

Actualidades en Alergia, Asma e Inmunología



Órgano oficial de la Asociación de Alergia, Asma e Inmunología "Buenos Aires"

Vol. XVI – N° 1 – Año 2015



29, 30 y 31 de Octubre de 2015

Hotel Claridge - Tucumán 535 - Buenos Aires - Argentina

Logotipo inspirado en la Litografía "Fuego Porteño de la artista Ana María Carrio

Organiza

**Asociación de Alergia, Asma e Inmunología "Buenos Aires"
(AAIBA)**

Hidalgo 775 – Buenos Aires – Argentina

Tel/Fax: 00 54 11 4905 1176

Secretaria@aaiba.org.ar

www.aaiba.org.ar

Editores, Dres.: Edgardo Bevacqua, Ana Koatz, Roberto Portes

Libro Actualidades en Alergia, Asma e Inmunología –
Vol XVI – N° 1 – Año 2015
XV Congreso Argentino Multidisciplinario en
Alergia, Asma e Inmunología
XXII Encuentro de grupos de Investigación y estudio

1º Edición – Buenos Aires, 24 de Octubre de 2013

Páginas:

ISBN

El contenido de los artículos es responsabilidad de los autores y no reflejan necesariamente la opinión de los editores. Su intención es la actualización continua del médico. La aplicación de los conocimientos en la atención del paciente es decisión del profesional actuante.

2

Hecho el depósito que marca la ley 11.723

Todos los Derechos reservados. Esta publicación no puede ser reproducida, archivada o transmitida en forma total o parcial, sea por medios electrónicos, mecánicos, fotocopias, grabados o cualquier otro medio existente, sin el permiso previo de los Editores que deberá solicitarse por escrito

Asociación de Alergia, Asma e Inmunología “Buenos Aires”
Hidalgo 775 – Buenos Aires – Argentina
Tel/Fax: 00 54 11 4905 1176
Secretaria@aaiba.org.ar
www.aaiba.org.ar



HECHO EN ARGENTINA – MADE IN ARGENTINA



Congreso Argentino Multidisciplinario en Alergia, Asma e Inmunología



Editorial

Un año más, un Congreso más, un encuentro más.

AAIBA convoca, año a año desde la Inmunológica y la Alergia, a profesionales de distintas disciplinas de la salud, con la intención de intercambiar conocimientos y lograr un beneficio mutuo.

El contenido de este libro de actas es la colaboración de todos sus participantes, algunos han expuesto sus conocimientos durante el congreso y otros aportan en los diversos temas que convocan cada taller, curso o panel de expertos. Ha sido el criterio de AAIBA desde sus inicios permitir la participación activa de la mayoría, todos somos alumnos todos somos docentes. El intercambio es enriquecedor.

El desarrollo de los temas esta agrupado, según corresponda a su presentación en el Congreso. Esperamos que la lectura de las exposiciones sