Kaplan AP, Greaves MW. Angioedema. *J Am Acad Dermatol*. 2005; 53(3):373-388.
30. Bork K, Meng G, Staubach P, Hardt J. Hereditary angioedema: new findings concerning symptoms, affected organs and course. *Am J Med*. 2006; 19(3):267-274.
31. Bork K, Siedlecki K, Bosch S, Schopt RE, Kreuz W. Asphyxiation by laryngeal edema in patients with hereditary angioedema. *Mayo Clin Proc*. 2000; 5(4):349-354.
32. Kaplan AP, WAO J, 2008 Jun; 1 (6): 103- 113
33. Bowen T, Cicardi M, Farkas H, et al. 2010 International Consensus algorithm for the diagnosis, therapy and management of hereditary angioedema. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2010; 6(1): 24.
34. Johnston D. Approach to the patient with angioedema. *Angioedema*, 2010; 1(1), 6-14.
35. Zuraw BL. Hereditary Angioedema. *N Engl J Med*, 2008; 259: 1027-36.
36. Caldwell J, Ruddy S, Schur P, Austen KF. Acquired C1 inhibitor deficiency in lymphosarcoma. *Clin Immunol Immunopathol*. 1972; 1:39-52.
37. Schreiber AD, Zweiman B, Atkins P, Goldwein F, Pietra G, Atkinson B, Abdou. Acquired angioedema with lymphoproliferative disorder: association of C1 inhibitor deficiency with cellular abnormality. *NI Blood*. 1976 Oct; 48(4):567-80.
38. Geha RS, Quinti I, Austen KF, Cicardi M, Sheffer A, Rosen FS. Acquired C1-inhibitor deficiency associated with antiidiotypic antibody to monoclonal immunoglobulins. *N Engl J Med*. 1985 Feb 28; 312(9):534-40.
39. Donaldson VH, Hess EV, McAdams AJ. Lupus-erythematosus-like disease in three unrelated women with hereditary angioneurotic edema. *Ann Intern Med*. 1977 Mar; 86(3):312-3
40. Cohen SH, Koethe SM, Kozin F, Rodey G, Arkins JA, Fink J. Acquired angioedema associated with rectal carcinoma and its response to danazol therapy. *Acquired angioedema treated with danazol*. *J Allergy Clin Immunol*. 1978 Oct; 62(4):217-21.
41. Jackson J, Sim RB, Whelan A, Feighery C. An IgG autoantibody which inactivates C1-inhibitor. *Nature*. 1986 Oct 23-29; 323(6090):722-4.
42. Alsenz J, Bork K, Loos M. Autoantibody-mediated acquired deficiency of C1 inhibitor. *N Engl J Med*. 1987 May 28; 316(22):1360-6.
43. Cicardi M, Beretta A, Colombo M, Gioffrè D, Cugno M, Agostoni A. Relevance of lymphoproliferative disorders and of anti-C1 inhibitor autoantibodies in acquired angio-oedema. *Clin Exp Immunol*. 1996 Dec; 106(3):475-80.
44. Chevaillier A, Arlaud G, Ponard D, Pernollet M, Carrère F, Renier G, Drouet M, Hurez D, Gardais J. C-1-inhibitor binding monoclonal immunoglobins in three patients with acquired angioneurotic edema. *J Allergy Clin Immunol*. 1996 Apr; 97(4):998-1008.
45. Waytes AT, Rosen FS, Frank MM. Treatment of hereditary angioedema with a vapor-heated C1 inhibitor concentrate. *N Engl J Med*. 1996 Jun 20. 334(25): 1630-4 (Medline)
46. Zuraw BL, Busse PJ, White M, et al. Nanofiltered C1 inhibitor concentrate for treatment of hereditary angioedema. *N Engl J Med*, 2010 Aug 5; 363(6): 512-22. (Medline) (Full text)
47. Cicardi M, Banerji A, Bracho F, Malbran A, Rosenkranz B, Riedl M, et al. Icatibant, a new bradykinin-receptor antagonist, in hereditary angioedema. *N Engl J Med*. 2010 Aug 5. 363(6): 532- 41. (Medline).
48. US Food and Drug Administration. Advisory Committee Briefing Document: Kalbitor (ecallantide) For Acute Attacks of Hereditary Angioedema. (Full Text)
49. US Food and Drug Administration (FDA). FDA Approves Berinert to Treat Abdominal Attacks, Facial Swelling Associated with Hereditary Angioedema. (Full text)
50. Curso online de actualización de AEH. AAAEIC. Julio 2015.
51. Lumry WR, et al. Results from FAST- 3: A phase III randomized double blind, placebo controlled, multicenter study of subcutaneous Icatibant in patients with acute hereditary angioedema (HAE) attacks. *American Academy of Allergy, Asthma & Immunology Meeting*, March 22, 2011; Abstract L2.
52. Cicardi M, Bork K, Caballero T, et al. On behalf of HAWK. Consensus report of an International Workshop Group. *Allergy* 2012; 67: 147-57.

SÍNDROME HIPEREOSINOFÍLICO

Hypereosinophilic syndrome

Lorena Cerutti¹

ARCHIVOS DE ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA 2018;49(1):24-42

ÍNDICE

Introducción	4
El eosinófilo.....	4
Eosinofilia	8
Diagnóstico de eosinofilia.....	12
Síndrome hipereosinofílico (SHE).....	13
Descripción de la enfermedad.....	14
Clasificación de SHE - principales categorías.....	14
1. Variante Mieloproliferativa (M-SHE).....	15
2. Variante Linfocítica (L-SHE).....	16
3. Variante Indefinida	17
4. Variante de superposición.....	17
5. Variante asociado a.....	17
6. Variante familiar.....	17
Presentación clínica.....	17
Complicaciones.....	18
Enfermedad cardiovascular.....	18
Enfermedad neurológica	18
Enfermedad pulmonar.....	19
Enfermedad gastrointestinal.....	20
Enfermedad cutánea.....	20
Enfermedad renal.....	21
Enfermedad hematológica	21
Otros hallazgos.....	22
Diagnóstico	22
Diagnósticos diferenciales.....	23
Tratamiento.....	27
Glucocorticoides (GC)	27
Hidroxiurea.....	29
Interferón alfa (IFN- α)	29
Inhibidores de la tirosina kinasa: imatinib.....	30
Mepolizumab y agentes inmunomoduladores.....	31

Terapias citotóxicas.....	33
Trasplante alogénico de células madre.....	33
Futuros y nuevas terapias.....	33
Benralizumab	33
CCR3	34
Natalizumab.....	34
Prostaglandina D2 y su receptor CRTH2.....	34
Conclusiones.....	35
Bibliografía.....	36

INTRODUCCIÓN

El síndrome hipereosinofílico (SHE) consiste en un grupo de trastornos que se caracterizan por la acumulación anormal de eosinófilos en sangre u otros tejidos periféricos, independientemente de las causas secundarias conocidas de eosinofilia como la infección parasitaria, las neoplasias y las enfermedades autoinmunes¹.

Tiene manifestaciones clínicas muy variables, que van desde la eosinofilia asintomática al daño tisular grave, y pueden provocar insuficiencia en órganos diana. Es una entidad reconocida desde hace décadas. Desde los primeros estudios se identificaron distintos perfiles de pacientes con síntomas diferentes, que presentaban anomalías en el laboratorio y un pronóstico determinado. En el pasado estos pacientes fueron tratados con agentes inmunosupresores no específicos y a menudo de eficacia limitada. Más recientemente, con el diagnóstico molecular y el avance en el conocimiento de la biología del eosinófilo, se han podido delimitar subgrupos de pacientes dentro de la enfermedad que caracteriza al SHE. La identificación de estos subgrupos ha conducido a un enfoque personalizado del paciente, con una mejor utilización de las técnicas diagnósticas y una adecuada estratificación en el tratamiento de cada grupo¹.

En esta monografía se tratará la definición del SHE, clasificación, evolución, las guías actuales para la evaluación y seguimiento y las modalidades terapéuticas actuales y futuras.

1. Curso Superior de Especialistas en Alergia e Inmunología Clínica, AAeIC. Año 2017

Correspondencia: Dra. Lorena Cerutti. secretaria@aaeic.org.ar

Los autores declaran no poseer conflictos de intereses.

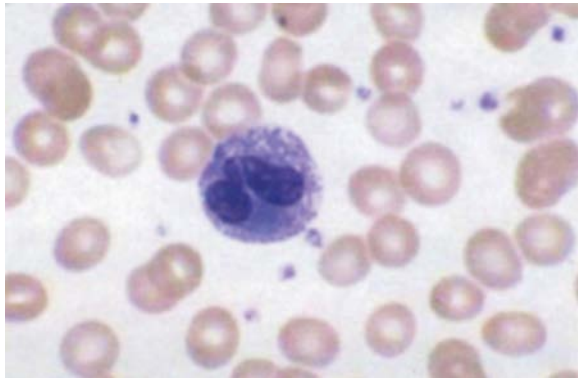


Foto 1. Imagen de un eosinófilo en un frotis de sangre periférica. Extraído de: Eosinofilia: causas más frecuentes. Medicina & Laboratorio. 2005;11(7-8):321-361.

EL EOSINÓFILO

Los **eosinófilos** son leucocitos que forman parte del grupo de los polimorfonucleares. Presentan un tamaño entre 8 a 15 μm ; tienen un núcleo bilobulado y un citoplasma granular que se tiñe de un color rosado característico con eosina o colorantes similares^{4,14} (**Foto 1**). Su vida media es de 48 a 72 horas pero puede extenderse en el curso de procesos inflamatorios. Juegan un papel de defensa del huésped frente a microorganismos no fagocitables y poseen una función citotóxica. Se diferencian a partir de precursores de la médula ósea bajo el control de diversas citoquinas, principalmente de la interleuquina 5 (IL-5), la interleuquina 3 (IL-3) producida por granulocitos y macrófagos, y el factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF). La IL-5 ha sido identificada como la citoquina más específica de los eosinófilos. Esta dirige el desarrollo de los precursores en el linaje de los mismos, estimula su liberación de la médula ósea, guía su acumulación en los tejidos y mejora la función de otros factores quimiotácticos de eosinófilos³.

Los eosinófilos poseen efectos pleiotrópicos y liberan sus constituyentes preformados a partir de sus gránulos, especialmente proteínas catiónicas citotóxicas y con actividad de ribonucleasa. También liberan gran variedad de citoquinas, neuromediadores y mediadores lipídicos. Por último, pueden inducir la expresión de las moléculas del CMH (Complejo Mayor de Histocompatibilidad) clase II y moléculas coestimuladoras implicadas en la presentación antigénica a las células T (**Figura 1**).

El recuento normal de eosinófilos en sangre periférica es menor de 500 células/ mm^3 (generalmente menos del 3% del total de los leucocitos) aunque algunos autores dan valores de normalidad mayores de hasta 700 células/ mm^3 . Aun cuando los eosinófilos suelen observarse en sangre periférica, constituyen un tipo celular de localización predominante en los tejidos que contactan con el exterior, por lo

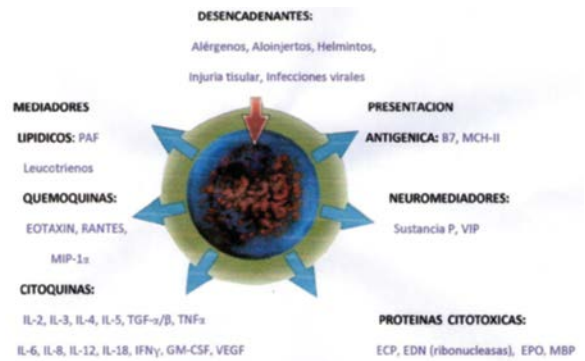


Figura 1. Presentación antigénica. Extraído de: Rothenberg ME. Eosinophilic gastrointestinal disorders (EGID). J Allergy Clin Immunol. 2003; 113:11-28.

que se localizan principalmente a nivel digestivo donde residen a nivel de la lámina propia de todos los segmentos, a excepción del esófago. Conforman allí la principal población de eosinófilos del organismo. También se encuentran a nivel cutáneo y en las mucosas de los aparatos respiratorio y genitourinario inferior. Suelen encontrarse en altas concentraciones en el esputo de pacientes asmáticos contribuyendo con la inflamación asociada al asma¹⁶.

Los eosinófilos deben ser reclutados permanentemente de la circulación de acuerdo con un patrón que difiere en condiciones normales respecto de lo que acontece frente al desarrollo de procesos inflamatorios. El reclutamiento de los eosinófilos en los tejidos está mediado por ciertas citoquinas: eotaxinas 1, 2 y 3 ligandos de CCR3 (receptor de quimioquinas expresado en el eosinófilo) y RANTES (regulador en la activación normal de células T expresadas y secretadas) producidos por linfocitos Th2 y células mucosas.

La producción de leucotrienos y la propia acción de la IL-5, actuando junto con las eotaxinas y RANTES, promueve la infiltración de las mucosas afectadas. En la producción de estos agentes quimiotácticos parecen contribuir diferentes tipos celulares: las células epiteliales, las células musculares lisas y los leucocitos presentes en la lámina propia. Una vez en sangre periférica el rodamiento (*rolling*) de los eosinófilos circulantes es mediado, principalmente, por la interacción de la P-selectina expresada por el epitelio con la sialomucina (PSGL-1) expresada por el eosinófilo. La activación de los eosinófilos por las eotaxinas, RANTES, los leucotrienos o la propia IL-5 incrementa la afinidad de las integrinas VLA-4 y $\alpha 4$ - $\beta 7$ (subfamilia de las integrinas CD29) por sus ligandos expresados en la cara luminal del endotelio de las moléculas VCAM-1 y MadCAM-1 (moléculas de adhesión intracelulares y ligando selectina-L, respectivamente). Esto permite la adherencia estable del eosinófilo al endotelio, paso crítico y limitante en el proceso de extravasación a los tejidos^{3,16}. Ya en los tejidos la supervivencia de los eosinófilos puede au-

mentar a semanas y existe evidencia de que la IL-3, IL-5 y GM-CSF pueden inhibir la apoptosis del eosinófilo. Ejercen sus efectos proinflamatorios a través de la descarga de mediadores tóxicos preformados y neosintetizados tras la activación celular de citoquinas como IL-1, IL-3, IL-4, IL-5, IL-9 e IL-13^{3,5}.

La producción del factor de crecimiento transformante alfa (TGF α) intervendría en la cicatrización de heridas y la del factor de crecimiento transformante beta (TGF β) explicaría la asociación de los eosinófilos con reacciones fibróticas (como fibrosis endomiocárdica y alveolitis fibrosa) y la remodelación de la vía aérea^{3,5} (Figura 2).

La combinación de estos mediadores resultará en la destrucción del tejido en forma directa a través de la actividad de ribonucleasa y la formación de poros tóxicos. Los eosinófilos también pueden desencadenar la degranulación de mastocitos y basófilos y generar mediadores lipídicos, específicamente los leucotrienos C₄, D₄ y E₄, responsables de producir vasoconstricción, contracción del músculo liso e hipersecreción de moco^{3,5}.

EOSINOFILIAS

Las **eosinoflias** son el resultado del incremento de la eosinofilo-poyesis en médula ósea y la posterior acumulación en los tejidos. La acumulación en los órganos blanco está mediada por la interacción con el endotelio y la quimiotaxis. Una vez establecida la presencia de eosinófilos en dichos órganos, su activación resulta en efectos proinflamatorios con la subsiguiente destrucción tisular³.

Se denomina **eosinofilia** al conteo absoluto de eosinófilos en sangre (AEC) superior a 500 células/mm³. Se divide en tres grados: eosinofilia leve entre 500 y 1500 células/mm³, moderada entre 1500 y 5000 células/mm³ y severa cuando es mayor a 5000 células/mm³.¹

Dentro de las causas de eosinofilia se encuentran:

A) LOS MEDICAMENTOS

Tras la evaluación de la eosinofilia se debe tomar una historia detallada de la medicación que utiliza el paciente, con especial atención a los grupos de medicamentos que se sabe causan elevados conteos absolutos de eosinófilos (AEC) incluyendo los anticonvulsivantes, antibióticos y suplementos de hierbas. Cualquier medicamento puede causar eosinofilia. La eosinofilia puede presentarse como la única manifestación de un efecto adverso o como reacción a un medicamento o puede ser asintomática. Pueden estar implicados medicamentos de reciente iniciación o que se han utilizado durante años. Dependiendo del grado de eosinofilia, presencia de disfunción de órganos diana y la necesidad de la medicación en cuestión, puede que no sea necesario detener el agente agresor².

Las complicaciones relacionadas con eosinofilia pueden

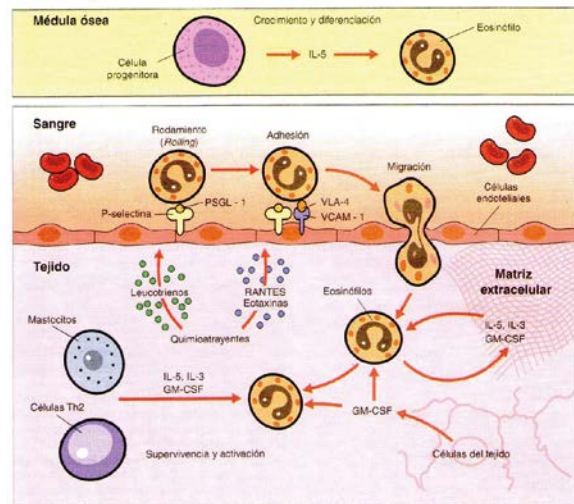


Figura 2. Introducción a la inmunología humana. Extraído de: Fainboim- Geffner. 6a edición. Buenos Aires. Editorial Médica Panamericana 2011.

ser específicas de órgano como por ejemplo infiltrados pulmonares por nitrofurantoina, AINE, penicilinas, fenitoína y cimetidina, entre otros. Otra complicación es la vasculitis durante el tratamiento con allopurinol^{2,7}.

La eosinofilia también puede ser parte de una reacción sistémica generalizada a fármacos, tales como erupción cutánea, eosinofilia, y síndrome de hipersensibilidad (DRESS) que se presenta con fiebre, alteraciones hematológicas (incluyendo eosinofilia) y linfadenopatías dentro de 4-12 semanas de iniciado el medicamento causante. Incluyendo neumonitis, carditis y hepatitis. Los síntomas pueden persistir durante semanas después del cese de la medicación. La mortalidad en DRESS puede ser tan alta como 10-20%.⁹

En la **Tabla 1** se presentan las principales drogas inductoras de hipereosinofilia⁹.

B) INFECCIONES

Las infecciones parasitarias son también una causa común de la elevación del número absoluto de eosinófilos. La causa más frecuente a nivel mundial de eosinofilia es la infección invasiva de los tejidos por helmintos. Se debe evaluar la historia de viajes y la potencial exposición a parásitos en los pacientes. Merece una mención específica la evaluación de *Strongyloides stercoralis*, un parásito helminto habitual en los climas tropicales y subtropicales, así como en el sureste de EE.UU. Los pacientes infectados con *Strongyloides* pueden permanecer clínicamente silentes durante décadas y la elevación de la eosinofilia ser variable^{4,9}. Otros parásitos como *Isospora belli* y *Sarcocystis hominis* son causas menos frecuentes de eosinofilia^{11,12}.

Otros tipos de infecciones tienen una influencia variable sobre los eosinófilos. Las infecciones virales tales como

TABLA 1. Principales drogas inductoras de Hipereosinofilia

Medicamentos que causan disfunciones órgano-específicas	Medicamentos que causan DRESS
Pulmonar Infiltrados pulmonares <ul style="list-style-type: none"> • Sulfasalazina • Nitrofurantoína • AINE 	Anticonvulsivantes <ul style="list-style-type: none"> • Carbamazepina • Fenitoína • Fenobarbital • Lamotrigina • Zosinamide
Renal Nefritis intersticial <ul style="list-style-type: none"> • Penicilinas semisintéticas • Cefalosporinas • Sulfonamidas • Fenitoína • Cimetidina • AINE • Allopurinol 	Antimicrobianos <ul style="list-style-type: none"> • Metronidazol • Piperacilintazobactam • Ceftriaxona • Nitrofurantoína • Minocyclina
Gastrointestinal Enterocolitis <ul style="list-style-type: none"> • AINE Hepatitis <ul style="list-style-type: none"> • Tetraciclinas • Penicilinas 	Antirretrovirales <ul style="list-style-type: none"> • Abacavir • Nevirapine
Vasculitis <ul style="list-style-type: none"> • Allopurinol 	Sulfonamidas <ul style="list-style-type: none"> • Trimetoprima sulfametoxazol • Dapsone • Sulfasalazine
Eosinofilia asintomática <ul style="list-style-type: none"> • Penicilinas • Cefalosporinas • Quininas • Fluoroquinolonas 	AINE <ul style="list-style-type: none"> • Diclofenac • Ibuprofeno • Naproxeno
	Otros <ul style="list-style-type: none"> • Allopurinol • Amitriptilina • Fluoxetina

Traducido de: *Clinic Rev Allerg Immunol* (2016) 50:240–251.

HIV o leucemia de células T, virus (HTLV), son causas conocidas de eosinofilia¹⁷.

También se puede observar eosinofilia en infecciones por hongos como *Coccidioidomycosis* y *Aspergillus* en el contexto de la aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA)^{18,19}. Las infecciones bacterianas normalmente suprimen el recuento de eosinófilos; por lo tanto una eosinofilia en este contexto nos obliga a realizar una evaluación de otras causas tales como antibióticos o antipiréticos²⁰.

Si una infección conduce a insuficiencia suprarrenal, la pérdida de glucocorticoides endógenos puede resultar en eosinofilia¹⁹.

C) OTRAS CAUSAS DE EOSINOFILIA

Hay muchas otras condiciones que causan eosinofilia secundaria y éstas deben considerarse en el diagnóstico diferencial basado en la presentación clínica para determinar la etiología causante. Un ejemplo es la atopia, aunque es raro que los recuentos de eosinófilos mayores a 1500 / mm³ sean causados por las condiciones atópicas solamente.

TABLA 2. Causas de eosinofilia.

Infecciones	Parasitarias (helmintos, ectoparásitos, <i>Iso-spora</i> , <i>Sarcocystis</i>) Viral (HIV, HTLV) Fúngicas (<i>coccidioidomycosis</i>) Bacterianas (tuberculosis)
Medicamentos	Antibióticos (penicilinas, cefalosporinas, quinolonas, sulfonamidas) AINE Antiepilepticos (fenitoína, valproato) Antidepresivos (fluoxetina, amitriptilina) Antihipertensivos (ACE inhibidores, betabloqueantes).
Desórdenes hematológicos/ neoplasias	Mastocitosis sistémica Tumores sólidos (adenocarcinoma, carcinomas) Leucemia, linfoma de Hodgkin ALPS
Desórdenes inmunológicos	Síndrome de hiper-IgE EGPA Sarcoidosis Enfermedad relacionada con inmunoglobulinas (IgG4-RD)
Desórdenes alérgicos	Asma Dermatitis atópica ABPA
Otros	Insuficiencia adrenal Embolización Irradiación EGID Síndromes hipereosinófilicos (SHE, L-SHE, M-SHE)

Traducido de: *Clinic Rev Allerg Immunol* (2016) 50:240–251.

Por el contrario, un aumento persistente de eosinófilos, particularmente en presencia de asma, debe plantear la sospecha de enfermedades pulmonares tales como EGPA o ABPA (granulomatosis eosinofílica con poliangeitis, anteriormente llamada síndrome de Churg-Strauss, o aspergilosis broncopulmonar alérgica).

Otras causas posibles son los desórdenes hematológicos, neoplasias, tumores, (adenocarcinomas) linfomas, síndromes linfoproliferativos autoinmunes (ALPS), síndrome de hiper Ig E, EGPA y sarcoidosis, entre otras²⁰.

Algunas de las causas comunes de eosinofilia se describen en la **Tabla 2**.

DIAGNÓSTICO DE EOSINOFILIA

Se debe realizar una historia clínica detallada, un examen físico completo y un recomendado enfoque de la evaluación del diagnóstico (como se observa en la **Figura 3**). Si la causa de eosinofilia no es evidente, es apropiado considerar un SHE⁴.

SÍNDROME HIPEREOSINÓFILICO

El síndrome hipereosinófilico (SHE) consiste en un grupo heterogéneo de trastornos poco comunes, caracterizados por una marcada eosinofilia periférica y manifestaciones extremas de órganos atribuibles a la eosinofilia. Se debe a la acumulación anormal y persistente de eosinófilos en sangre u otros tejidos perifé-

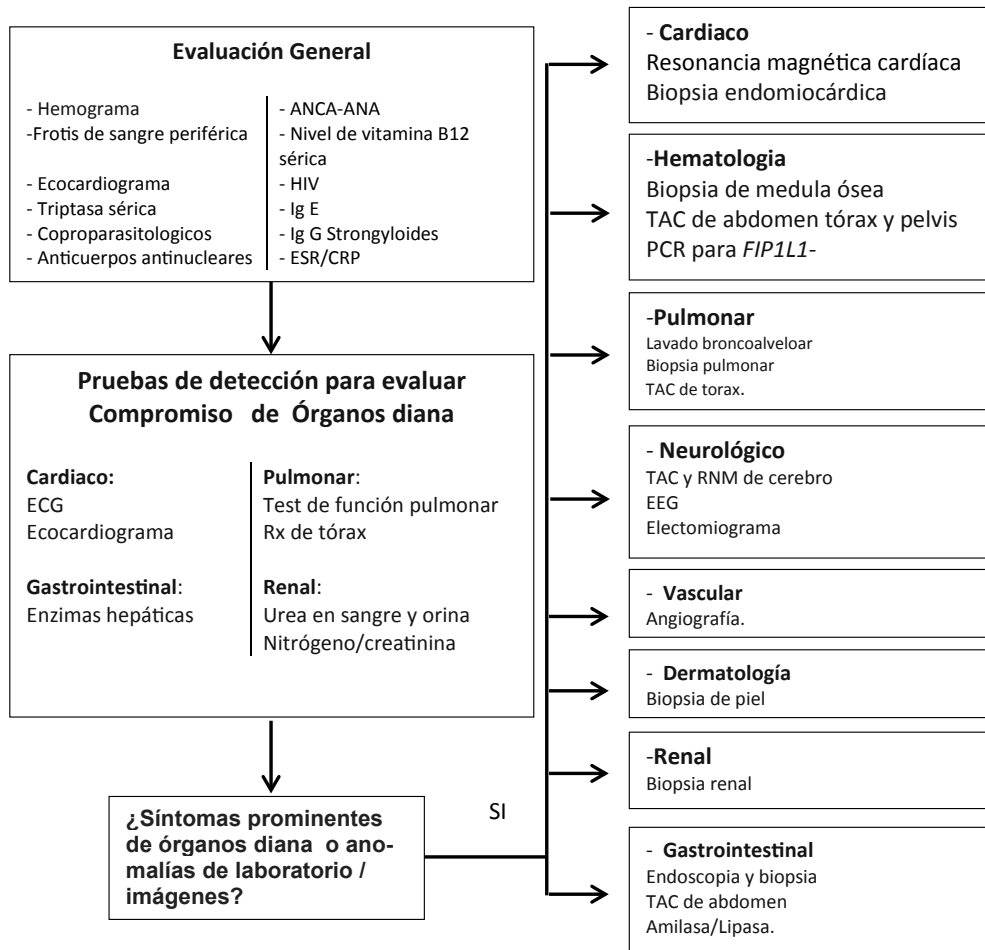


Figura 3. Diagnóstico de eosinofilia. Traducido de: *Clinic Rev Allerg Immunol* (2016) 50:240-51.

ricos, habiendo descartado las causas secundarias conocidas de eosinofilia. Un amplio espectro de trastornos (infecciosos, alérgicos, neoplásicos e idiopáticos) se presentan con un mayor número de eosinófilos en sangre o tejidos, que van desde casos leves y autolimitados a otros graves y potencialmente mortales. En todo el mundo, las infecciones parasitarias son la causa más común de eosinofilia; sin embargo, en los países industrializados, las enfermedades alérgicas son la causa predominante. El recuento de eosinófilos en sangre periférica puede estar leve o moderadamente elevado y menos frecuentemente alcanzar cifras superiores a 1500 eosinófilos/mm³. Cuando se alcanzan estos niveles de eosinofilia, conlleva un problema diagnóstico y un mayor riesgo de complicaciones. Puede aparecer como un hecho aislado en un paciente por lo demás sano o ser una de las muchas

manifestaciones en un paciente con una enfermedad multisistémica^{4,26}.

El concepto de SHE fue propuesto por Hardy y Anderson en 1968 pero fue Chusid quien estableció criterios diagnósticos formales del mismo en 1975:²⁶

- Eosinofilia en sangre: mayor o igual a 1500/mm³ durante más de 6 meses (o incluso la muerte antes de los 6 meses asociada con signos y síntomas de la enfermedad hipereosinofílica).
- Ausencia de causas secundarias evidentes de eosinofilia.
- Síntomas o signos de disfunción de órgano blanco, incluyendo la participación de la piel, el corazón, los pulmones, el tracto gastrointestinal o el nervioso.

Esta definición fue utilizada durante varias décadas, pero con el avance en la biología molecular se empezaron a evidenciar

subgrupos de pacientes con perfiles fenotípicos moleculares específicos, con características clínicas propias de laboratorio y de respuesta a la terapia.

En el año 2006, un grupo de trabajo modificó la definición de SHE e incluyó otras entidades asociadas a eosinofilia, como:

- Granulomatosis eosinofílica con poliangeítis (EGPA, anteriormente conocida como síndrome de Churg-Strauss)
- Eosinofilia crónica con neumonía y trastornos gastrointestinal eosinofílicos (EGIDS)³.

En el año 2010, tales criterios fueron revisados por Simon HU, Rothenberg ME, Bochner BS, quienes tuvieron en cuenta los subtipos de pacientes y la disponibilidad actual de terapias eficaces para reducir la eosinofilia antes de que se produzca un daño irreversible. Dado que algunos pueden desarrollar SHE grave con secuelas clínicas, no deberían observarse por 6 meses establecidos sino diagnosticarse y tratarse. Se sugirió un monitoreo más regular con una elevación del recuento de eosinófilos mayor a $1500/\text{mm}^3$ en al menos dos ocasiones y que un valor absoluto no sea un requisito para el diagnóstico. Este grupo recomienda que la definición de SHE incluya las diversas causas moleculares que habían sido dilucidadas desde descripciones anteriores^{4,27}.

DESCRIPCIÓN DE LA ENFERMEDAD

El SHE constituye un grupo de enfermedades de variada presentación clínica y prevalencia desconocida; es más frecuente en el sexo masculino (relación 9 a 1) y entre los 20 y los 50 años de edad, aunque puede aparecer incluso en la infancia^{5,20}. La etiología del SHE es desconocida, las teorías propuestas acerca de la sobreproducción de eosinófilos son las siguientes:

- Proliferación eosinofílica clonal como resultado de un defecto molecular primario a nivel de las células madre hematopoyéticas y/o defectos en la señal sobre receptores que median la eosinofilo-poyesis.
- Sobreproducción de citoquinas eosinofilo-poyéticas como la IL-5.
- Anormalidades funcionales en las citoquinas eosinofilo-poyéticas relacionadas al incremento en la actividad de los eosinófilos.
- Defectos en la actividad supresiva de la eosinofilo-poyesis o en la sobrevida o activación.²²

CLASIFICACIÓN SHE - PRINCIPALES CATEGORÍAS

El SHE se ha dividido en varios subgrupos basándose en datos clínicos, analíticos y moleculares.

Las principales categorías de síndrome hipereosinofílico de la clasificación adaptada de Simon et al. y Cogan y Roufosse incluyen (**Figura 4**):

VARIANTE MIELOPROLIFERATIVA (M-SHE)

Esta variante se divide en:

- a. Sin clonalidad.
- b. Leucemia eosinofílica crónica – FIP1L1 (PDGFRA +). (Factor de crecimiento de fibroblastos y factor de crecimiento de plaquetas positivo).

Algunos pacientes han sido diagnosticados como SHE en presencia de tumores malignos de la serie mieloi-de bien definidos. Otros carecen de un tumor maligno definido pero presentan anomalías de laboratorio o de médula ósea que se observan con frecuencia en asociación con enfermedades mieloproliferativas incluyendo hepatoesplenomegalia, anemia, trombocitopenia y eosinófilos relacionados con el daño tisular y fibrosis⁴. Estos pacientes clasificados como de M-SHE resultaron ser difíciles de tratar y tenían una enfermedad agresiva y mal pronóstico en general, porque cursa con afectación cardíaca frecuente.

Esta variante es más común en pacientes varones. Se observó que hubo pacientes que tuvieron mejoría clínica después de la adición de imatinib a su régimen terapéutico²¹.

Esto llevó a una búsqueda del defecto molecular responsable de este fenotipo clínico.

Se encontró que la mayoría de estos pacientes tienen una fusión de genes de Fip1 tipo 1 (FIP1L1) y el derivado de plaquetas de crecimiento alfa del receptor, del factor (PDGFRA) (F/P)²². Dicha fusión es causada por la delección de una región de 800 kb que contiene el gen en el cromosoma 4q12 CHIC2 que genera una yuxtaposición de los genes PDGFRA (factor de crecimiento derivado de las plaquetas y del factor de crecimiento de fibroblastos) y FIP1L1 (FIP1L1/PDGFRA). La presencia de la anomalía puede ser detectada: por FISH (hibridación fluorescente) o RT-PCR (reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa) de sangre periférica o de médula ósea^{20,22}. La supresión conduce a una ganancia de función constitutivamente activa de tirosina quinasa. Como resultado, hay una transformación persistente de células madre hematopoyéticas y la expansión de la población de eosinófilos que actúa sobre precursores hematopoyéticos originando un aumento en el número de eosinófilos²².

La leucemia eosinofílica crónica (CEL) es otra condición en la que se encontró un gen llamado FIP1L1 (PDGFRA) situado en el cromosoma 4.

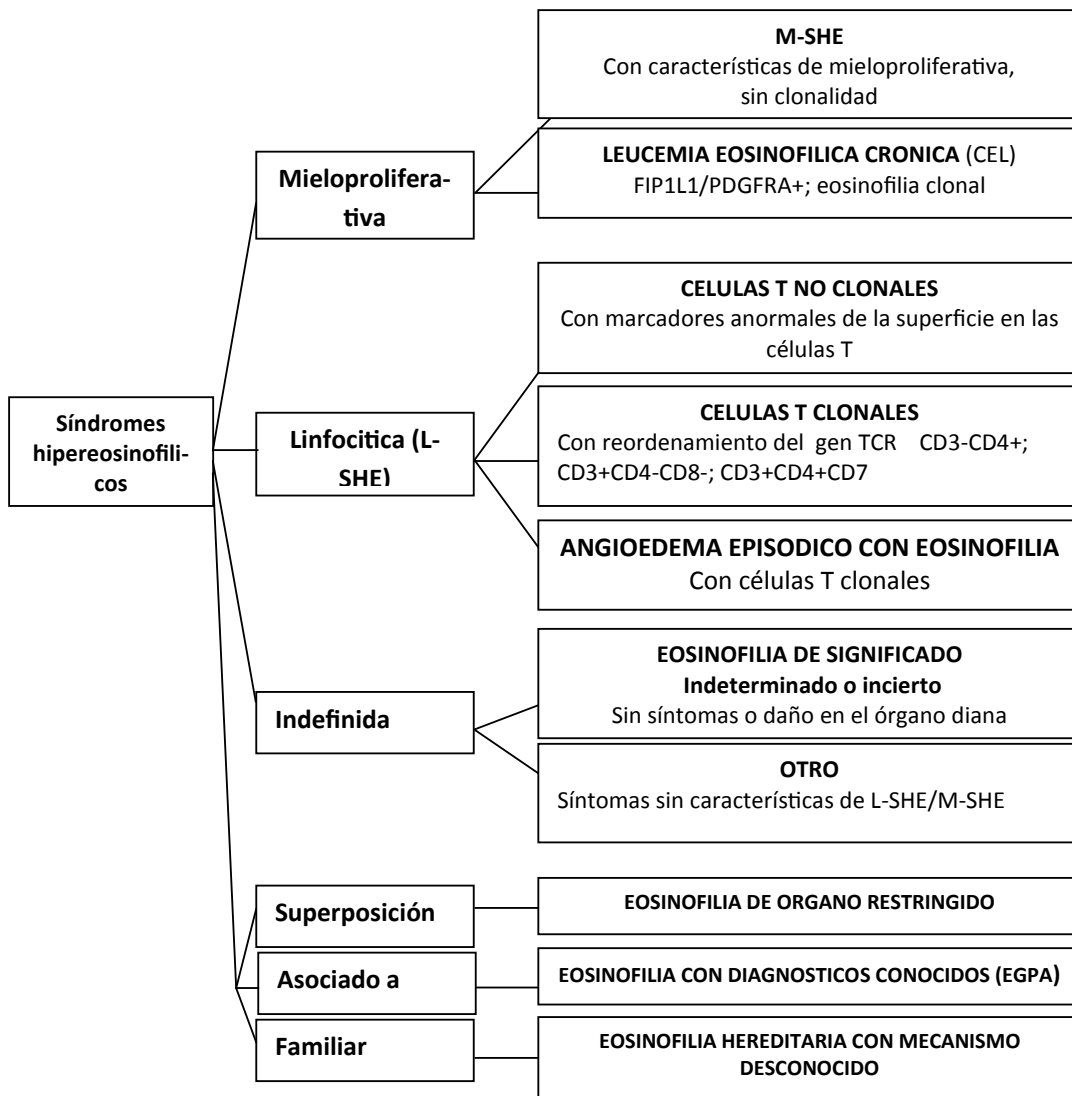


Figura 4. Clasificación de SHE. Traducido de Classifications of hypereosinophilic syndrome. Adapted from Simon et al. [4] and Cogan and Roufosse [25]

Por definición, los pacientes con CEL muestran > 2% de blastos en la sangre periférica o > 5% en la médula ósea, pero ambos compartimentos deben contener < 20% de blastos. El frotis periférico puede orientar al diagnóstico de una manera rápida y eficaz.

También se presentan con otros procesos neoplásicos definidos como mastocitosis sistémica aguda y leucemia mieloide crónica o leucemia mielomonocítica crónica que incluye la variante F/P negativo con características mieloproliferativas y células con anomalías citogenéticas y/o aumento de blastos (neoplasias mieloides con eosinofilia)¹.

VARIANTE LINFOCÍTICA (L-SHE)

Se divide en:

- De células T no clonales.
- De células T clonales con reordenamiento del gen TCR (receptor del linfocito T) CD3- CD4+; CD3+ CD4- CD8-; CD3+ CD4+ CD7.
- Angioedema episódico con eosinofilia (con células T clonales).

La eosinofilia es generada por aumento de la producción de hematopoyetinas de eosinófilos, en particular interleuquina 5 (IL-5), por las poblaciones de linfocitos T activados.

Estas poblaciones anormales de linfocitos T dan exposición a patrones atípicos de marcadores de superficie que se pueden caracterizar a partir de sangre periférica por citometría de flujo.

Generalmente presentan compromiso cutáneo, no se asocian con daño cardíaco y suelen originar linfomas (neoplasias linfoides con eosinofilia). También puede existir enfermedad pulmonar obstructiva y síntomas gastrointestinales entre otras complicaciones. La fibrosis tisular y la mielofibrosis son poco comunes en esta condición. Se lo conoce como síndrome de Gleich o angioedema episódico con eosinofilia (EAE), que se caracteriza por acontecimientos episódicos de significativa eosinofilia, a menudo con angioedema recurrente asociado con urticaria sin eritema, lo que puede ocurrir de manera cíclica. La prevalencia es similar tanto en hombres como mujeres^{43,44}.

VARIANTE INDEFINIDA

Se divide en:

- Eosinofilia de significado incierto: se considera que tienen eosinofilia benigna y puede presentarse con persistente AEC $\geq 1500 / \text{mm}^3$, pero nunca llegan a desarrollar signos de disfunción de órganos diana⁴⁵.
- Sin características de L-SHE / M-SHE.

VARIANTE DE SUPERPOSICIÓN

Son pacientes que cursan con eosinofilia periférica y enfermedad eosinofílica confinada a un solo órgano.

VARIANTE ASOCIACIONES

Se trata de eosinoflias con diagnóstico conocido (EGPA). Los pacientes afectados presentan eosinofilia en el contexto del curso de otra enfermedad, pueden asociarse a enfermedades del colágeno, sarcoidosis, enfermedad intestinal inflamatoria, síndrome autoinmune linfoproliferativo y en la infección por HIV.

VARIANTE FAMILIAR

Es una eosinofilia hereditaria de mecanismo desconocido. Existe una historia familiar de eosinofilia autosómica dominante relacionada con translocación 5q31-q33.

PRESENTACIÓN CLÍNICA

Las variadas formas de presentación clínica de las eosinoflias primarias/SHE reflejan su heterogénea fisiopatología. Puede presentarse como una eosinofilia asintomática hasta un daño tisular grave e insuficiencia de órganos diana. En dos series retrospectivas publicadas en el 2009, la eosinofilia fue un hallazgo incidental en el 12% y 6% de los pacientes, respectivamente. Los signos y síntomas de presentación más frecuentes fueron debilidad y fatiga (26%), tos (24%), disnea (16%), mialgias o angioedema (14%), fie-

bre o exantema (12%) y rinitis (10%). Todos los sistemas orgánicos pueden ser susceptibles a los efectos de la eosinofilia sostenida. La insuficiencia cardíaca progresiva es un ejemplo típico de la lesión de órganos mediada por eosinófilos. Se trata de un proceso fisiopatológico que implica la infiltración de eosinófilos del tejido cardíaco y la liberación de mediadores tóxicos.¹ En una serie de 38 casos pediátricos, reportados por Kats, los síntomas de presentación predominantes fueron: fiebre (58,8%), artralgias (23,5%), erupción cutánea (23,5%) y fatiga (23,5%).³

COMPLICACIONES

Las complicaciones más comunes implicadas en SHE incluyen: las hematológicas, cutáneas, cardiovasculares, pulmonares y neurológicas entre otras¹¹.

ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

Las complicaciones cardiovasculares de SHE pueden estar presentes en el 40-60% de los pacientes y puede ser una causa importante de morbimortalidad, tanto en pacientes adultos como pediátricos^{38,47}.

Se inicia con el daño endocárdico agudo que lleva a la necrosis, probablemente debido al efecto tóxico directo de la proteína básica mayor y otros productos derivados del eosinófilo, seguido de infiltración miocárdica por linfocitos y eosinófilos con degranulación de los mismos y necrosis miocárdica. En este estadio, en general, los pacientes se encuentran asintomáticos, aunque algunos pueden incluso fallecer como consecuencia de una necrosis endomiocárdica. No suelen encontrarse cambios en el electrocardiograma o por ecocardiografía; esta debe realizarse periódicamente ya que la afectación cardíaca puede aparecer hasta cinco años después del diagnóstico⁶⁹.

En el segundo estadio se forman trombos intraventriculares o en las otras cámaras que pueden derivar en fenómenos tromboembólicos cerebrales o pulmonares. Posteriormente los depósitos de fibrina conducen a la fibrosis endomiocárdica produciendo miocardiopatía restrictiva, disfunción valvular e incremento de la presión pulmonar y sistémica con riesgo de infarto y embolias debiendo realizarse ecocardiografía. La forma de presentación suele ser con disnea, dolor de pecho, signos de insuficiencia cardíaca izquierda y congestiva, soplos e inversión de la onda T en el electrocardiograma en un paciente previamente sano o no²³.

ENFERMEDAD NEUROLÓGICA

La participación neurológica ocurre en el 50% de los casos de SHE. Los trastornos más frecuentes incluyen: accidente cerebrovascular secundario a embolia a partir de trombos cardíacos (**Foto 2**), neuropatía periférica con afectación sensitiva o sensitivo-motora y encefalopatía de origen incierto con pérdida de la memoria, confusión, alteración del comportamien-

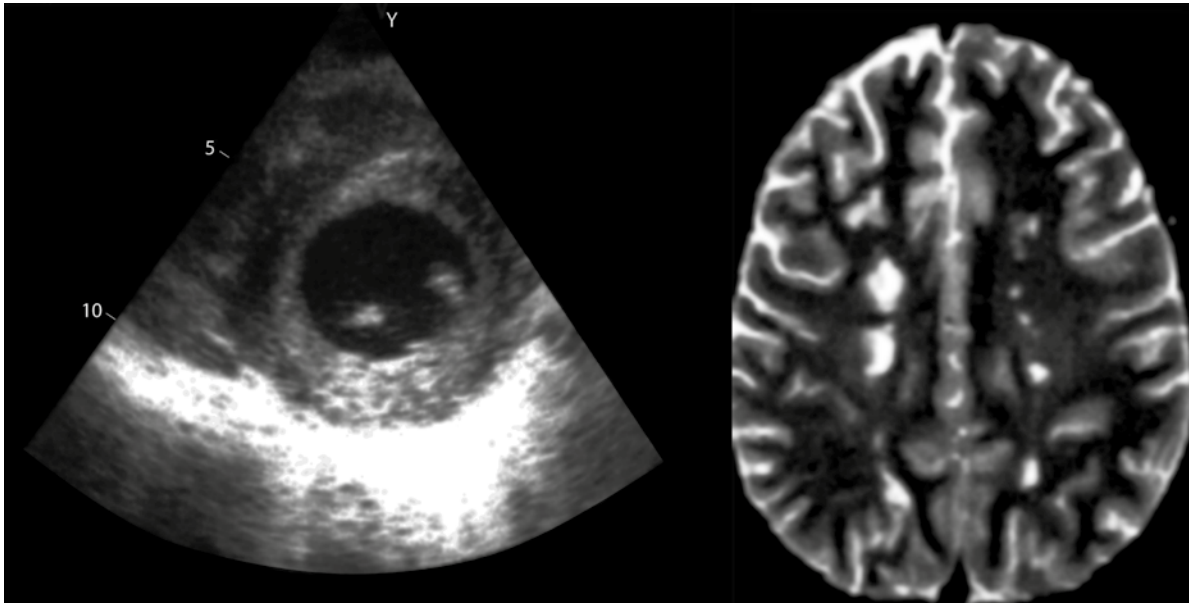


Foto 2. Primera imagen: RMN cardíaca en la que se observan hallazgos compatibles con fibrosis endomiocárdica de Löeffler y función de ventrículo derecho deprimida. Robles Gamboa et al. Libro de comunicaciones: 88ª reunión de La Sociedad Castellana De Cardiología: Fibrosis endomiocárdica secundaria a SHE. 2010. Segunda imagen: RMN (T1) de SNC que muestra alteraciones bilaterales en una distribución de las cuencas hidrográficas.

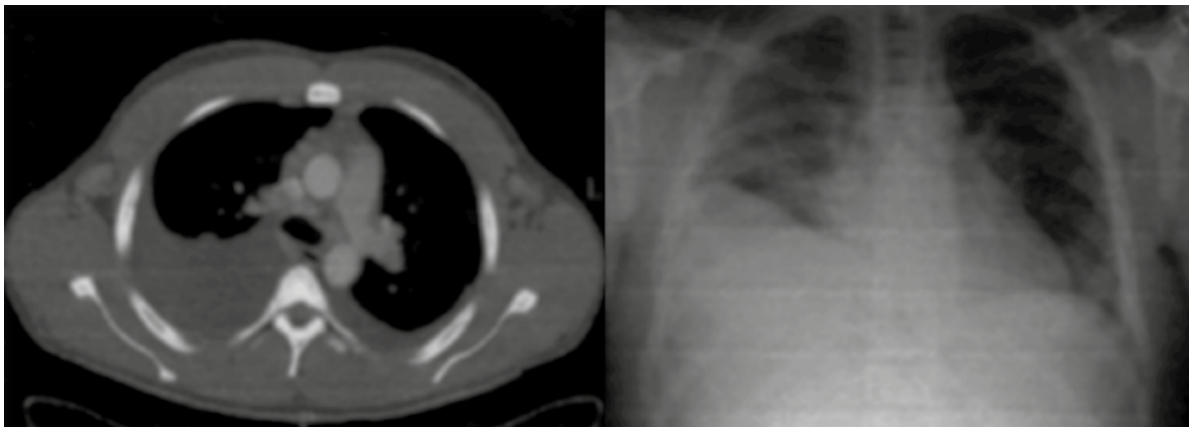


Foto 3. Rx de tórax y TAC que muestran efusión pleural bilateral. Extraído de Ndubuisi C et al. Eosinophilic Pleural Effusion. A Rare Manifestation of Hypereosinophilic Syndrome. Case report in Medicine. Volumen 2011.

to o ataxia. De modo ocasional se han descrito hemorragias cerebrales y meningitis eosinofílicas. Es la segunda causa de morbimortalidad luego de la afectación cardíaca¹¹.

ENFERMEDAD PULMONAR

Aproximadamente un 40% de los pacientes presentan compromiso pulmonar. Síntomas como disnea y tos crónica no productiva (habitualmente sin sibilancias) resultan de la fibrosis secundaria a la infiltración eosinofílica. Se deben descartar otras causas y sobre todo tumores de mediastino que tienen una presentación similar. Aproximadamente el 15-30% de los pacientes pueden desarrollar infiltrados focales o difusos (**Foto 3**). No apare-

cen alteraciones radiológicas relevantes en la mayoría de los casos y la historia de rinitis suele estar presente⁵⁰. El lavado puede demostrar un gran porcentaje de eosinófilos.

ENFERMEDAD GASTROINTESTINAL

Aparece en un 20 a 40% de los casos. Puede ocurrir gastritis, enteritis, diarrea, esplenomegalia, hepatomegalia o hepatoesplenomegalia. El compromiso hepático puede adoptar la forma de hepatitis crónica activa, lesiones focales y colangitis eosinofílica. La presentación clínica es variable, puede darse como un dolor abdominal de comienzo insidioso o agudo asociado o no a ictericia, retraso en el desarrollo ponderal, vómitos, diarrea y disfagia⁵².

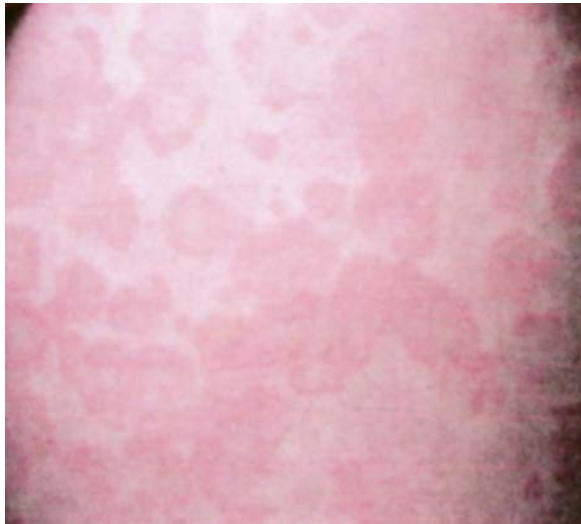


Foto 4. Manifestaciones cutáneas. Lesiones urticarianas coalescentes en muslo derecho. Extraído de Hill and Metry. Urticarial lesions in All-EO. Pediatric Dermatology.

ENFERMEDAD CUTÁNEA

Está presente en un 50% de los pacientes, la piel es uno de los órganos más frecuentemente implicados. Eritema, pápulas pruriginosas y nódulos en tronco y extremidades, urticaria y angioedema suelen ser descriptos. Las biopsias de las lesiones papulares o nodulares muestran infiltración perivascular de eosinófilos, neutrófilos y monocitos, sin vasculitis. Se puede manifestar con intenso prurito que ocasiona lesiones por rascado, es frecuente encontrar una historia típica de enfermedad atópica y erupciones de tipo macular, papulovesiculares o maculopapulares. En las mucosas (boca, nariz, faringe, esófago, estómago, ano y pene) pueden presentarse ulceraciones difíciles de distinguir de las que ocurren en otro tipo de síndromes hipereosinofílicos como la leucemia eosinofílica. Hay una alta prevalencia de afectación de la piel en pacientes CD3-CD4 + L-SHE, el 94% desarrollan lesiones de piel¹¹. El tipo linfocítico se asocia con síntomas cutáneos predominantes, los pacientes con urticaria y angioedema tienen un curso más benigno sin compromiso cardíaco y neurológico y suelen responder adecuadamente al tratamiento con corticoides, y aquellos con ulceraciones mucosas son más asociados a SHE FIP1L1/PDGFR α positivo³⁹ (**Foto 4**).

ENFERMEDAD RENAL

Las lesiones renales son muy raras, pueden aparecer glomerulopatías, proteinuria y hematuria, así como aumento del tamaño renal secundario a infiltración eosinofílica²³.

ENFERMEDAD HEMATOLÓGICA

Se observa eosinofilia de valores superiores a 1500/mm³ (criterio diagnóstico). Otros hallazgos hematológicos incluyen tanto en médula ósea como en sangre periféri-

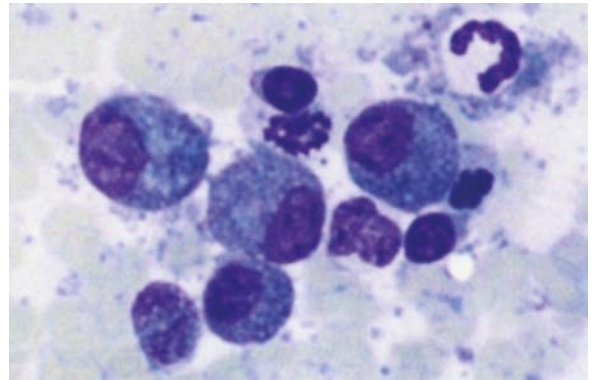


Foto 5. Frotis de médula ósea. Predominio de eosinófilos inmaduros (May Grünwald-Giemsa, x 1000). Extraído de Recio M, Baro J et al. Hipereosinofilia. Haematologica (ed. esp.).

ca: neutrofilia, basofilia, precursores inmaduros y grados variables de displasia. Frecuentemente aparecen anemia y trombocitopenia. En la biopsia de médula ósea, que es útil en el diagnóstico y seguimiento, puede observarse hiperplasia a expensas de eosinofilia (formas maduras y precursores). El paciente será derivado al hematólogo quien solicitará la aspiración biopsia de MO cuando no se encuentre una causa de eosinofilia identificable o cuando la eosinofilia es superior a $1,5 \times 10^9/l$ y/o persiste durante tres meses o va en aumento¹ (**Foto 5**).

OTROS HALLAZGOS

Se han descrito complicaciones oculares, derivadas de embolia retiniana, y reumatológicas, como artritis y sinovitis.¹

DIAGNÓSTICO

El SHE debe sospecharse en pacientes con hipereosinofilia persistente en ausencia de una enfermedad de base a la cual atribuir el conjunto sindrómico y sin una clara interpretación etiopatogénica.

La variabilidad clínica y de pronóstico es una constante en todas las series de SHE y el diagnóstico se establece por exclusión, requiriéndose en muchos casos biopsia de órganos para evidenciar infiltración eosinofílica. Debido a que son varias las enfermedades que pueden cursar con eosinofilia, los estudios iniciales recomendados varían dependiendo de la sospecha clínica. Entre ellos podemos mencionar: hemograma, hepatograma, creatinfosfoquinasa, función renal, troponinas, triptasa, dosaje de inmunoglobulinas, ECG, ecocardiograma, pruebas de función pulmonar, radiología y TAC de tórax, TAC abdominal y biopsias tisulares. Respecto a la evaluación hematológica, se requiere punción biopsia de médula ósea para examinar la celularidad, aumento en la expresión de CD34 y cambios displásicos, entre otros. Es crucial el desarrollo de un panel estandarizado de pruebas clínicas y de laboratorio para la eva-

luación en grandes cohortes de pacientes. Para este fin, los valores normales deben ser establecidos para la eosinofilia tisular en diferentes órganos y para una gran variedad de factores genéticos, citoquinas y marcadores celulares asociados con eosinofilia y/o activación de eosinófilos^{23,39}.

Luego de excluir las causas secundarias, la evaluación diagnóstica de las eosinoflias primarias se basa en una combinación de la revisión de la morfología de la sangre y médula ósea, la citoquímica estándar, la hibridación fluorescente *in situ*, inmunocitometría de flujo y la evaluación de la clonalidad de células T. Análisis citogenético para la traslocación de 4q12,5q,31-q 33 o 8p11-13, para detectar evidencia histopatológica hacia la serie mieloide aguda o crónica o trastorno mieloproliferativo (**Figura 3**).

DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES

Al considerar las causas de eosinofilia se debe evaluar el grado de la misma, la ubicación (tejidos, sangre o ambos) y la presentación clínica. Aunque puede haber una variación considerable en el número de eosinófilos en una patología dada, la rinitis alérgica y el eccema están asociados a eosinofilia leve, mientras que displasias, neoplasias e infecciones son más típicamente representadas por valores más elevados. Una cuidadosa historia clínica detallando síntomas de atopía, enfermedad gastrointestinal, parasitosis o viajes recientes a zonas endémicas de helmintos, ingesta de drogas (sugestiva de reacciones de hipersensibilidad) o síntomas sistémicos de neoplasia, es importante para determinar la causa de la eosinofilia³.

Dentro de los diagnósticos diferenciales podemos considerar los siguientes:

Trastornos inmunológicos: la eosinofilia se puede asociar a inmunodeficiencias primarias y secundarias como:

- **Síndrome de hiper-IgE o Síndrome de Job:** es una inmunodeficiencia primaria caracterizada por infecciones repetitivas y graves de partes blandas, neumonitis e incremento extraordinario de los valores séricos de IgE (a menudo mayor a 2000 UI/ml). Prácticamente un 50% de los pacientes presentan eosinofilia leve o moderada. En la primera infancia suele manifestarse por eccema intenso, para diferenciarlo de las dermatitis atópicas severas (que también se acompañan de mayores concentraciones de IgE). El eccema dentro del primer mes de vida es una característica fundamental. Un niño con eccema más allá del primer mes de vida ya descarta *a priori* un síndrome de hiper-IgE. El resto de los síntomas suelen ser de inicio más retrasado y son pacientes que presentan una facies característica. Es necesario basarse en el cuadro clínico, ya que el Job se acompaña de infecciones más graves y frecuentes y anomalías de múltiples órganos de la cara y el es-

queleto. Dado que no siempre está disponible el estudio genético (mutaciones en STAT3 y TyK2) el diagnóstico bien puede basarse en el score de Grimbacher³.

- **Síndrome de Omenn:** es una inmunodeficiencia combinada grave causada por una mutación en RAG 1/2 que se caracteriza por los siguientes síntomas: eritrodermia, linfadenopatía, hepatoesplenomegalia, restricción del crecimiento, edema generalizado y fiebre. En los estudios de laboratorio aparecen hipoalbuminemia, eosinofilia moderada a grave, número variable de linfocitos con disminución o incremento de T CD3+, ausencia de linfocitos B y número anormal de células NK, hipogammaglobulinemia e hiper-IgE³.
- **Síndrome linfoproliferativo autoinmune (ALPS):** es una inmunodeficiencia producida por una anomalía en la vía de la apoptosis celular del sistema Fas-Fas ligando. Incluye linfadenopatía, esplenomegalia, pancitopenia, fenómenos de autoinmunidad, expansión de linfocitos T doble negativos (TCR $\alpha\beta$ +, CD4-, CD8-) y eosinofilia²³.
- **Rechazo de trasplante de órganos sólidos** (pulmón, riñón e hígado)²³.

Patología alérgica: las enfermedades alérgicas de las vías respiratorias tanto superior como inferior y de la piel son causa frecuente de elevados recuentos de eosinófilos.

- **Rinitis y rinoconjuntivitis alérgicas:** la rinitis alérgica es una enfermedad inflamatoria de la mucosa nasal mediada por IgE y causada por la exposición a una gran variedad de alérgenos. Se caracteriza por la presencia de estornudos, prurito nasal, rinorrea y obstrucción. Es posible encontrar eosinofilia periférica aunque es más sensible la presencia de eosinofilia nasal. En las poliposis nasales también puede observarse eosinofilia tisular y en la secreción nasal. El 80 a 90% de las poliposis nasales bilaterales presentan infiltrado eosinofílico. En la rinitis no alérgica asociada a eosinofilia (NARES), los pacientes presentan tendencia a desarrollar poliposis y eosinofilia en la secreción nasal³.
- **Asma bronquial:** Es la enfermedad respiratoria que más frecuentemente se asocia a eosinofilia periférica y en el esputo inducido, cursa con inflamación crónica de las vías respiratorias e hiperreactividad bronquial que provoca episodios recurrentes de sibilancias, disnea, opresión torácica y tos productiva que empeora por la noche o en las primeras horas de la mañana, a diferencia de SHE que se caracteriza por presentar tos crónica persistente no productiva. El asma se asocia con un menor o mayor grado de obstrucción al flujo aéreo (no presente en SHE) la mayoría de las veces reversible de forma espontánea o con tratamiento³.
- **Bronquitis eosinofílica:** Es un desorden pulmonar aso-

ciado con eosinofilia que cursa con tos sin expectoración y con eosinofilia en el esputo inducido y frecuentemente en sangre periférica. Esta entidad no asocia obstrucción variable al flujo aéreo ni hiperreactividad. Presenta un porcentaje del 3% en el análisis de esputo inducido, siendo el tratamiento de primera línea los esteroides²³.

- **Dermatitis atópica:** es una enfermedad inflamatoria de la piel de diagnóstico estrictamente clínico, pruriginosa, crónica y recidivante con distribución universal, de curso y pronóstico variable, que ocasiona trastornos físicos y emocionales al paciente y su familia. La mayoría de los casos comienza en la edad pediátrica, se puede observar una migración de eosinófilos a la piel entre 2 y 6 horas después del contacto con el alérgeno. A las 24 horas el infiltrado es muy importante, con un alto porcentaje de activación entre ellos. También se encuentra una desregulación en la apoptosis con prolongación de la vida media de los eosinófilos.²³
- **Mastocitosis:** se trata de un grupo de enfermedades poco frecuentes caracterizadas por una proliferación anormal y una acumulación de mastocitos en diversos órganos y sistemas. Clínicamente heterogéneas, abarcan formas que van desde el prurito ocasional hasta cuadros graves y repetidos con liberación de mediadores que suponen riesgo vital para el paciente. Frecuentemente cursan con eosinofilia leve, moderada o grave. El dosaje de triptasa sérica total es un marcador totalmente específico para el diagnóstico de mastocitosis sistémica y deberá ser ≥ 20 ng/ml. La relación entre la triptasa total y la β -triptasa también deberá ser ≥ 20 ng/ml. En los pacientes sin afectación sistémica los niveles de triptasa son normales o están levemente elevados. En la anafilaxia se encuentra elevada tanto la triptasa sérica total (α y β) como la β -triptasa, pero la relación entre ellas es ≤ 10 ng/ml. El diagnóstico de mastocitosis sistémica se basa en la demostración de acúmulos focales de mastocitos con histología típica y determinadas propiedades citomorfológicas en la biopsia de médula ósea. Como criterio mayor presenta infiltrados con ≥ 15 mastocitos y como criterio menor, células especuladas $>25\%$ ²³.
- **Otras:** los eosinófilos tienen un papel importante en la urticaria crónica, especialmente en la autoinmune y en el angioedema. En estos pacientes deberán buscarse causas primarias ocultas que puedan revelar el factor desencadenante para poder lograr un esquema de tratamiento apropiado. También se ha comprobado la existencia de un infiltrado inflamatorio en parte a expensas de eosinófilos, en los casos de urticaria retardada por presión²³.

Neoplasias: Puede observarse eosinofilia en algunos síndromes paraneoplásicos así como en tumores primarios. En las enfermedades hematológicas la eosinofilia es originada por células neoplásicas que *per se* se diferencian a eosinófilos como en la leucemia mieloblástica aguda o la leucemia mielomonocítica aguda y aquellas en las que estimulan la producción de citoquinas que favorecen la eosinofilo-poyesis como es el caso del linfoma de Hodgkin. La leucemia eosinofílica se caracteriza por la pronunciada y persistente eosinofilia con formas inmaduras tanto en sangre periférica como en médula ósea (con más del 5% de blastos en esta última) e infiltración tisular por células inmaduras con predominio de eosinófilos^{19,23}.

Enfermedades dermatológicas: puede darse eosinofilia en casos raros de fascitis eosinofílica, pénfigo bulloso y celulitis eosinofílica (síndrome de Wells)²³.

Enfermedades pulmonares: las neumonías eosinofílicas aguda y crónica presentan infiltrados pulmonares e incremento del número de eosinófilos en sangre periférica y/o en el tejido pulmonar en algún momento de su evolución. A diferencia de SHE el paciente presentará tos, disnea, fiebre, malestar, mialgias, sudores nocturnos y dolor pleurítico e infiltrados pulmonares debido a la presencia de acumulación de células inflamatorias con un predominante infiltrado de eosinófilos.

La neumonía eosinofílica aguda tiene una presentación súbita asociada generalmente a hipoxia de moderada a severa que puede poner en riesgo la vida del paciente y a diferencia de la crónica, es una forma benigna, de presentación insidiosa con menor repercusión ventilatoria. En ambos casos, una vez definido el diagnóstico, hay una respuesta favorable al tratamiento con glucocorticoides; la base de este tratamiento al parecer se fundamenta en el vínculo existente con enfermedades inmunoalérgicas subyacentes como son: rinitis alérgica, sinusitis, asma y atopia.

La aspergilosis broncopulmonar alérgica (APBA) debida a la respuesta inmunoalérgica a múltiples antígenos de varias especies de *Aspergillus* que colonizan la vía aérea se caracteriza por presentar infiltrados pulmonares fijos o cambiantes, eosinofilia en esputo y en sangre. Es causada por *Aspergillus fumigatus* y menos frecuentemente por *Candida albicans*, *Aspergillus terreus* y otros. Afecta predominantemente a pacientes con asma y fibrosis pulmonar³.

Trastornos gastrointestinales eosinofílicos: incluyen esofagitis, gastritis, gastroenteritis y enterocolitis eosinofílicas, aunque otros trastornos tales como enfermedad por reflujo gastroesofágico, enfermedad inflamatoria intestinal, reacciones a fármacos, infecciones parasitarias y tumores malignos pueden implicar una acumulación patoló-

gica de eosinófilos gastrointestinales. El sello distintivo de los trastornos gastrointestinales eosinofílicos es una inflamación rica en eosinófilos en el tracto gastrointestinal que puede ocurrir en ausencia de otras causas conocidas de eosinofilia e incluso en ausencia de eosinofilia periférica. La gastroenteritis eosinofílica se caracteriza por dolor abdominal, diarrea (con o sin hemorragia), dispepsia, náuseas, vómitos, pérdida de peso y síntomas de enteropatía proteínorrea (como inflamación hinchazón y edema). El 50% de los pacientes presentan antecedentes personales o familiares de atopía, muy frecuentemente de origen alimentario, la confirmación diagnóstica es endoscópica y requiere evaluación histológica que se caracteriza por el infiltrado eosinofílico en los tejidos. La eosinofilia periférica ocurre en dos tercios de los pacientes^{3,39}.

TRATAMIENTO

El manejo adecuado de la terapia de elección en SHE requiere varias consideraciones incluyendo grado de eosinofilia, disfunción de órganos diana asociada y fisiopatología subyacente.

El objetivo del tratamiento de SHE consiste en descender los niveles aumentados de eosinófilos en sangre y en los tejidos, evitando el daño tisular producido por la infiltración eosinofílica con la consecuente liberación de sustancias tóxicas granulares y citoquinas. El tratamiento incluye glucocorticoides como la prednisona y agentes citostáticos como hidroxurea, clorambucil y vincristina. También se puede utilizar como tratamiento interferón-alfa, este se debe administrar en inyecciones frecuentes. Cada uno de estos agentes tiene sus propias ventajas y efectos secundarios por lo que sigue siendo un desafío médico permanente usarlos para obtener la mayor ventaja terapéutica, evitando efectos secundarios innecesarios. La decisión de tratar depende en gran medida de la presentación inicial y los datos de laboratorio^{5,65,66}.

Las investigaciones están acercando nuevas terapias de tratamiento para SHE encargadas de controlar el crecimiento de células malignas con el uso de inhibidores de la tirosina quinasa como imatinib, dasatinib y nilotinib. La terapia con anticuerpos monoclonales parece ser prometedora como tratamiento del SHE. El recuento de eosinófilos en sangre periférica continúa siendo la principal medida (económica y accesible) para obtener datos objetivos de respuesta al tratamiento si bien la relación entre eosinófilos circulantes y eosinófilos activados en el tejido no es del todo coincidente. Esto explica la presencia de grupos de pacientes con valores elevados de eosinófilos circulantes que se encuentran asintomáticos al momento del diagnóstico mientras que otros tantos se encuentran sintomáticos con algún daño de órgano y valores normales de eosinófilos en los exámenes de laboratorio.

Los pacientes asintomáticos son a menudo sobretratados sobre la base de un aumento en el recuento de eosinófilos en una muestra aislada de sangre periférica. Sin embargo, la experiencia histórica sugiere que el riesgo de afectación grave del órgano blanco aumenta cuando el recuento de eosinófilos es $\geq 1500/\text{mm}^3$ y que el período de 6 meses fijado por criterio de SHE ya no es aceptable porque las intervenciones terapéuticas como el imatinib no deben retrasarse en caso de enfermedad progresiva. Entonces, si la eosinofilia no tiene explicación, debe ser documentada en más de una ocasión según juicio clínico a fin de decidir instaurar o no tratamiento. En los pacientes con hipereosinofilia y manifestaciones clínicas de daño y/o disfunción orgánica (compromiso miocárdico, pulmonar, del sistema nervioso central, signos de embolización o riesgo de vida) debe realizarse un mínimo número de estudios complementarios y comenzar en forma inmediata con corticoides a altas dosis en forma empírica ya que estos constituyen la primera línea de tratamiento^{2,5,18,21}.

GLUCOCORTICOIDES (GC)

Los corticosteroides han sido uno de los agentes terapéuticos ampliamente utilizados y más eficaces en el tratamiento de SHE. En un estudio multicéntrico que incluye 188 pacientes, se encontró que el 81% había sido tratado inicialmente con esteroides. La mediana de la dosis de prednisona o equivalente de esteroides fue de 40 mg al día. Casi el 75% respondió con esteroides de mantenimiento por un cierto período de tiempo, con una dosis media de 10 mg de prednisona diariamente. La duración del tratamiento varió de 2 meses a 20 años. El 85% de los pacientes con monoterapia de esteroides tuvo una remisión parcial o completa dentro del mes de tratamiento³³.

La respuesta a la terapia con corticosteroides es generalmente rápida, con valores de eosinofilia que resuelven en cuestión de horas. SHE fenotipo puede ayudar a predecir la capacidad de respuesta a la terapia con esteroides⁵³.

Algunos informes sugieren que los pacientes con elevados niveles de IgE pueden tener mayor respuesta a glucocorticoides. En los pacientes con L-SHE se ha demostrado una respuesta favorable a la terapia con esteroides aunque la dosis requerida para provocar una respuesta puede variar⁵⁴.

Los esteroides pueden disminuir los niveles aberrantes de CD3- CD4 +, células T en L-SHE. Los pacientes con variantes M-SHE generalmente se cree que son menos sensibles a la terapia con esteroides. La dosis inicial recomendada de prednisona es 0,5 a 1 mg / kg al día, aunque si la eosinofilia y los síntomas no son graves, una dosis inferior puede intentarse primero y se valora según el caso. Dado el número de complicaciones asociadas con la terapia crónica con corticosteroides puede ser deseable mantener la terapia con un agente economizador de esteroides cuando sea posible^{25,38}.

Uno de los efectos más importantes de los glucocorticoides es la inhibición de la producción de citoquinas estimulantes de eosinófilos como el GM-CSF y la IL-5.⁶⁶

La reducción global del recuento de eosinófilos periféricos y tisulares, en teoría, debería mejorar o prevenir el daño a órganos y sistemas. Este efecto se debe en parte al hecho de que los eosinófilos residen mayormente en los tejidos y el hallazgo de elevados recuentos de los mismos en circulación es simplemente un reflejo de su tránsito a partir de su sitio de producción en la médula ósea hasta los tejidos. El éxito o el fracaso en el tratamiento dependen del grado de daño a órganos que ya haya ocurrido previo a la instauración del tratamiento. Por ejemplo, si la participación cardíaca ha progresado más allá de las etapas iniciales y ha dado lugar a fibrosis endomiocárdica la administración de glucocorticoides es menos probable que resulte en la regresión de los cambios cardíacos.

Los GC no siempre son efectivos y se pueden utilizar agentes adicionales o alternativos en pacientes con poliglobulia de tipo maligna con alto riesgo de vida con posibilidades de presentar un síndrome de lisis tumoral por el tratamiento. Se describen en la bibliografía estrategias para evitar el tratamiento con altas dosis de glucocorticoides por períodos prolongados. Muchos autores sugieren agregar una segunda droga como hidroxiurea o interferón alfa. También se ha desarrollado el mepolizumab, un anticuerpo monoclonal contra la IL-5 que estimula la proliferación de eosinófilos, su uso en pacientes que no poseen la fusión FIP1L1-PDGFR α permite la reducción en los niveles de GC utilizados y previene la recurrencia o progresión del daño tisular.^{41,65}

En caso de no responder al tratamiento con corticoides, se deberá optar por una droga de segunda línea: hidroxiurea, interferón alfa u otros citotóxicos^{1,2,65}.

HIDROXIUREA

La hidroxiurea es un agente de segunda línea para el tratamiento de SHE. Es fácilmente disponible y de bajo costo, por lo que es una opción terapéutica razonable. Actúa limitando el desarrollo de eosinófilos en lugar de actuar directamente en los eosinófilos periféricos; esto lleva a un inicio de acción más lento que el de los corticoides³⁸.

Algunos estudios han indicado que es un agente de combinación eficaz. En un ensayo prospectivo con 15 pacientes con FIP1L1-PDGFR α negativo (SHE F/P-negativo) y sin antecedentes de tratamiento se inició un curso con 2 g de hidroxiurea y prednisona 1 mg/kg/día dando lugar a una remisión completa en el 60% de los pacientes y parcial en el 40%.⁶⁷

La dosis varía de 1 a 2 g/día, comenzando con 0,5/1 g/día y avanzando gradualmente durante 2 a 4 semanas, dependiendo de la situación de urgencia clínica, el recuento total de eosinófilos y la respuesta clínica y hematológica.

ca. El efecto terapéutico no suele alcanzarse antes de las 2 semanas de tratamiento. Generalmente la hidroxiurea no debe ser utilizada solo como monoterapia inicial y puede ser más eficaz cuando se utiliza en combinación con corticosteroides o interferón- α ³⁸.

INTERFERÓN ALFA (IFN- α)

El interferón-alfa (IFN- α) afecta a múltiples líneas celulares teniendo eficacia potencial en una variedad de subtipos de SHE. El fármaco se dirige a los eosinófilos pero también se ha demostrado que inhibe la proliferación de las células CD4 T y la producción de IL-5 por células CD3 T CD4 + *in vitro*. Este agente inicialmente se mostró beneficioso en pacientes que no eran sensibles a la terapia con corticosteroides e hidroxiurea³⁸.

Los efectos clínicos beneficiosos de esta droga se deben a la regulación en la producción de citoquinas estimulantes de eosinófilos y la inhibición de la diferenciación y la migración a los tejidos al promover el desarrollo de los linfocitos Th1 helper. El IFN α colabora en la mejoría y/o remisión de la hepatomegalia, la esplenomegalia y la hepatoesplenomegalia. Es efectivo en el tratamiento de las afecciones dermatológicas asociadas al SHE como los nódulos y las pápulas pruriginosas. También provoca una mejora de la función cardiovascular y la insuficiencia cardíaca congestiva, revierte cambios electrocardiográficos, resolución de infiltrados pulmonares y control de los síntomas respiratorios⁶⁶.

El agregado de hidroxiurea en bajas dosis (500 mg/día) potenciaría el efecto del IFN sin aumentar su toxicidad.

En un estudio multicéntrico, 46/188 pacientes habían sido tratados con IFN- α a una dosis media de 14 millones de unidades por semana. Doce habían recibido el agente como monoterapia, dos lograron una remisión completa y cuatro una remisión parcial. Cuando se utilizó como terapia de combinación con corticosteroides se logró una remisión completa o parcial en 18/24 pacientes. IFN- α fue discontinuado en aproximadamente el 90% de los pacientes, principalmente debido a la intolerancia y la falta de eficacia³³. Cuando se inicia IFN- α , algunos pacientes desarrollan síntomas gripales como fatiga y mialgias que tienden a mejorar rápidamente. Otros efectos secundarios como la mielosupresión, aumento de transaminasas, formación de autoanticuerpos, depresión e ideación suicida disminuyen con el tiempo cuando se inicia IFN- α a una dosis baja³⁸.

IFN- α sigue siendo una opción terapéutica viable, sobre todo para la variante F/P-negativos de SHE ya que antagoniza las respuestas Th2 *in vitro* descendiendo los niveles de síntesis de IL-5 por las células CD3-CD4+³⁸.

INHIBIDORES DE LA TIROSINA KINASA

El *mesilato de imatinib* (Gleevec[®]). El imatinib es un derivado de 2-fenilamino pirimidina que funciona como un

inhibidor específico de una cantidad de enzimas tirosina quinasa. Este ocupa el sitio activo TK, iniciando una disminución en su actividad. El imatinib es rápidamente absorbido al ser administrado por vía oral, y posee una muy elevada biodisponibilidad: el 98% de una dosis oral alcanza el torrente sanguíneo. El metabolismo del imatinib ocurre en el hígado y es mediado por algunas isozimas del sistema citocromo P450, incluyendo CYP3A4 y, en menor cantidad, CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9 y CYP2C19. El principal metabolito derivado, N-demetil piperazina, es también activo. La principal vía de eliminación es biliar y fecal; solo una pequeña fracción de la droga es excretada en la orina.

Existe un gran número de enzimas TK en el cuerpo, incluyendo los receptores de insulina. El imatinib es específico para el dominio TK en el cromosoma filadelfia *abl* (del inglés *Abelson proto-oncogene*), *c-kit* y el receptor FCDP-R (factor de crecimiento derivado de plaquetas).

Cada uno de los sitios activos de la tirosina quinasa tienen un sitio de unión para el ATP. La actividad enzimática catalizada por una tirosina quinasa es la transferencia del terminal fosfato desde el ATP a los residuos de tirosina en sus substratos, un proceso conocido como fosforilación proteica de la tirosina. El imatinib actúa mediante la unión al mismo sitio que el ATP de la tirosina quinasa alterada e inhibiendo la actividad enzimática de la proteína en forma competitiva.

El imatinib es completamente selectivo para *bcr-abl* –esto hace que también inhiba otros blancos mencionado previamente (*c-kit* y PDGF-R), pero no otras tirosina quinasa conocidas. El imatinib también inhibe la proteína *abl* de células no cancerígenas pero estas células normalmente tienen tirosina quinasa redundantes adicionales las cuales permiten continuar la función aun si la tirosina quinasa *abl* es inhibida. Algunas células tumorales, sin embargo tienen una dependencia de *bcr-abl*⁷. La inhibición de la tirosina quinasa *bcr-abl* también estimula su entrada dentro de núcleo, donde es incapaz de llevar a cabo cualquiera de sus funciones normales como antiapoptótico^{8,9}.

Es inhibidor de primera generación de la tirosina quinasa. Existe un grupo de pacientes que poseen una deleción en el cromosoma 4q12 lo que genera una yuxtaposición de los genes PDGFRA y FIP1L1 (FIP1L1PDGFRA). Dicha fusión origina una tirosina quinasa para PDGFRA constitutivamente activa originando el aumento de la proliferación de los eosinófilos. Dichos pacientes poseen la variante mieloproliferativa de la hipereosinofilia y tienen altísimas tasas de respuesta al imatinib con bajo índice de resistencia al mismo. En ellos es la terapéutica de elección^{8,44}.

En el caso del SHE que no posee la mutación FIP1L1-PDGFRA el uso de imatinib es controvertido, sin embargo algunos pacientes demostraron una respuesta que suele ser más lenta y con requerimiento de dosis más altas que

pacientes con la variante mieloproliferativa, es por esto que su uso estaría indicado como terapéutica refractaria a los glucocorticoides y otros tratamientos^{4,18,33,43}. Logra una supresión efectiva pero no elimina el clon FIP1L1-PDGFRA. Puede generar *shock* cardiogénico con acortamiento de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo y necrosis miocárdica aguda, por lo cual se recomienda el uso profiláctico de corticoides los primeros 7 a 10 días del tratamiento con imatinib^{4,17,43,44}.

Los pacientes pueden desarrollar insuficiencia cardíaca congestiva después de iniciar la medicación debido a la liberación de eosinófilos citotóxicos dentro del miocardio. Esta complicación se ha demostrado en pacientes que presentan elevación de troponina en suero. Algunos pacientes desarrollan oligospermia como efecto colateral³⁸.

En un estudio multicéntrico de 188 pacientes tratados con imatinib; 18 pacientes varones dieron positivo para la fusión F/P. Diecisiete pacientes F/P-positivos fueron tratados con imatinib a una dosis media de 400 mg al día; el 88% tuvieron una remisión completa. Solo dos pacientes no tuvieron respuesta. Es de destacar que el 23% de los pacientes F/P-negativos tratados con imatinib exhibió algún tipo de respuesta terapéutica a este agente.³³ Imatinib es efectivo tanto en pacientes con fusión F/P + como en los que presentan la mutación F/P -.

Es de destacar que si bien se ha demostrado que puede haber una remisión molecular completa con imatinib tras el cese de la terapia la evidencia del gen de fusión F/P a menudo reaparece lo que indica la presencia de una población de vástago de células F/P-positivo que persiste durante todo el tratamiento. Existe la preocupación que los pacientes con el cese del tratamiento o con un tratamiento con dosis subóptimas de imatinib puedan desarrollar clones resistentes. No son recomendables dosis inferiores a 100 mg al día³⁸.

El imatinib se recomienda como tratamiento de primera línea en pacientes con **SHE F/P-positivo**. Debido a su potencial beneficio y al modesto perfil de efectos secundarios puede ser una razonable opción para tratar en particular a los pacientes que presentan indicadores de **SHE** mieloproliferativo. Sin embargo, muchos pacientes F/P-negativos no tendrán respuesta o tendrán una respuesta parcial al tratamiento, incluso a dosis más altas que las que se utilizan para el tratamiento de pacientes F/P-positivos.³⁸ Otros dos inhibidores de la tirosina quinasa son el *nilotinib* y *sorafenib*.

Han demostrado en modelos murinos como en estudios *in vitro* en humanos eficacia contra la fusión nativa F/P, así como en la mutación T674I. Sin embargo los estudios clínicos en este tipo de pacientes han demostrado baja eficacia. Se requieren estudios clínicos adicionales para demostrar resultados en SHE³⁸.

Otro inhibidor de la tirosina quinasa es el *desatinib*. Se han descrito casos de pacientes con resistencia a imatinib, en los que se han identificado otras mutaciones en el gen que codifica para el PDGFRA. En estos pacientes se viene estudiando como alternativa terapéutica⁷⁰.

Ponatinib, otro inhibidor de la tirosina quinasa, se ha demostrado para inhibir la proliferación de FIP1L1-PDGFRΑ-positivo siendo dependiente de la dosis. Ponatinib es también un potente inductor de la apoptosis de los eosinófilos neoplásicos.

Se necesitan más estudios clínicos para determinar si estos resultados se pueden traducir a la eficacia clínica en pacientes con SHE.

En resumen, mientras que otros inhibidores de la tirosina quinasa se encuentran en etapa experimental, el imatinib es actualmente la opción más efectiva³⁸.

MEPOLIZUMAB Y AGENTES INMUNOMODULADORES

Mepolizumab es un anticuerpo monoclonal que inhibe la unión entre la IL-5 y la cadena α de su receptor expresado en la superficie de los eosinófilos. Es beneficioso para los pacientes con SHE mieloproliferativo y los que presentan la mutación FIP1L1-PDGFRΑ. La dosis es de 100 mg cada cuatro semanas por vía subcutánea. Su uso está disponible *para* pacientes con enfermedad refractaria y riesgo de vida o en pacientes que no han respondido a otras terapias. Actualmente, en Europa y EE.UU., ha sido aprobado para su uso en asma refractaria siendo la dosis aprobada en esta patología significativamente menor que la dosis utilizada en los estudios de investigación publicados a la fecha sobre SHE^{62,71}.

Ha sido estudiado en el síndrome de hipereosinofilia basado en el rol de las citoquinas como una diferenciación, activación y factor de supervivencia para los eosinófilos. Estudios clínicos han ayudado a demostrar la relativa seguridad y eficacia del uso mepolizumab a largo plazo como economizador de esteroides en el tratamiento F/P-SHE negativo.

Los pacientes mostraron reducciones significativas en los recuentos de eosinófilos en sangre, así como de los niveles de neurotoxina derivada de eosinófilos implicada en el tejido y el daño vascular. La seguridad global de mepolizumab fue establecida mediante un estudio de seguimiento de 78 pacientes con la administración continua del fármaco⁶².

Mepolizumab se continuó a 750 mg con un intervalo de dosificación media de 9-12 semanas; y con una duración de 251 semanas. Cuando se ajustaron los eventos adversos para la exposición del medicamento, la tasa fue similar a la del grupo de placebo del estudio inicial. Cuatro sujetos presentaron efectos adversos graves relacionados con el tratamiento, incluyendo la expansión clonal de células T.

En general, estos estudios han ayudado a demostrar la relativa seguridad y eficacia del uso mepolizumab a largo plazo como economizador de esteroides en el tratamiento F/P-SHE negativo.

Del mismo modo, reslizumab es un anticuerpo anti-IL-5 monoclonal que se ha estudiado en otros trastornos eosinofílicos, SHE y gastroenteritis eosinofílica. Es capaz de suprimir la eosinofilia durante al menos 12 semanas en dosis de cuatro sujetos con SHE refractarios al tratamiento. Se requieren más estudios para determinar el papel potencial de reslizumab en el tratamiento de SHE ya que hay pocos datos en la actualidad.⁷¹

Alemtuzumab es un anticuerpo monoclonal contra CD52, una glicoproteína de superficie presente en las células T, células B, monocitos, macrófagos, células NK y eosinófilos. Ha sido aprobado para el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica.

Se requieren estudios adicionales para determinar si los beneficios pueden ser mayores que el riesgo de su uso. Actualmente se recomienda que el tratamiento con alemtuzumab sea reservado para los pacientes con enfermedad grave refractaria a las terapias estándar^{38,71}.

TERAPIAS CITOTÓXICAS

Varios agentes citotóxicos se han intentado utilizar como terapia de mantenimiento para HE, incluyendo ciclofosfamida, ciclosporina, metotrexato, busulfán y clorambucilo. Los informes de eficacia son limitados, y estos agentes tienen perfiles de efectos secundarios significativos. En un gran estudio multicéntrico retrospectivo, la ciclosporina fue el agente citotóxico más utilizado, pero el 82% de los pacientes tratados presentaron intolerancia a la medicación. Con vincristina se ha reportado regresión de la enfermedad particularmente en pacientes pediátricos. Estos agentes generalmente no se recomiendan como primera línea de tratamiento³⁸.

TRANSPLANTE ALOGÉNICO DE CÉLULAS MADRE

Se considera su indicación en pacientes que no fueron sensibles a los regímenes terapéuticos estándar.

El trasplante de células puede ser una opción en subgrupos particulares de pacientes como aquellos F/P-positivos, o que no responden a imatinib o pacientes con L-SHE en el progreso a linfoma. Existen altas tasas de morbilidad y mortalidad relacionadas con el tratamiento, por lo que este debe ser considerado cuando realmente el paciente pueda ser beneficiado con esta terapia³⁸.

FUTURAS Y NUEVAS TERAPIAS

Está claro que los avances en el entendimiento de la fisiopatología de la enfermedad han abierto nuevas vías para el tratamiento. Como el conocimiento sigue en desarro-

llo, otras terapias deben ser consideradas. Se encuentran en curso estudios sobre la base de algunas de estas nuevas terapias y otros componentes moleculares que pueden ser dianas terapéuticas razonables a seguir en el futuro.

BENRALIZUMAB

Es un anticuerpo monoclonal humanizado contra el componente receptor de IL-5 IL-5R α . La unión de benralizumab tiene varios efectos, incluyendo la inhibición de IL-5-mediada por la activación del receptor de IL-5, la mejora de anticuerpos mediada por eosinófilos y la inducción de una potente actividad proapoptótico eosinofílica^{38,60,71}. Esta terapia se muestra potencial en el tratamiento de SHE y los ensayos clínicos están actualmente en curso (clinicaltrials.gov, NCT02130882).

Se piensa que la orientación IL-5R α puede producir una más efectiva reducción de los eosinófilos que la terapia dirigida a IL-5 en sí, como otros factores eosinofilo-poyéticos pueden eludir el requisito para IL-5 en algunos casos³⁸.

En un ensayo de fase I en pacientes asmáticos, la eosinofilia se redujo de una manera dependiente de la dosis de benralizumab con eosinopenia que dura más de 12 semanas en los grupos de dosis más altas⁶⁰.

Hay moléculas específicas importantes para la supervivencia de eosinófilos que pueden llegar a ser posibles dianas terapéuticas.

Se ha demostrado que el anti-Siglec-8 puede inducir directamente la apoptosis de los eosinófilos humanos, haciendo de esta una posible ruta terapéutica.⁶⁴ Además, la interferencia con moléculas de señalización eosinofílica inhibidora, tales como CD172a, pueden afectar el reclutamiento de eosinófilos a los tejidos y la supervivencia. La interrupción de la migración de eosinófilos puede ser una estrategia terapéutica eficaz.

CCR3

Es una de quimioquina de eosinófilos, selectiva para el reclutamiento de eosinófilos a ciertos tejidos. Los anticuer-

pos neutralizantes a CCR3 y su ligando CCL11, están siendo investigados actualmente en sujetos humanos⁶⁸.

NATALIZUMAB

Es un anticuerpo monoclonal contra VLA-4, una integral crucial para el reclutamiento de eosinófilos al pulmón. Si bien está comercialmente disponible bajo condiciones especiales para el tratamiento de la esclerosis múltiple, no hay estudios en pacientes con SHE⁶⁸.

PROSTAGLANDINA D2 Y SU RECEPTOR CRTH2

También se han propuesto como posibles dianas terapéuticas debido a su papel en la movilización de eosinófilos, activación y quimioatracción. A medida que más información se aclare con respecto a la biología de los eosinófilos, su activación y migración, se requerirán más estudios para determinar cómo estos blancos terapéuticos pueden ser dirigidos de forma segura y efectiva⁶⁰.

CONCLUSIONES

Décadas de esclarecimiento de la fisiopatología, diagnóstico y tratamiento de SHE han revelado como premonitorias las descripciones iniciales que identifican grupos distintos de pacientes con síntomas diferentes.

El SHE representa un espectro de enfermedades donde se observa un incremento de eosinófilos periféricos y/o que infiltran diferentes órganos provocando daño tisular. Las clasificaciones fenotípicas continúan evolucionando. Los avances en la investigación y la tecnología han permitido la caracterización de algunas formas de SHE a nivel molecular y esta comprensión se ha traducido en un mejor diagnóstico y en un enfoque de tratamiento más personalizado. Como los ensayos clínicos continúan y se identifican nuevos objetivos terapéuticos, el conocimiento de SHE avanza y en última instancia es lo que resultará en una mejor atención y calidad de vida en estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gotlib J World Health Organization-defined eosinophilic disorders: 2011 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol* 2011; 86:678–688
2. Roufosse F, Weller PF Practical approach to the patient with hypereosinophilia. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126(1):39–44
3. Wagelie-Steffen A, Aceves Seema S. Eosinophilic Disorders in Children. *Current Allergy and Asthma Reports* 2006; 6: 475-482.
4. Ferrari M. Eosinofilia reaccional, leucemia eosinofílica crónica e síndrome hipereosinofílica idiopática. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2010; 32:395-401.
5. Santos A, Loureiro C, Chieira C. Síndrome hipereosinofílica idiopática: Un caso clínico. *Rev Port Imunolergologia* 2008; 16(1): 93-105.
6. Camus P Eosinophilic pneumonia (pulmonary infiltrates and eosinophilia). In: *Pneumotox Online, the drug-induced respiratory disease website*. Available at: <http://www.pneumotox.com/pattern/view/4/Lc/eosinophilic-pneumonia-pulmonary-infiltratesand-eosinophilia/?page=2> Accessed May 2012; 10, 2015.
7. Rossert J Drug-induced acute interstitial nephritis. *Kidney Int* 2001; 60:804–817.

8. Klion A. How I treat hypereosinophilic syndromes. *Blood* 2009; 114: 3736-3741.
9. Criado PR, Avancini J, Santi CG et al Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): a complex interaction of drugs, viruses, and the immune system. *Isr Med Assoc J*. 2012; 14: 577-582.
10. Gill GV, Bell DR Strongyloides stercoralis in former Far East prisoners of war. *Br Med J*. 1979; 2:572-574 *Clinic Rev Allerg Immunol* 2016; 50:240 - 251.
11. Weller PF, Bublely GJ. The idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Blood* 1994; 83(10):2759-2779.
12. Flaum MA, Schooley RT, Fauci AS et al Clinicopathologic correlation of the idiopathic hypereosinophilic syndrome. I. Hematologic manifestations. *Blood* 1981; 58:1012-1020.
13. Klion AD, Bochner BS, Gleich GJ et al Approaches to the treatment of hypereosinophilic syndromes: a workshop summary reports. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117:1292-1302.
14. Tefferi A. Blood Eosinophilia: A New Paradigm in Disease Classification, Diagnosis and Treatment. *Mayo Clin Proc* 2005; 80(1): 75-83.
15. Venkatesh C, Mahender E, Janani S, et al. Hypereosinophilic Syndrome. *Indian Journal Pediatrics* 2006; 73 (3): 237-239.
16. Keiser PB, Nutman TB Strongyloides stercoralis in the immunocompromised population. *ClinMicrobiol* 2004; Rev 17(1):208-217
17. Kaplan MH, Hall WM, Susin M et al Syndrome of severe skin disease, eosinophilia, and dermatopathic lymphadenopathy in patients with HTLV-II complicating human immunodeficiency virus infection. *Am J Med* 1991; 91:300-309.
18. Harley WB, Blaser MJ Disseminated coccidioidomycosis associated with extreme eosinophilia. *J Infect Dis* 1994; 18:627-629.
19. Angelis M, Yu M, Takamishi D et al Eosinophilia as a marker of adrenal insufficiency in the surgical intensive care unit. *J Am Coll Surg* 1996; 183(6):589-596.
20. Klion A Hypereosinophilic syndrome: current approach to diagnosis and treatment. *Annu Rev Med* 2009; 60:293-306.
21. Gleich GJ, Leiferman KM, Padanani A et al Treatment of hypereosinophilic syndrome with imatinib mesilate. *Lancet* 2002; 359(9317):1577-1578.
22. Cools J, DeAngelo DJ, Gotlib J et al A novel tyrosine kinase created by the fusion of the PDGFRA and FIP1L1 genes is a therapeutic target of imatinib in idiopathic hypereosinophilic syndrome. *N Engl J Med* 2003; 348:1201-1214
23. Chun-Chieh K, Liang-Shiou O, Shy-Jae L, mJing-Long H. Childhood Idiopathic Hypereosinophilic Syndrome: Report of a Case. *Asian Pacific Journal Of Allergy And Immunology*. 2002; 20:121-126.
24. Parasites Home, Strongyloidiasis. Resources for health professionals. Centers for Disease Control and Prevention web site. http://www.cdc.gov/parasites/strongyloides/health_professionals/index.html Page last updated January 6, 2012. Page last reviewed July 19, 2013. Accessed October 23, 2014.
25. Gleich G, Leiferman M. The hypereosinophilic syndromes: current concepts and treatments. *British Journal of Haematology*. 2009; 145: 271-285.
26. Chusid MJ, Dale CD, West BC, Wolff SM The hypereosinophilic syndrome: analysis of fourteen cases with review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1975; 54:1-27.
27. Simon H-U, Rothenburg ME, Bochner BS et al Refining the definition of hypereosinophilic syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126:45-49.
28. Srinivasan A, Lavanya R, Sankar J. Steroid-unresponsive hypereosinophilic syndrome. *Annals of Tropical Paediatrics*. 2011; 31: 273-277.
29. Katz HT, Haque SJ, Hsieh FH. Pediatric Hypereosinophilic Syndrome (HES) Differs From Adult HES. *Journal Pediatrics*. 2005; 146: 134-136.
30. Fainboim, Geffner. Introducción a la inmunología humana. 6ª edición. Buenos aires. Editorial Médica Panamericana. 2011; cap 21: 510-513.
31. Hill A, Metry D. Urticarial Lesions in a Child with Acute Lymphoblastic leukemia and eosinophilia. *Pediatric Dermatology*. 2003; 20 (6): 502-505.
32. Moayeri H, Oloomi Z. Hypereosinophilic syndrome: report of a case and review of literature. *Acta Medica Iranica*. 2006; 44(4): 285-287.
33. Ogbogu PU, Bochner BS, Butterfield JH et al Hypereosinophilic syndromes: a multicenter, retrospective analysis of clinical characteristics and response to therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124(6):1319-1325.
34. Pardanani A, Ketterling RP, Li C-Y et al FIP1L1-PDGFRα in eosinophilic disorders: prevalence in routine clinical practice, long-term experience with imatinib therapy, and a critical review of the literature. *Leuk Res* 2006; 30(8):965-970.
35. Bain BJ, Gilliland DG, Horny H-P et al Myeloid and lymphoid neoplasms with eosinophilia and abnormalities of PDGFRA, PDGFRB, or FGFR1. In: Serdlow S, Harris NL, Stein H et al (eds) World Health Organization classification of tumors. Pathology and genetics of tumors of hematopoietic and lymphoid tissues. IARC Press, Lyon, 2008; pp 68-73.
36. Tefferi A, Gotlib J, Pardanani A Hypereosinophilic syndrome and clonal eosinophilia: point-of-care diagnostic algorithm and treatment update. *Mayo Clin Proc* 2010; 85(2):158-164
37. Roufosse F, Cogan E, Goldman M Lymphocytic variant hypereosinophilic syndromes. *Immunol Allergy Clin N Am* 2007;27(3):551-560.
38. Cogan E, Roufosse F Clinical management of the hypereosinophilic syndromes. *Expert Rev Hematol* 2012; 5(3):275-290.
39. Greca A, Gallo R, Parodi R. Medicina ambulatoria. 1º edición. Rosario. Editorial Corpus. 2007; 403-409.
40. Rious JD, Stone VA, Daly MJ et al Familial eosinophilia maps to the cytokine gene cluster on human chromosomal region 5q31-q33. *Am J Hum Genet* 1998; 63:1086-1094.
41. D'Orazio J, Pulliam J. Hypereosinophilic Syndrome Presenting as Acute Myocardial Infarction in an Adolescent. *J Pediatr* 2011. 158:685.
42. Furuta GT, Forbes D, Boey C et al Eosinophilic gastrointestinal diseases (EGIDs). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; 47:234-238.
43. Gleich GJ, Schroeter AL, Marcoux JP et al Episodic angioedema associated with eosinophilia. *N Engl J Med* 1984;310(25):1621-1626.
44. Khoury P, Herold J, Alpaugh A et al Episodic angioedema with eosinophilia (Gleich's syndrome) is a multilineage cell-cycling disorder. *Haematologica* 2014; 100(3):300-307.
45. Valent PV, Klion A, Horny H-P et al Contemporary consensus proposal on criteria and classification of eosinophilic disorders and related syndromes. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130(3):607-612.
46. Leiferman KM, Gleich GJ, Peters MS Dermatologic manifestations of the hypereosinophilic syndromes. *Immunol Allergy Clin N Am* 2007; 27(3):415-441.
47. Ogbogu PU, Rosing DR, McDonald KH Cardiovascular manifestations of hypereosinophilic syndromes. *Immunol Allergy Clin N Am* 2007; 27(3):457-475.
48. Spry CJF, Davies J, Tai PC et al Clinical features of fifteen patients with the hypereosinophilic syndrome. *QJ Med* 1983; 52(1):1-22.
49. Moore PM, Harley JB, Fauci AS Neurologic dysfunction in the idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Ann Intern Med* 1985; 102(1):109-114.
50. Wechsler ME Pulmonary eosinophilic syndromes. *Immunol Allergy Clin N Am* 2007; 27(3):477-492.
51. Khoury P, Grayson PC, Klion AD Eosinophils in vasculitis: characteristics and roles in pathogenesis. *Nat Rev Rheumatol* 2014; 10: 474-483.
52. Zuo L, Rothenberg ME Gastrointestinal eosinophilia. *Immunol Allergy Clin N Am* 2007; 27(3):443-455.
53. Parrillo JE, Fauci AS, Wolff SM The hypereosinophilic syndrome: dramatic response to therapeutic intervention. *Trans Assoc Am Phys* 1977; 90:135-144.
54. Bush RK, Geller M, Busse WW et al Response to corticosteroids in the hypereosinophilic syndrome. Associated with increased serum IgE levels. *Arch Intern Med* 1978; 138:1244-1246.
55. de Lavareille A, Roufosse F, Schmid-Grendelmeier P et al High serum thymus and activation-regulated chemokine levels in the lymphocytic variant of the hypereosinophilic syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110:476-479.

56. Dahabreh JJ, Giannouli S, Zoi C et al Management of hypereosinophilic syndrome: a prospective study in the era of molecular genetics. *Medicine (Baltimore)* 2007; 86(6):344–354.
57. Zielinski RM, Lawrence WD Interferon-alpha for the hypereosinophilic syndrome. *Ann Intern Med* 1990; 113(9):716–718.
58. Roufosse F Hypereosinophilic syndrome variants: diagnostic and therapeutic considerations. *Haematologica* 2009; 94(9):1188–1193.
59. Sadovnik I, Lierman E, Peter B et al Identification of ponatinib as a potent inhibitor of growth, migration, and activation of neoplastic eosinophils carrying FIP1L1-PDGFR α . *Exp Hematol* 2014; 42:282–293.
60. Wechsler ME, Fulkerson PC, Bochner BS et al Novel targeted therapies for eosinophilic disorders. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130:563–571.
61. Rothenberg ME, Klion AD, Roufosse FE et al Treatment of patients with the hypereosinophilic syndrome with mepolizumab. *N Engl J Med* 2008; 358(12):1215–1228.
62. Roufosse F, Kahn J-E, Gleich GJ et al Long-term safety of mepolizumab for the treatment of hypereosinophilic syndromes. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131:461–467.
63. GlaxoSmithKline. Compassionate use of mepolizumab in subjects with hypereosinophilic syndrome. In: *ClinicalTrials.gov* [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000- [4/2014]. Available from: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00244686>; NCT00244686
64. Kiwamoto T, Kawasaki N, Paulson JC et al Siglec-8 as a drug able target to treat eosinophil and mast cell-associated conditions. *Pharmacology Therapy* 2012; 135:327–336.
65. Domínguez P, Fariña MF. Síndrome De Hipereosinofilia Idiopático. Revisión bibliográfica, XIX Jornadas Multidisciplinarias de Pediatría del Hospital General de Niños Dr Pedro De Elizalde. 2011. Disponible online sitio web del Hospital De Niños Dr. Pedro De Elizalde.
66. Butterfield J.H., Weiler C.R. Treatment of Hypereosinophilic Syndromes- The First 100 Years. *Seminars in Hematology*. 2012; 49(2): 182-191.
67. Dahabreh JJ, Giannouli S, Zoi C et al Management of hypereosinophilic syndrome: a prospective study in the era of molecular genetics. *Medicine (Baltimore)* 2007; 86(6):344–354.
68. *Clinic Rev Allerg Immunol* 2016; 50:240–251.
69. Saad Romina, Morales Rosana, Trinidad Mariel, Müller Cristian, Franco Pablo, Rodríguez Tacacuwa Juan, Gaitán Cristina. Síndrome Hipereosinofílico con Angioedema Recurrente: reporte de un caso clínico. *Rev – Am med- resp Vol 16 N° 4 Diciembre 2016*
70. Ikezoe T, Togitani K, Tasaka T, Nishioka C, Yokoyama A. Successful treatment of imatinib-resistant hypereosinophilic syndrome with nilotinib. *Leuk Res* 2010; 34 (8): e200-1.
71. BJH-Guideline for the investigation and management of eosinophilia – 2017. John Wiley & Sons Ltd, *British Journal of Haematology*.

HIPERSENSIBILIDAD AL NÍQUEL EN PACIENTES SOMETIDOS A CIRUGÍA CON TÉCNICA DE NUSS POR PECTUS EXCAVATUM

Hypersensitivity to nickel in patients undergoing surgery with Nuss technique for pectus excavatum

Paola Marchetti Schinder¹, Laura Oviedo¹.

ARCHIVOS DE ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA 2018;49(1):43-56

ÍNDICE

Introducción	3
¿Qué es el níquel?.....	3
Objetivos.....	5
Dermatitis de contacto por níquel	5
Historia de la dermatitis de contacto por níquel.....	5
Fisiopatología.....	6
Factores de riesgo	19
Cuadro clínico	21
Diagnóstico	22
Pronóstico.....	25
Tratamiento y rehabilitación de la dermatitis por contacto	26
<i>Pectus excavatum</i>	28
Historia del <i>pectus excavatum</i>	29
Tratamiento.....	30
Evaluación prequirúrgica.....	31
Indicaciones quirúrgicas	32
Técnica quirúrgica.....	32
Complicaciones posquirúrgicas.....	33
Relación entre <i>pectus excavatum</i> e hipersensibilidad al níquel. ³⁴	
Conclusión	35
Bibliografía.....	37

INTRODUCCIÓN

La dermatitis de contacto producida por metal es un problema de salud común en el mundo, que afecta en gran medida a la población tanto en su calidad de vida como en su actividad laboral. Se estima que un 15 a 20% de la población occidental presenta hipersensibilidad a algún tipo de metal¹.

¿QUÉ ES EL NÍQUEL?

El níquel es un elemento químico de número atómico 28 y símbolo Ni, situado en el grupo 10 de la tabla periódica de los elementos².

Características principales

Es un metal de transición, color blanco plateado, conductor de la electricidad y del calor, es dúctil y maleable, por lo que se puede laminar, pulir y forjar fácilmente, y presenta cierto ferromagnetismo. Se encuentra en distintos minerales, en meteoritos (aleado con hierro), incluso hay níquel en el interior de la tierra². Es resistente a la corrosión y se suele utilizar como recubrimiento, mediante electrodeposición².

Su estado de oxidación más frecuente es +2, aunque puede presentar otros; se han observado estados de oxidación 0, +1 y +3 en complejos, pero son muy poco característicos².

Aplicaciones

Aproximadamente el 65% del níquel consumido se emplea en la fabricación de acero inoxidable austenítico (principal grupo de aceros inoxidables compuestos por 18% de cromo y 8% de níquel) y otro 12% en superaleaciones de níquel. El restante 23% se reparte entre otras aleaciones, baterías recargables, catálisis, acuñación de moneda, recubrimientos metálicos y fundición².

Historia del níquel

El uso del níquel se remonta al siglo IV aC aproximada-

1. Curso Superior de Especialistas en Alergia e Inmunología. Asociación Argentina de Alergia e Inmunología Clínica

Correspondencia: secretaria@aaaic.org.ar

Los autores declaran no poseer conflictos de intereses.

mente, generalmente junto con el cobre. Se encontró en bronceos originarios de la actual Siria, en monedas del antiguo imperio persa y en algunos manuscritos chinos².

En el siglo XVII, los mineros alemanes de la Baja Sajonia encontraron un mineral de color rojizo similar al cobre, pero a pesar de todos los procedimientos empleados para extraerlo no pudieron lograrlo, por lo cual comenzaron a llamarlo “cobre del viejo *nik*” o el “diabólico cobre” o *kupfernickel* (nombre que perdura hasta la actualidad en alemán), debido a que, en esa época, para calificar algo de diabólico o asqueroso se le llamaba *nikker*².

Con el paso de los años, el níquel fue objeto de numerosas discusiones científicas, hasta que, en el año 1751, el químico sueco Alex Frederic Cronstedt determinó que se trataba de un nuevo metal². Lo que hizo fue calentar un mineral verde, llamado *kupfernickel*, junto con carbón vegetal y obtuvo un metal que era atraído por un imán al igual que el hierro y el cobalto, pero este producía compuestos verdes, a diferencia del hierro que producía compuestos pardos o el cobalto que producía azules. A este compuesto se lo llamó “*nickel* de Cronstedt”². Los químicos franceses Sage, en *Elementos de mineralogía* de 1772, y Monnet, en el *Tratado de la disolución de metales* de 1775, manifestaron que el cobalto y el níquel eran el mismo elemento. Recién a comienzos del siglo XIX lo confirmaron como un nuevo metal².

El símbolo actual del níquel, Ni, deriva de su nombre actual, no así el primitivo formado por dos círculos de diferente tamaño unidos por un segmento vertical, que correspondería al metal saliendo del cobre².

OBJETIVOS

- Describir el cuadro de hipersensibilidad producido por níquel, en el marco de una patología frecuente como el *pectus excavatum*, cuyo tratamiento es, en la mayoría de los casos, la resolución quirúrgica utilizando barras de acero inoxidable llamadas barras de Nuss, las cuales contienen un 14% de níquel.
- Evaluar y actualizar la información acerca de la utilidad de los test diagnósticos epicutáneos para dermatitis de contacto en pacientes sometidos a cirugía con técnica de Nuss por *pectus excavatum* para prevenir posteriores rechazos.

DERMATITIS DE CONTACTO POR NÍQUEL

HISTORIA DE LA DERMATITIS DE CONTACTO POR NÍQUEL

El primer informe de dermatitis de contacto causada por exposición al níquel fue realizado a fines 1880 por Blaschko, quien la describe como “eccema por galvanización” en trabajadores metalúrgicos^{3,4}. Al tiempo, se observó dermatitis por níquel en las manos y antebrazos de los

mineros y trabajadores de la industria de la galvanoplastia. En 1925, en Kiel, mediante pruebas de parche, se demostró que el níquel es el principal factor etiológico para el desarrollo de la dermatitis de contacto en la industria de la galvanoplastia. Más informes sobre dermatitis por níquel fueron realizados entre 1920 y 1930^{3,5}.

En 1931, fue descrito el primer caso de dermatitis de contacto por objetos niquelados^{3,6}. En la década del '70, la dermatitis de contacto por níquel fue causada con mayor frecuencia por los botones y cremalleras de los pantalones^{3,7}, y en la década del '80, por joyas^{3,8}.

La prueba de parche positiva al níquel aumentó en la mayoría de los países, sobre todo en la población femenina; se observó un aumento del 7 al 29% en el período 1962-1997⁹.

En 1990, se aprobó una legislación en Dinamarca para disminuir el contenido de níquel en productos de consumo. En 1994, una legislación similar fue aprobada en la Unión Europea (UE) que prohíbe el comercio con productos que liberan más de 0,5 mg/cm² por semana de níquel⁹.

A pesar de estas regulaciones, el níquel sigue siendo el alérgeno positivo más frecuente en las pruebas de parche en toda Europa. En EE.UU., donde aún no hay regulaciones, el níquel continúa siendo la causa más frecuente de dermatitis de contacto en la población joven. En la literatura internacional se refiere que afecta a un 10% de las mujeres y a un 1% de los hombres. Es el alérgeno más frecuente en mujeres y el octavo más prevalente en hombres⁹.

FISIOPATOLOGÍA

La hipersensibilidad puede definirse como una condición adquirida de reaccionar inmunológicamente a una sustancia antigénica, de manera tal que esta respuesta inmune causa una alteración patológica o expresión clínica de daño tisular en el huésped. Aunque existen ciertas discrepancias, la clasificación actualmente más aceptada de las reacciones de hipersensibilidad corresponde a Gell y Coombs, quienes describieron 4 tipos de respuesta de daño inmunológico. Se señalan las principales características que tipifican a las reacciones mediadas por IgE (tipo I), reacciones citotóxicas (tipo II), reacciones mediadas por complejos inmunes (tipo III) y reacciones de hipersensibilidad mediadas por células (tipo IV)¹⁰. Cabe aclarar que dentro de la hipersensibilidad tipo IV existen 4 subtipos (a, b, c, d). En el cuadro siguiente solo se describen los subtipos relacionados con la hipersensibilidad de contacto.

La hipersensibilidad al níquel se manifiesta como un eccema de contacto alérgico o dermatitis que se produce ante el contacto directo entre la piel y el alérgeno, provocando una reacción inflamatoria limitada a la zona expuesta¹¹. A diferencia de las reacciones de hipersensibilidad de tipo I, II y III, que son mediadas por los anticuerpos, las reacciones de hipersensibilidad de tipo IV son mediadas por

TABLA I. Reacciones de hipersensibilidad de acuerdo con la clasificación de Gell y Coombs (Fainboim L, Geffner J. Introducción a la Inmunología Humana. 6ª ed. Buenos Aires: Panamericana; 2011. p. 504)¹⁰.

	Tipo I	Tipo II	Tipo III	Tipo IV	
Mediador	IgE Mastocitos Eosinófilos Th2	IgG/IgM Complemento Neutrófilos Macrófagos	IgG/IgM Complemento Neutrófilos Macrófagos	Th1 Macrófagos	TCD8+
Mecanismo efector	Activación del mastocito	Fagocitosis Activación de neutrófilos y macrófagos por complejos inmunes	Activación de neutrófilos y macrófagos por complejos inmunes	Activación de macrófagos por IFN- γ	Activación de células TCD8+
Patología	Asma alérgica Rinitis alérgica Alergias alimentarias Anafilaxia	Citopenias Nefritis Vasculitis Sinovitis	Enfermedad del suero Nefritis Vasculitis Sinovitis	TBC: lesión granulomatosa Lesiones asociadas a enfermedades infecciosas y autoinmunes	Dermatitis de contacto

los linfocitos T. Estas reacciones pueden clasificarse en 2 grupos, según el mecanismo involucrado:

- Daño tisular producido por una respuesta inflamatoria mediada por linfocitos T helper 1 (Th1) y macrófagos activados.
- Daño tisular producido por una respuesta inflamatoria mediada por acción de los linfocitos T citotóxicos (CD8+); dentro de este grupo se encuentra la hipersensibilidad al níquel¹¹.

La dermatitis de contacto alérgica es una reacción inflamatoria de la piel mediada por linfocitos T que se desarrolla en sujetos previamente sensibilizados tras el contacto epicutáneo con diversas sustancias.

En el desarrollo de una dermatitis de contacto alérgica, se distinguen 2 fases:

- Fase de sensibilización asintomática o aferente, caracterizada por la activación de la inmunidad innata. Esta fase abarca desde el primer contacto con el alérgeno hasta el desarrollo de la sensibilización^{1,12}.
- Fase sintomática o eferente, caracterizada por la activación de la inmunidad adaptativa. Esta fase comienza luego del contacto con el hapteno en un individuo previamente sensibilizado^{1,12}.

Fase de sensibilización asintomática o aferente

Esta fase se desarrolla con el tiempo como resultado de la exposición repetida a agentes ambientales¹². La mayoría de los alérgenos que penetran en la piel son de bajo peso molecular (500-1000 dalton), comportándose como haptenos, es decir, uniéndose a proteínas cutáneas para formar un antígeno¹. La reactividad inherente de los haptenos es debido al no apareamiento de los electrones en la última capa de estas moléculas. Por lo general, se unen a través de enlaces covalentes a los aminoácidos de las proteínas del tejido para estabilizarlas. Varios aminoácidos nucleófilos (ricos en electrones) reaccionan con electrófilos (haptenos de electrones pobres), donando electrones a estas moléculas. Entre estos, algunos aminoácidos nota-

bles son la lisina y la cisteína, pero otros, tales como histidina, metionina y tirosina, también pueden realizar esta acción. Las proteínas, a las cuales los haptenos se unen, pueden derivar de los queratinocitos, componentes de las células de Langerhans o de péptidos previamente procesados y unidos al complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) clase I o II. La naturaleza del hapteno, el tipo de unión del hapteno a su *carrier* y la configuración tridimensional final del complejo formado influye en la inmunogenicidad del complejo hapteno-proteína. Los haptenos lipofílicos pueden penetrar las células de Langerhans y unirse a los componentes citoplasmáticos de estas células, que son procesados por los proteosomas y se unen al CMH clase I para ser presentados a los linfocitos T CD8. Por el contrario, los haptenos hidrófilos tienden a unirse con las proteínas del tejido extracelular, son capturados por las células de Langerhans y procesándose y uniéndose a las CMH tipo II para luego ser presentados a linfocitos T CD4. El complejo péptido-CMH se expresa en la superficie de la célula dendrítica, permitiendo la presentación del antígeno al linfocito T hapteno-específico en el ganglio linfático regional¹².

Las células de Langerhans se originan a partir de células CD34+ derivadas de la médula ósea y llegan a la piel a través del torrente sanguíneo. Estas células se mantienen en la epidermis en estado inmaduro, siendo capaces de capturar y procesar antígenos, pero incapaces de presentarlos y formar las células efectoras. La captura de antígenos promueve una serie de cambios morfológicos y funcionales en la célula dendrítica. Estas se tornan más dendríticas, aumentan el número de gránulos de Birbeck y moléculas coestimuladoras, producen mayores cantidades de citoquinas y cambian el perfil de los receptores de quimioquinas en sus membranas. Entre las citoquinas se destacan las citoquinas proinflamatorias IL-1 β y TNF- α . La IL-1 β liberada por las células de Langerhans estimula en los queratinocitos la producción de TNF- α y GM-CSF, estos junto a la IL-1 β , determinan la maduración y migración de las células dendríticas hacia los ganglios linfáticos¹².

La IL-1 β y el TNF- α transforman las células dendríticas, que de ser células preparadas para la captación y procesamiento de antígenos se convierten en células especializadas en presentación antigénica. La IL-1 β aumenta la expresión de moléculas coestimuladoras, tales como, la ICAM-1 y el CD86 en las células dendríticas, necesarias para la activación de los linfocitos T efectores hapteno-específicos. El TNF- α actúa en diversos puntos de la migración de las células dendríticas:

- Disminuye la expresión de las E-caderinas en las células de Langerhans, molécula que promueve la adhesión de estas células a los queratinocitos.
- Induce la liberación de metaloproteinasas que degradan la membrana basal.
- Promueve la interacción de moléculas de adhesión, tales como LFA-1, ICAM-1 y VLA-6 de la célula dendrítica, con la matriz dérmica.
- Aumenta la expresión de CCR7, receptor que responde a las quimioquinas del tejido linfóide secundario¹².

Estos cambios conducen a la migración de células dendríticas hacia el endotelio de los vasos linfáticos aferentes en respuesta al gradiente de quimioquinas producidas por estas células. Las citoquinas proinflamatorias, IL-1 y TNF- α , aumentan la expresión de E-selectina y VCAM-1 en las células endoteliales. La interacción entre sialyl-Lewis X, una L-selectina cuya expresión está aumentada en las células dendríticas durante los procesos alérgicos, y su ligando, E-selectina, de las células endoteliales, promueve el pasaje de las células dendríticas hacia los ganglios linfáticos. Dentro de las 24 hs luego del contacto con el antígeno, las células dendríticas migran a los ganglios linfáticos regionales para la presentación de antígenos. En el área paracortical de los ganglios linfáticos regionales, las células dendríticas estimulan diversos linfocitos T vírgenes que se encuentran en proceso de recirculación. La naturaleza de estas células dendríticas, permiten múltiples contactos celulares que favorecen la activación celular, los linfocitos vírgenes también expresan CCR7 que los dirige al mismo lugar. Las células dendríticas permanecen en la zona paracortical con la ayuda de quimioquinas EB1-ligando, producidas por células dendríticas maduras y también se unen a CCR7. Para activar las células T vírgenes, las células dendríticas deben pasar 2 señales. Si el linfocito tiene el receptor complementario al complejo péptido-CMH, éste va a recibir la primera señal. La primera señal determina cambios conformacionales en las moléculas co-estimuladoras de LT vírgenes, tornándose más ávidas por sus ligandos que están presentes en las células dendríticas. Además, la primera señal conduce a la transcripción de RNAm de IL-2, sin embargo, el RNAm formado es inestable. La segunda señal se da por la conexión entre las moléculas co-estimuladoras de las células dendríticas, ICAM-1, CD80 y CD86 y sus respec-

tivos ligandos, LFA-1 y CD28 (que se une tanto a CD80 como a CD86 en linfocitos T). El CD86 unido a CD28, estabiliza el ARNm de la IL-2, induciendo a los linfocitos T a producir grandes cantidades de esta citoquina. Los linfocitos activados comienzan a expresar el receptor completo de IL-2, convirtiéndose así, susceptibles a esta citoquina, que por la acción autocrina conduce a la proliferación celular, proceso conocido como expansión clonal. La expansión clonal forma un gran número de células T hapteno-específicas que responderán a un contacto futuro con el alérgeno. En la activación de las células T, además de la primer y segunda señal, las citoquinas producidas por las células dendríticas, las citoquinas producidas por las células dendríticas y presentes en el microambiente donde se produce la presentación antigénica también cumplen un papel fundamental. Las citoquinas determinan el tipo de respuesta al antígeno presentado, la IL-12 conduce a la formación de las células efectoras, mientras que IL-10 determina la aparición de células reguladoras, células que suprimen el proceso. Luego de la expansión clonal en los ganglios linfáticos regionales, el linfocito T se dirige al conducto torácico, entrando en el torrente sanguíneo. Estas células T hapteno-específicas, expresan el antígeno linfocítico cutáneo (CLA), que dirige preferiblemente estos linfocitos a procesos inflamatorios cutáneos¹².

Fase sintomática o eferente

Completada la fase de inducción, las células T efectoras, o de memoria, circulan por todo el organismo. La reexposición al antígeno en la piel induce la migración de las células de Langerhans de la epidermis a la dermis donde presentan el antígeno a las células T de memoria, y esto da lugar a la acumulación focal de células T sensibilizadas¹.

Para encontrar el alérgeno, las células T deben pasar a través de la microvasculatura dérmica, la dermis y llegar a los queratinocitos modificados por el antígeno donde actuarán. Todo este proceso está regulado por quimioquinas y moléculas de adhesión expresadas en los tejidos y reconocidas por los linfocitos T¹².

El linfocito T activado presenta el antígeno de *homing* (CLA), el VLA-4 y receptores para quimioquinas. El CLA se une a la E-selectina y se expresa en las células endoteliales estimuladas por la presencia de antígeno en la piel suprayacente, comenzando así el proceso de desplazamiento. Sin embargo, solo cuando la VLA-4 o LFA-1 de los leucocitos se unen respectivamente a las integritas endoteliales, se forma una conexión firme VCAM-1 e ICAM-1, que, combinados con la estimulación de las quimioquinas, permite diapédesis. Como la expresión de ICAM-1 en el endotelio solo aumenta 16 horas luego del contacto con el antígeno, período durante el cual ya ha ocurrido gran parte de la afluencia de linfocitos, la

E-selectina y la VCAM-1 parecen ser particularmente importantes al principio del proceso, y la ICAM-1, en su amplificación¹².

Una vez en la dermis, la VLA-4 y VLA-5 de los linfocitos T, se unen a la fibronectina, proteína extracelular de la matriz dérmica, lo que facilita el tránsito de estas células en este medio. Las quimioquinas direccionan los linfocitos hacia el epitelio, la unión entre ICAM-1, expresada en los queratinocitos, con LFA-1, de los leucocitos, promueve la interacción entre estas células. Los linfocitos producen una respuesta inflamatoria vigorosa para eliminar los queratinocitos modificados por el antígeno. Solo una pequeña fracción de linfocitos T encontrados en la DCA son hapteno-específicos. Estas células liberan grandes cantidades de IFN- γ que estimulan otras células T, células NK y macrófagos a migrar y ampliar el proceso inflamatorio, y aumentan la expresión de FAS de los queratinocitos, haciéndolos más susceptibles a la toxicidad FAS ligando mediada. Además de la vía FAS-FASL, se ha demostrado que perforinas también participan en la destrucción de células en la dermatitis de contacto. Los queratinocitos sufren apoptosis, se produce el clivaje de E-caderina, que da como resultado la pérdida de la cohesión celular demostrada por espongiosis y vesículas. La destrucción y descamación del tejido elimina el antígeno del mismo disminuyendo el proceso inflamatorio¹².

Células involucradas

Células dendríticas. La aplicación de haptenos a la piel induce extensión sucesiva y retracción de las dendritas de las células de Langerhans, así como induce la migración de estas células a los ganglios linfáticos regionales. Estos movimientos son estimulados por IL-1 y TNF α , citoquinas producidas por los queratinocitos y por las mismas células de Langerhans tras el contacto con el antígeno. Estas citoquinas también inducen la maduración y migración de las DC. Durante el proceso de maduración, las células dendríticas aumentan la expresión de moléculas co-estimuladoras tales como, CD40, CD80 y CD86, moléculas de adhesión tales como, ICAM-1 y citoquinas tales como, IL-12. Es el proceso de maduración necesario para la activación de las células T-hapteno específicas vírgenes en los ganglios linfáticos regionales para linfocitos T efectoras y de memoria. La maduración descrita ocurre con la exposición a los haptenos, mientras que, al contactar la piel con los irritantes se induce la migración de las CL pero no la maduración, impidiendo la formación de una respuesta efectora específica. Las CD estimuladas son atraídas por los vasos linfáticos aferentes puesto que comienzan a expresar CCR7 que responden a quimioquinas del tejido linfoide, CCL 19 y CCL 21. Los linfáticos aferentes expresan CCL21 y la zona paracortical de los ganglios linfáticos expresan tanto CCL21

como CCL19, atrayendo las CD a esta región de los ganglios linfáticos por el gradiente de citoquinas. El papel de las CD en la dermatitis de contacto alérgica ha sido recientemente revisado como veremos a continuación¹².

Linfocitos efectoras. La DCA fue considerada como el prototipo de hipersensibilidad de tipo retardada (DTH) durante mucho tiempo; sin embargo, las subpoblaciones de linfocitos y los antígenos involucrados en la DCA presentan particularidades que individualizan esta reacción. En la DTH los antígenos son proteínas relativamente grandes y solubles, mientras que en la hipersensibilidad por contacto son compuestos pequeños, reactivos y lipofílicos. La principal célula efectora primaria en DTH es linfocito TCD4, mientras que la principal célula efectora en DCA es linfocito TCD8, que tiene su acción confirmada por los linfocitos T auxiliares tipo 1 y suprimida por otros linfocitos TCD4¹².

En 1998, Cavani et al, demostró que solo las personas que son alérgicas al níquel presentan LT CD8 (TC1) antígeno-específico¹².

A pesar de que la creciente evidencia que la principal célula efectora del DCA es el linfocito TCD8, es posible que la naturaleza del antígeno y/o su vía de acceso pueda contribuir a determinar el tipo de células que participan en la respuesta que se producirá¹².

Además de los linfocitos TCD8 y los CD4 productores de IFN- γ , los linfocitos Th17 también ejercen un papel efector importante en la dermatitis de contacto alérgica. Las células Th17 son linfocitos T efectoras que expresan un factor ROR-C en humanos (una variante de receptor huérfano relacionado al ácido retinoico). Estas células producen citoquinas pro inflamatorias tales como, IL-17, IL-21 e IL-22 y el receptor de quimioquinas CCR6, que dirige estas células hacia el epitelio generando defensas contra infecciones bacterianas y fúngicas. Al ser estimulados por el contacto con los haptenos, los queratinocitos producen IL-23, que junto con IL-1 β , conduce al desarrollo de los linfocitos Th17. Los individuos con sensibilidad de contacto presentan linfocitos Th17 en sangre periférica que responden a las células presentadoras de antígenos que llevan el alérgeno. Además de los linfocitos Th17, linfocitos TC17 también fueron encontrados en el infiltrado celular de los tejidos. Las principales acciones de la IL-17 producida por estas células son la inducción de citoquinas proinflamatorias (IL-1, IL-6 y TNF- α), quimioquinas (CXCL1, CXCL2, CXCL5 y CXCL8) y moléculas de adhesión (ICAM-1 y VCAM-1) por las células epiteliales y endoteliales lo que conduce al reclutamiento de células inflamatorias y la interacción de estas células con el epitelio¹².

Linfocitos T reguladores. Aunque DCA es una condición común, su presencia no es la respuesta habitual resultante de la interacción del sistema inmune cutáneo

con productos químicos ambientales. Con la misma exposición diaria a diversas sustancias químicas, la mayoría no desarrollan alergia de contacto. La reacción es, en realidad, una respuesta no controlada del sistema inmune a los haptenos. El control de la respuesta inmune a los químicos ambientales es una tarea prioritaria del sistema inmune asociada a una serie de mecanismos que garantizan la homeostasis. La interacción entre la CD unida con el hapteno y el linfocito T antígeno específico produce apoptosis, anergia o inducción de células T con actividad reguladora. La pérdida de estos mecanismos de tolerancia produce DCA¹².

El conocimiento de las células T reguladoras se ha revisado en los últimos años, estas células componen una subfamilia heterogénea de linfocitos T que suprime la respuesta inmune mediante la liberación de citoquinas inflamatorias, especialmente IL-10 o mediante la inactivación de las células T efectoras a través del contacto célula célula vía CTLA 4 (antígeno 4 de linfocito T citotóxico). Hay 3 tipos de células reguladoras bien estudiadas en la sensibilidad de contacto, las células Treg CD4 CD25, las células Treg 1 y los LTh3. Las células Treg 1 producen gran cantidad de IL-10, moderada cantidad de IL-5 y TGF- β y no producen IL-4 y IFN- γ ¹².

Cavani et al demostraron que los LT CD4 periféricos en individuos no alérgicos al níquel presentan mayor cantidad de IL-10 y menor de IFN- γ en comparación a los pacientes alérgicos, o sea que, individuos no alérgicos presentan mayor cantidad de células Treg1 hapteno específicas en sangre¹².

Es posible que las células Treg funcionan en un sistema cooperativo, puesto que se ha demostrado que las células Treg inducen la producción de IL-10 en las células Treg1, estos 2 tipos de células reguladoras presentan una amplia gama de receptores de quimioquinas, tales como CCR4 y CCR8, y son atraídos por quimioquinas producidas en la fase tardía de DCA, como CCL1, por lo tanto actúan tanto en la fase aferente y eferente, la prevención de la aparición de la alergia y la minimización de la intensidad y la duración del proceso cuando ya ha sido desarrollado¹².

Queratinocitos. Son células críticas en la respuesta inmune de la piel debido a su dominio numérico. Son importantes tanto en la inducción como en la respuesta a haptenos. Los receptores para IL-1 de los queratinocitos responden a IL-1 β liberada por las CL expuestas al antígeno, produciendo TNF α , que resulta en la maduración y migración de las CL. El IFN- γ producido por los linfocitos T aumenta la expresión de ICAM-1 en los queratinocitos, que se unen al LFA1 de los linfocitos, facilitando la infiltración de estas células en la epidermis y en el proceso de presentación antigénica. Por otra parte, el IFN- γ aumenta la expresión del CMH2

en los queratinocitos. De esta manera, los queratinocitos pueden presentar el antígeno a las células T CD8, ya que constitucionalmente expresa CMH1, y para linfocitos TCD4 son inducidos a expresar el CMH2 por el IFN- γ . En condiciones normales los queratinocitos expresan bajos niveles de CD80 y CD86. Estas moléculas se unen a sus receptores y son necesarias para generar una segunda señal efectiva. En ausencia de una segunda señal efectiva, los linfocitos T se convierten en anérgicos. Esos linfocitos T anérgicos expresan gran cantidad de receptores para IL-2 y por lo tanto compiten con las células T efectoras y de memoria por este factor de crecimiento. El contacto de los queratinocitos con alérgenos e irritantes hace que los queratinocitos aumenten la expresión de CD80, favoreciendo el desarrollo de la respuesta alérgica de contacto. Además, los queratinocitos promueven la generación de linfocitos Th17 mediante la producción de IL-1b e IL-23 para aumentar el proceso inflamatorio. Por otro lado, los queratinocitos suprimen a las células dendríticas mediante la producción de IL-10 en respuesta a la exposición a haptenos. La exposición a los alérgenos también induce la producción de IL-16 que está implicada en la quimiotaxis de las células LT CD4, que suprimen la respuesta inflamatoria. También producen PgE2 y TGF- β . La PgE2 inhibe la producción de citoquinas proinflamatorias. El TGF- β , a su vez, bloquea la acción de las células T activadas y evita la infiltración adicional de leucocitos, ya que reduce las moléculas de adhesión endoteliales¹².

Mastocitos. Junto con los queratinocitos y las células endoteliales los mastocitos son una fuente importante de TNF α y actúan tanto en la fase aferente como en la eferente de hipersensibilidad de contacto. TNF α es importante para la maduración de CD y el paso de estas células a través del endotelio. También promueve la infiltración de células T, el aumento de la reacción inflamatoria. Los mastocitos, al igual que los queratinocitos, tienen una función dual para suprimir la dermatitis de contacto alérgica mediante la IL-10¹².

Linfocitos B y células NK. Los linfocitos B asociados con DCA son el tipo 1, son células B independientes de células T, no se forman en centros germinales, por lo general no se someten a la reordenación del ADN y son una fuente de IgM específica para el antígeno. Esta IgM se produce durante la fase aferente de la DCA, cuando el linfocito B1 prolifera rápidamente¹².

A su vez, el linfocito B1 se activa por las células NK, un subtipo de linfocitos que es parte del sistema inmune innato. A pesar de la presentación al receptor de linfocitos T, estas células no se someten a reordenación génica y son capaces de conectarse, a través de este TCR, a glicolípidos unidos a moléculas CD1d, una molécula similar a CMH clase 1, que se encuentra en las célu-

las presentadoras de antígeno. Se desconoce la naturaleza de este glicolípido. Después del contacto con dicho glicolípido, la célula NK prolifera en hígado y libera citoquinas como IL-4, que es responsable de la activación del linfocito B1 en presencia del antígeno¹².

FACTORES DE RIESGO

En el sexo femenino las cifras de sensibilización al níquel son elevadas oscilando entre 16 al 60% por el uso de bijouterie, adornos, botones y cierres de ropa, productos de limpieza, cocina, peluquería y secundariamente por exposición laboral¹³.

Uter y colaboradores realizaron un estudio multicéntrico en Alemania y Austria abarcando 33 centros de salud, donde se testificaron 76.207 pacientes. Se observó que 11.615 (15,5 %) fueron positivos al níquel con reacciones leves a intensas (+ a +++), el sexo femenino cuadruplicó el riesgo de sensibilización al níquel respecto del sexo masculino y esta tendencia se acentuaba a medida que disminuía la edad de los pacientes. La dermatitis atópica no resultó ser un factor de riesgo significativo en este estudio¹⁴.

El porcentaje en hombres va en aumento en los últimos años y se debe al origen laboral y al uso de *piercings*.

Otro de los factores de riesgo es el constante contacto con el agua y las herramientas de trabajo, que favorecen la penetración de los alérgenos. Este efecto se constata en peluqueros por el uso de tijeras y manos mojadas, como también en cocineras, personal de limpieza, hotelería, mecánicos, etc.¹⁵.

El níquel sensibiliza a los pacientes pediátricos, siendo, en general, el alérgeno más frecuente y afectando alrededor del 8,6% de los niños con eccema, con predominio del sexo femenino¹⁶.

En los niños con dermatitis atópica se comprobó un aumento de la sensibilización (19,5%), aunque no relacionado con la severidad y el tiempo de evolución de dicha afección. Sería aconsejable tomar medidas preventivas para evitar la posibilidad citada¹⁶.

Como medidas preventivas se recomienda:

- Minimizar el contacto de la piel con el níquel, utilizar objetos con metales alternativos más seguros como aluminio, acero inoxidable, plata, oro y platino.
- Utilizar ropa provista de broches y botones no metálicos o forrarlos con tela.
- Evitarse los alimentos ricos en níquel como maíz, cebolla, espinaca, tomate, maní, judías, conservas en lata y todos los alimentos cocinados en recipientes con baño de níquel.
- Algunos objetos son difíciles de evitar, como las llaves o manijas de las puertas; en estos casos pueden cubrirse con varias capas de laca de poliuretano (esmalte de uñas) o con acero inoxidable¹⁷.

Se considera que tal vez haya una predisposición genética al desarrollo de la sensibilidad al níquel, ya que existe una concordancia mayor para los monocigóticos en comparación con los dicigóticos, tanto para la dermatitis por joyería como para las pruebas de parche positivas al níquel, en ausencia de sintomatología. El riesgo para el desarrollo de dermatitis por níquel, en un pariente de primer grado, de un individuo con dermatitis alérgica por contacto al níquel, es de 2,83%^{18,19}.

Los factores ambientales también juegan un papel muy importante, para la expresión de esta dermatosis, ya que la obesidad, la sudoración y la fricción favorecen un aumento en la frecuencia de presentación del problema^{18,19}.

CUADRO CLÍNICO

La dermatitis alérgica de contacto se caracteriza por eccema que aparece aproximadamente 72 hs después del contacto con la sustancia desencadenante; aunque puede alcanzar los 10 días¹⁹.

El cuadro clínico es variable y puede manifestarse en forma local, con lesiones agudas o crónicas localizadas en el sitio de apoyo del objeto metálico, o bien, el alérgeno ser arrastrado por las manos a la piel de los párpados o el cuello, generando una dermatitis por contacto ectópica, similar a lo que se observa en las dermatitis por esmalte de uñas¹⁹.

Las lesiones sistémicas, características de dermatitis por contacto alérgica en un lugar distante al sitio de aplicación de la sustancia, ocasionadas por la diseminación hematogena de los alérgenos (*ides*)¹⁹.

Se denomina “sarna del níquel” a las manifestaciones cutáneas de sensibilización sistémica por níquel; con topografía y morfología que nos recuerdan a las parasitosis causadas por *Sarcoptes scabiei*¹⁹. El dato clínico que nos orienta al diagnóstico de sarna del níquel, es la presencia de una placa eccematosa inicial, en el sitio de contacto con el metal, generalmente en la región periumbilical, en el sitio de apoyo de la hebilla del cinturón o el botón metálico de los pantalones, si el contacto con el metal persiste, meses después aparecen lesiones diseminadas, que afectan preferentemente los pliegues, muslos, brazos y antebrazos, codos y muñecas; con lesiones semejantes a las de la sarna parasitaria, con pápulas y costras hemáticas¹⁹ (**Figuras 1 y 2**).

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de las dermatitis de contacto alérgicas (DAC) se basa en la sospecha clínica y en la realización de tests epicutáneos *in vivo* denominados prueba de parche (*patch test*), que consiste en aplicar diversos antígenos sobre la piel normal siguiendo normas bien definidas²⁰. (**Figura 3**).

La validez y utilidad del mismo depende fundamentalmente de:



Figura 1. Dermatitis de contacto por níquel.

- Una correcta indicación. Se debe indicar en todo paciente que presente lesiones eritematosas, eczematosas, pruriginosas, recidivantes y resistentes a los tratamientos instituidos; es decir, se debe realizar test de parche en todo paciente con dermatitis que no mejora con la evitación del alérgeno sospechoso¹⁹.
- La utilización de una adecuada técnica de aplicación. Se utiliza generalmente, la técnica preconizada por el *International Contact Dermatitis Research Group* (ICDRG)²⁰.
 - Unidad: cámara de Finn hecha de aluminio, el diámetro interior de 8 mm provee un área de 50 mm² y un volumen de 20 microlitros. Una variante que puede utilizarse es el *TRUE test*, batería preparada con alérgenos responsables de más del 80% de los casos de DCA²⁰.
 - Sitio de aplicación: los parches deben ser colocados preferentemente en la espalda del paciente, sobre piel sana, libre de cremas o ungüentos, en los espacios limitados entre la columna vertebral y los omóplatos²⁰.
 - Alérgenos: se utilizan baterías estándar sugeridas por grupos internacionales que estudian permanentemente los alérgenos responsables de la DCA. Si bien se han descrito numerosos metales y más de 10.000 sustancias entre pesticidas, cosméticos, drogas, aditivos alimentarios y químicos comerciales como responsables de DCA, afortunadamente, más del 80% de las mismas se deben a no más de 30 alérgenos diferentes. Las baterías más reconocidas mundialmente son las recomendadas por grupos de investigación internacional de dermatitis de contacto (ICDRG) y por el grupo de investigación de dermatitis de contacto de EE.UU. (NACDRG). En el cono sur, existe una batería recientemente estandarizada por el grupo brasilero de dermatitis de contacto (GBDC)²⁰.



Figura 2. Dermatitis de contacto por níquel.

- Con respecto al diagnóstico específico de la dermatitis de contacto por níquel, se realiza con un preparado que contiene sulfato de níquel 5% + vaselina como excipiente²⁰.
- Adecuada lectura e interpretación de los resultados obtenidos. El parche debe ser retirado a las 48 horas de aplicado y se deberá esperar al menos 20 minutos antes de realizar la primera lectura, dejando marcada la piel en la zona de aplicación con un lápiz dermatográfico para facilitar las lecturas posteriores. La segunda lectura debe hacerse a las 96 horas, ya que no es infrecuente encontrar positividad no evidentes en la primera lectura. En los cuadros donde existe la sospecha de una urticaria de contacto, debe haber una primera lectura aproximadamente a los 60 minutos de aplicado el parche²⁰ (**Tabla 2**).

PRONÓSTICO

El pronóstico de la dermatitis por contacto alérgica depende tanto de la evitación de los alérgenos implicados como de los irritantes concomitantes y de factores constitucionales del paciente, (ej predisposición atópica). Los alérgenos que se encuentran muy extendidos en el ambiente, como el níquel y el cromo, suelen tener mayor dificultad en el tratamiento; en cambio, otros presentan mejor pronóstico al ser más fáciles de identificar y evitar²².

La dermatitis de contacto suele desaparecer sin complicaciones al cabo de 2 o 3 semanas, pudiendo reaparecer si no se identifica y evita la sustancia o material causal²³.

TRATAMIENTO Y REHABILITACIÓN DE LA DERMATITIS POR CONTACTO

La clave para el manejo de un paciente con dermatitis por contacto se basa en la regla de las "4 R";



Figura 3. Prueba de parche²¹.

- 1. Reconocimiento del agente causal irritante/alérgico.**
 En la dermatitis por contacto, la base del tratamiento es el reconocimiento de los irritantes y/o alérgenos, ello nos dará la posibilidad de evitar su exposición. Cuanto más precoz resulte este relevamiento, más chances de resolución se pueden observar²².
- 2. Remoción del irritante / alérgeno.**
 Una vez identificado el agente causal irritante/ alérgeno, es fundamental evitar su exposición en tareas del hogar, de tiempo libre, en aficiones, e incluso en el ambiente laboral, aunque esto puede ser un proceso difícil. En el ámbito laboral puede precisarse de visitas al lugar de trabajo o de la colaboración de autoridades en salud ocupacional²².
- 3. Reducción de la inflamación.**
 La elección del tratamiento deberá basarse de acuerdo a la gravedad, morfología, topografía y tipo de dermatitis. La dermatitis por contacto leve y aguda, deberá ser tratada de forma efectiva y cuidadosa en función de evitar la cronicidad. Es fundamental prolongar el tratamiento más allá de los signos clínicos visibles para permitir así la restauración de la barrera cutánea. La adherencia del paciente al tratamiento contribuye a este propósito. La posibilidad de sensibilización a los corticoides tópicos, ingredientes de emolientes o productos medicinales tópicos, se debe considerar e investigar.
 - Corticoides tópicos (CT): son ampliamente aceptados como tratamiento de eccemas agudos y crónicos, si bien pueden retrasar la curación de

Tabla 2. Valoración de los resultados de las pruebas del parche:

Informe	Lectura	Interpretación	Precisión (%)
(-)	Ausencia de reacción	Negativo	
(+?)	Eritema débil	Dudoso	1%
(+)	Eritema con algunas pápulas	Posible	20-50%
(++)	Eritema, pápulas y vesículas	Probable	80-90%
(+++)	Intenso eritema, pápulas y bullas	Muy probable	95-100%
RI		Reacción irritativa	

(*) El porcentaje de precisión (relación especificidad-sensibilidad de un test diagnóstico) varía de acuerdo al antígeno²⁰

las dermatitis de contacto irritativas. La selección del CT en base a eficacia, potencia y aceptabilidad, estará determinada por factores como la gravedad y la localización. Si las lesiones fueran extensas y graves, se puede precisar de terapia sistémica. La terapia con CT no debe prolongarse en el tiempo.

- Inhibidores de la calcineurina tópicos (ICT: tacrolimus, pimecrolimus): son una alternativa al uso de corticoides, sobre todo en las zonas de piel delicada y en dermatitis crónicas, porque no producen atrofia ni interfieren en la reparación de la barrera cutánea, pero su eficacia no está completamente reconocida. Muchos estudios avalan a los ICT como tratamiento de primera elección en eccema de manos crónico, siempre que no se presente infección concomitante²².
- Retinoides: alitretinoína es el tratamiento oral para el eccema de manos crónico con mayor nivel

de evidencia, aún no disponible en nuestro medio. Estaría indicado para las formas severas que no responden a tratamiento estándar²¹.

- Fototerapia: las modalidades PUVA y UVB de banda angosta son alternativas terapéuticas, sobre todo en ecema de manos recalcitrantes, dishidrosiformes y queratodermias. Una ventaja, al contrario de los corticoides tópicos y los retinoides, es su favorable efecto en la reparación de la barrera cutánea. Su desventaja es la carcinogénesis a largo plazo²².

4. Restauración de la barrera cutánea.

El tratamiento de la dermatitis por contacto es incompleto sin las medidas de restauración de la barrera cutánea. Semanas a meses son necesarios para la completa reparación de la función barrera cutánea luego de un episodio de dermatitis, siendo el tiempo de recuperación mayor en las formas crónicas que en las agudas. La humectación es un complejo de acciones que incluyen la emoliencia (relipidización) de la barrera cutánea, en base a lípidos constitutivos como ceramidas; la hidratación por incremento del agua en el estrato córneo (en base a agentes como urea, glicerina) y la oclusión (retención de agua en el estrato córneo: vaselina sólida)²².

PECTUS EXCAVATUM

Se denomina *pectus excavatum* o pecho excavado, hundido o en embudo, a una malformación de la pared anterior del tórax, caracterizada por una profunda depresión del esternón y alteración de las articulaciones condroesternales inferiores²⁴ (**Figuras 4 y 5**).

El *pectus excavatum* es la deformidad congénita más frecuente de la pared anterior del tórax. De 100 casos con defectos congénitos de esta pared, 90 o 92 corresponden a *pectus excavatum*. Se estima que este defecto se produce en uno de cada 700-1000 recién nacidos vivos, con predominio en el sexo masculino en proporción 4:1. Poco evidente al nacimiento, se desarrolla en los primeros años de la vida cuando el infante comienza a deambular y a participar en juegos infantiles, llamando la atención de los padres por la posición corporal en bipedestación con el pecho hundido, abdomen prominente, tórax flexionado, con hombros redondeados y proyectados hacia el frente, que obligan al niño a hiperextender el cuello y la cabeza²⁴.

La patogenia se atribuye al crecimiento anormal de los cartílagos costales. Con grado de complejidad y extensión variables, se está generalmente de acuerdo en que, el crecimiento inusitado de los cartílagos costales provoca desviación posterior de la porción distal del cuerpo, el esternón

y la base del apéndice xifoides, cuyo extremo distal se proyecta hacia adelante. El sobrecrecimiento de los cartílagos costales 2° o 3° al 6°, puede ser simétrico o asimétrico, predominando en frecuencia la asimetría derecha, probablemente debido al desarrollo del pericardio fibroso y su fusión con el centro frénico tendinoso. El hiperdesarrollo de los cartílagos costales 1° y 2° se limita por la resistencia que opone el manubrio esternal, más ancho y fijado por la articulación clavicular y la primera metámera. A partir del 3° cartílago, la resistencia es progresivamente menor y el esternón se proyecta hacia atrás (*pectus excavatum*) o hacia adelante (*pectus carinatum*) (24).

HISTORIA DEL PECTUS EXCAVATUM

El *pectus excavatum* fue descrito por primera vez en 1594 por Bauhinus. En el año 1911, Meyer intentó por primera vez su corrección quirúrgica resecando 2 cartílagos hundidos (2° y 3°) sin lograr mejorar la anomalía. En 1913, Sauerbuch realizó una extensa resección de cartílagos y sentó las bases de su corrección quirúrgica que, con diversas modificaciones, hoy se aplican^{26,27}.

Desde sus inicios, el tratamiento quirúrgico para esta patología fue complejo y altamente agresivo. Sin embargo, a lo largo de los años, la corrección del *pectus excavatum* se hizo cada vez más simple y menos invasiva hasta que en 1998, el Dr Donald Nuss describió su innovadora técnica, en la que se evitan la resección de cartílagos y la sección esternal. Inicialmente, esta técnica resultaba sumamente arriesgada debido a la posibilidad de lesionar el corazón durante el pasaje a ciegas de la barra retroesternal estabilizadora. Este inconveniente, fue solucionado con el uso de la toracoscopia^{26,27}.

TRATAMIENTO

El método de reparación de Nuss implica la implantación de una barra de metal convexa (producida por Biomet Microfixation, Jacksonville, FL, USA), detrás del esternón que, durante un período de años, permite la remodelación permanente del pecho²⁸⁻³⁰. En este procedimiento mínimamente invasivo, se coloca una barra de metal curva en una posición subesternal bajo guía de toracoscopia, para remodelar el contorno de la pared torácica²⁷⁻²⁹. Las barras están equipadas para seguir el margen de la costilla y el estabilizador se utiliza para fijar la barra a la pared torácica. Estas barras se retiran generalmente después de 2 a 3 años^{28,30}.

Ya que la tradicional barra de Nuss es de acero inoxidable compuesto por 61% de hierro, 18% de cromo, 14% de níquel, 2,5% de molibdeno, 2% de manganeso y pequeñas cantidades (menos del 1%) de carbono, fósforo, azufre, nitrógeno, cobre y silicio, la alergia al metal es una consideración importante al evaluar a pacientes con complicaciones cutáneas después de la inserción de la barra de Nuss y estabilizadores^{28,31}.



Figura 4. Foto preoperatoria de paciente con pectus excavatum severo, asimétrico y rotación esternal²⁵.

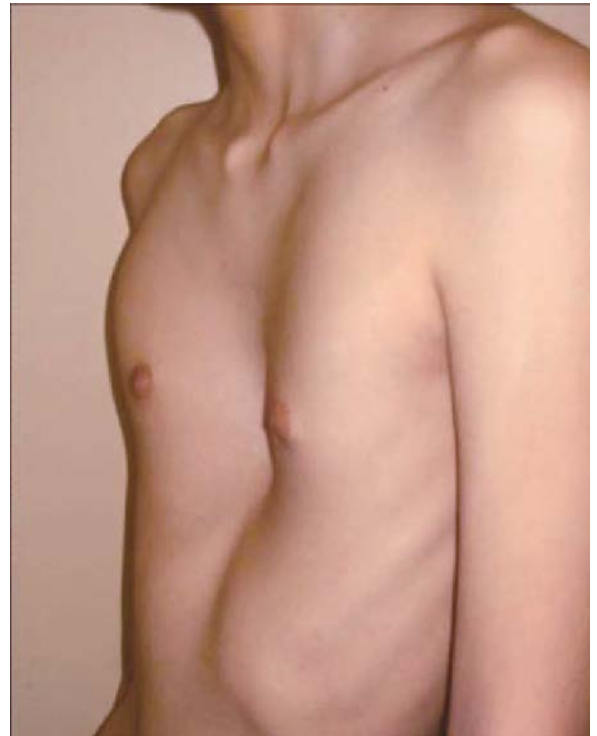


Figura 5. Foto preoperatoria de paciente con pectus excavatum simétrico²⁵.

Rushing et al. recomiendan que a los pacientes con *pectus excavatum* con diagnóstico preoperatorio de hipersensibilidad al níquel se les coloque implantes de titanio^{21,28}. Si se presenta alergia al níquel luego de la cirugía, los corticoides son la primera línea de tratamiento; de fracasar, se debe reoperar y reemplazar la barra de acero por una de titanio^{21,32}.

EVALUACIÓN PREQUIRÚRGICA

La evaluación en todo paciente con malformaciones de la pared torácica es exhaustiva e interdisciplinaria. Se logra mediante la confección de una historia clínica completa, interrogatorio, examen físico y evaluación psicológica por el Equipo De Prevención en Cirugía. Se incluyen, además, fotografías para documentar la deformidad del paciente y comparar la evolución posoperatoria²⁷.

Los pacientes con malformación severa, o aquellos que manifiestan síntomas de progresión de enfermedad, intolerancia al ejercicio, dolor torácico con el ejercicio, palpitations, enfermedad pulmonar obstructiva, infecciones respiratorias recurrentes o síndromes clínicos asociados, son evaluados mediante tomografía computada de tórax, funcional respiratorio y ecocardiograma²⁷.

La tomografía computada de tórax se utiliza de rutina para calcular el índice de Haller; y como indicador de cirugía se utiliza un índice superior a 3,25²⁷.

Los pacientes se clasifican dentro de los siguientes grupos:

- Pacientes asintomáticos con deformidad leve a moderada, no progresiva.
- Pacientes asintomáticos que presentan una malformación torácica severa y progresiva.
- Pacientes sintomáticos debido a malformación severa y progresiva que presentan signos y síntomas de compresión pulmonar o cardíaca.
- Pacientes con *pectus excavatum* y otros síndromes clínicos asociados, como el síndrome de Marfan, la enfermedad de Ehler-Danlos, síndrome de Poland y anomalías cardíacas severas de importancia en su categorización para planear un enfoque terapéutico adecuado²⁷.

INDICACIONES QUIRÚRGICAS

La decisión quirúrgica se basa en el diagnóstico clínico de *pectus excavatum* severo con dos o más de los siguientes criterios:

- Evidencia de progresión de la deformidad torácica con síntomas subjetivos agregados.
- Índice de Haller mayor a 3,25.
- Manifiesta compresión cardíaca en la TAC de tórax.
- Evaluación cardiológica que revele prolapso de válvula mitral, anomalías de conducción, arritmias, hipertrofia o desviación del eje.
- Estudios de la función pulmonar que indiquen una enfermedad pulmonar obstructiva o restrictiva.
- Recurrencia después de la cirugía convencional²⁷.

TÉCNICA QUIRÚRGICA

1. Anestesia general, con catéter epidural para el manejo del dolor.
2. Paciente en decúbito dorsal con ambos en abducción.
3. Una vez colocado los campos quirúrgicos se calcula el tamaño de la barra a utilizar y se modela la misma. Se utiliza el Sistema Retroesternal Lorenz, compuesto por todos los elementos necesarios para realizar la cirugía.
4. Se realizan incisiones laterales y bolsillos subcutáneos, una en cada hemitórax, hasta el punto más elevado de la pared condrocostal.
5. Se inserta un trócar de 5 mm por el que se coloca una óptica de 5 mm y 30°. Se provoca neumotórax a una presión de 5 mmHg.
6. Mediante videotoroscopia se procede a la colocación del introductor que facilita la creación del túnel subesternal.
7. Una vez exteriorizado el introductor, se amarra la barra al extremo del mismo y se introduce con convexidad hacia arriba.
8. Se realiza la rotación de la barra.
9. Colocación de estabilizadores laterales.
10. Al comenzar con la fijación de estabilizadores y el cierre de los espacios laterales, se procede a evacuar el neumotórax provocado mediante una sonda tubular colocada bajo agua. Esta sonda es retirada antes de finalizar la cirugía²⁷.

COMPLICACIONES POSQUIRÚRGICAS

Según el estudio presentado por Kelly y col en 2010 (32) con una casuística de 1215 pacientes se observan complicaciones postquirúrgicas tempranas y tardías:

Complicaciones posquirúrgicas tempranas

Neumotórax con resolución espontánea.....	64,7%
Neumotórax con tubo de tórax.	4,0%
Síndrome de Horner	15,5%
Reacción a medicamentos	3,2%
Infeción de sitio de sutura	1,0%
Neumonía.....	0,5%
Hemotórax	0,5%
Pericarditis.....	0,5%
Derrame pleural (que requiere drenaje)	0,3%

Complicaciones posquirúrgicas tardías

Desplazamiento total de la barra	5,7%
Desplazamiento que requiere revisión.....	4,0%
Sobrecorrección (no es necesaria ninguna cirugía)	3,7%
Alergia a la barra	3,1%
Recurrencia	1,0%
Infeción de barra-total	0,5%
Infeción de la barra que requiere la extracción temprana.	0,3%
Hemotórax postraumático.....	0,4%
Inflamación del estabilizador Lactosorb	0,4%

RELACIÓN ENTRE PECTUS EXCAVATUM E HIPERSENSIBILIDAD AL NÍQUEL

Con el aumento de uso de barras implantables para la reparación de *pectus excavatum* mínimamente invasiva se ha observado una mayor incidencia en pacientes con alergia al níquel. Según diversos estudios, la alergia a la barra se presenta en el 2,3%²⁸ al 6,4%³⁴ de los pacientes.

Dado el aumento en la incidencia de alergia al metal, en todo paciente con indicación quirúrgica, se debe realizar previamente una exhaustiva historia clínica, que incluya: edad, sexo, antecedentes familiares o personales de alergia a metales o joyas, alergia ambiental, eccema, asma, rinitis, alergia a alimentos o fármacos²¹.

En aquellos pacientes con historia clínica sugestiva de atopía, se deben realizar pruebas epicutáneas, debiendo colocarse barras de titanio, en aquellos pacientes con pruebas epicutáneas preoperatorias positivas. Aquellos pacientes que presentan pruebas epicutáneas preoperatorias negativas y aquellos sin historia sugestiva de atopía se les coloca la barra de Nuss^{21,33,34}. Durante el período postquirúrgico, luego de colocadas las prótesis metálicas, los cirujanos deben ser conscientes de los síntomas de un paciente con alergia al níquel, ya que el estado proinflamatorio, en muchos aspectos, es similar a la sepsis y puede confundirse con infecciones de la herida quirúrgica. Deberá sospecharse alergia a la barra ante la presencia de dermatitis o erupción cutánea, dolor significativo, derrame pericárdico, pleural, cultivos negativos de la herida quirúrgica o retraso en la cicatrización de la herida, incluso si la prueba de parche fue negativa en el preoperatorio³⁴.

En toda persona sospechosa de tener una reacción de hipersensibilidad posquirúrgica se sugiere:

- Repetir la prueba epicutánea, los pacientes deberán suspender los corticoides orales 2 semanas previas al estudio y los corticoides tópicos 1 semana antes.
- Si la prueba de parche postquirúrgica es positiva o si el paciente continúa con síntomas alérgicos, la indicación de antiinflamatorios no esteroideos seguido de corticoides orales ha sido útil para aliviar los síntomas y poder preservar la barra.
- Si todos los intentos de preservar la barra fallan, la posterior decisión clínica es quitar la barra o intercambiarla por una barra de titanio. Si la barra debe ser retirada antes de los 2 años, es mayor la incidencia de recurrencia del *pectus excavatum*³⁴.

CONCLUSIÓN

Es interesante especular sobre la infrecuencia de reacciones cutáneas en los pacientes con barra de Nuss dada la prevalencia de alergia al níquel, que se estima es del 17% en las mujeres y 3% en los hombres³⁵.

Ya que la tradicional barra de Nuss es de acero inoxidable compuesta por 14% de níquel, la alergia al metal es una consideración importante al evaluar a pacientes con complicaciones cutáneas luego de la inserción de la barra de Nuss y estabilizadores²⁸; aunque basados en diferentes estudios, se observa que la mayoría de los pacientes en los que se realiza el procedimiento de Nuss mínimamente invasivo, presentan posoperatorios sin incidentes, acompañados de resultados cosméticos satisfactorios y corrección favorable de los contornos de la pared del tórax^{28,36,37}.

Algunos pacientes desarrollan reacciones leves a lo largo de los sitios de incisión, que pueden ser pasadas por alto o atribuidas a la lenta curación de heridas.

Aunque la prevalencia de alergia al níquel entre la población general es importante, muchas personas, incluso pacientes sensibilizados por el níquel, pueden tolerar bajos niveles de metales en implantes, sin reacciones adversas. Se cree, generalmente, que no hay necesidad de prueba de parche preoperatoria cuando se coloca un implante ortopédico, en ausencia de historia clínica positiva^{28,35}.

Los pacientes con antecedentes de alergia al metal, aquellos con una historia familiar de alergia al metal, aquellos con test de parche positivo para níquel, cobalto u otros componentes de la barra de acero inoxidable y los pacientes que sufren de eccema deben recibir una barra de titanio³³.

Si bien la idea de utilizar barras de titanio en todos los pacientes resulta atractiva, tiene ciertas complicaciones:

- la colocación de una barra de titanio no excluye alergia, ya que el paciente puede ser alérgico al aluminio, vanadio o titanio (aunque es sumamente raro).
- el titanio es menos maleable que el acero por lo que es difícil la modificación de la barra de forma intraoperatoria, limitando a los cirujanos a lograr un mejor resultado.
- el titanio es mucho más costoso que el acero (4-5 veces más caro), por lo que el material más barato y con la misma efectividad debe ser el utilizado^{33,37}.

Si se presenta alergia al níquel luego de la cirugía, los corticoides son la primer línea de tratamiento, de fracasar, se debe reoperar y reemplazar la barra de acero por una de titanio^{21,32}. Dado que el procedimiento de Nuss utilizado en la corrección del *pectus excavatum* es relativamente nuevo, hay pocos estudios sobre complicaciones relacionadas a la hipersensibilidad al níquel o maneras de manejar a estos pacientes luego del implante³⁸.

Teniendo en cuenta lo no invasiva que resultan las pruebas epicutáneas y el costo/beneficio que aportan, se recomienda realizar test de parche preoperatorio en todo paciente con historia clínica sugestiva de atopía que deban someterse a cirugía con implantes de metal³⁸.

Los cirujanos que realizan el procedimiento de Nuss deben estar familiarizados con la presentación de alergia al metal, lo cual no es necesariamente limitada a una erupción³⁸.

BIBLIOGRAFÍA

- Schmidt M, Goebeler M. Immunology of metal allergies. Journal of the German Society of Dermatology. 2015; 653-657.
- The Free Encyclopedia (available from <http://www.en.wikipedia.org>). 2006. Organización Mundial de la salud (OMS) 1991. Nickel. Environmental Health Criteria 108. Ginebra: OMS.
- Thyssen et al. Contact allergy epidemics and their controls. Contact Dermatitis 2007; 56: 185-195.
- Blascho A. Die berufsdermatosen der arbeiter. Das galvanisierkzem. Dtsch Med Wschr 1889; 15: 925-927.
- Schittenhelm A, Stockinger W. Ueber die idiosynkrasie gegen nickel (nickel kraetz) und ihre beziehung zur anaphylaxie. Z ges Exp Med 1925; 45: 58-74.
- McAlester A W Jr, McAlester Third A W. Nickel sensitization from white gold spectacle frames. Am J Ophthalmol 1931; 14: 925-926.
- Brandrup F, Larsen F S. Nickel dermatitis provoked by buttons in blue jeans. Contact Dermatitis 1979; 5: 148-150.
- Boss A, Menne T. Nickel sensitization from ear piercing. Contact Dermatitis 1982; 8: 211-213.
- Dou X, Liu Li. Nickel-elicited systemic contact dermatitis. Contact dermatitis 2003; 48 (3): 126-129.
- Fainboim L, Geffner J. Introducción a la Inmunología Humana. 6ª ed. Buenos Aires: Panamericana; 2011. p. 504.
- Fainboim L, Geffner J. Introducción a la Inmunología Humana. 6ª ed. Buenos Aires: Panamericana; 2011. p. 527.
- Immunopathology of allergic contact dermatitis Ann Bras Dermatol. 2011; 86(3): 419-33.
- Cannavó A. Dermatitis por contacto por níquel. Act Terap Dermatol. 1998; 21: 90.
- Uter W, Pfablberg A, Gefeller O et al Risk factors for contact allergy to nickel – results of a multifactorial analysis. Contact Dermatitis 2003; 48, 33-38.
- Lin-Feng L, Sujaiddin S, Jin W. Detection of occupational allergic contact dermatitis by patch testing. Contact Dermatitis 2003; 49: 189-93.
- Johnke H, Norberg LA, Vach W et al. Reactivity to patch tests with nickel sulfate and fragrance mix in infants. Contact Dermatitis 2004; 51: 141-147.
- Lu LK, Warshaw EM, Dunnick CA. Prevention of nickel allergy: the case for regulation? Dermatol Clin. 2009 Apr; 27 (2): 155-61.
- Fleming CJ, Burden AD, Forsyth A. The genetics of allergic contact hypersensitivity to nickel. Contact dermatitis 1999; 41: 251-253
- Alonzo RPL y col. Dermatitis de contacto alérgica al níquel. Rev Cent Dermatol Pascua. Vol. 15, num. 2, May-Ago 2006.
- Arduso L. Prueba del parche. Arch Alerg AAAeIC. 2002;3(1):7-9. (Citado 2012 noviembre).
- Rushing GD, Goretsky MJ, Gustin T, Morales M, Kelly RE Jr, Nuss D. When it is not an infection: metal allergy after the Nuss procedure for repair of pectus excavatum. J Pediatric Surgery 2007 Jan; 42 (1): 93-7.

22. La Forgia M y col. Consenso de Dermatitis por contacto. Actualización 2015. SAD 1-30.
23. Nielsen N.H., Linneberg A., Menne T., Madsen F. et al Persistence of contact allergy among Danish adults: an 8-years follow up study. *Contact Dermatitis* 2001; 45: 350-353.
24. Varela B.P., Herrera G.O., Fielbaum C.O. Pectus excavatum. Tratamiento con técnica mínimamente invasiva. *Rev. Chil. Pediatr.* 2002; 73 (3); 263-269.
25. Varela, P. Pectus excavatum: Historia y propuestas actuales para el estudio y tratamiento. *Rev. Med. Clin. Condes* 2009; 20(6) 769-775.
26. Nuss D, Kelly RE, Croitoru DP, Katz ME. A 10- Year Review of a Minimally Invasive Technique for the Correction of Pectus Excavatum. *J P Surg* 1998; 33: 545-552.
27. Martínez Ferro M, Fraire C, Rubio M, Tamburri N. Abordaje mínimamente invasivo de Nuss para la corrección de pectus excavatum. *Cir Pediatr* 2005; 18: 65-69.
28. Savina Aneja, James S. Taylor, Oliver Soldes and John DiFiore. Dermatitis in patients undergoing the Nuss procedure for correction of pectus excavatum. *Contact Dermatitis*. Dec 2011; 65: 317-321.
29. Iida H. Surgical repair of pectus excavatum. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2010; 58: 55-61.
30. Nuss D. Minimally invasive surgical repair of pectus excavatum. *Semin Pediatric Surgery* 2008; 17: 209-217.
31. Biomet Microfixation. Pectus bar, pectus excavatum correction, 2008. available at: <http://www.biometmicrofixation.com/downloads/PE-r45k1003.pdf>
32. Nuss D, Kelly RE. Minimally Invasive Surgical Correction of Chest Wall Deformities in Children (Nuss Procedure). *Advances in Pediatrics* 2008; 55: 395-410.
33. Kelly RE, Goretsky MJ, Obermeyer R, Kuhn MA, Redlinger R, Haney TS, Moskowitz A, Nuss D. Twenty-one years of experience with minimally invasive repair of pectus excavatum by the Nuss procedure in 1215 patients. *Ann Surg* 2010 Dec; 252 (6): 1072-81.
34. Shah B, Cohee A, Deyerle A, Kelly CS, Frantz F, Kelly RE, Kuhn MA, Lombardo M, Obermeyer R, Goretsky MJ. High rates of metal allergy amongst Nuss procedure patients dictate broader preoperative testing. *J Pediatr Surg* 2014 Mar; 49 (3): 451-4.
35. Thyssen JP, Linneberg A, Menné T, Johansen JD. The epidemiology of contact allergy in the general population-prevalence and main findings. *Contact dermatitis* 2007; 57: 287-299.
36. Pilegaard HK, Licht PB. Early results following Nuss operation for pectus excavatum – a single institution experience of 383 patients. *Interact Cardiovasc Thorac Surgery* 2007; 7: 54-57.
37. Al-Assiri A, Kravarusic D, Wong V, Dicken B, Millbrandt K, Sigalek DL. Operative innovation to the Nuss procedure for pectus excavatum: operative and function effects. *J Pediatric Surgery* 2009; 44: 888-892.
38. Sesia SB, Haecker FM, Shah B, Goretsky MJ, Kelly RE, Obermeyer RJ. Development of metal allergy after Nuss procedure for repair of pectus excavatum despite preoperative negative skin test. *Journal of Pediatric Surgery Case Reports*, Volume 1, Issue 6, Pages 152-155.

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 secretaria@aaeic.org.ar.

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" 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 mail: secretaria@aaeic.org.ar.

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.
- *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 (Keywords). Tendrá una extensión máxima de 250 palabras. Se evitarán las abreviaturas a menos que sean de uso extendido 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 presentarán 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, set-

ting), 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 estadís-

ticos 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 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:" 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.

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.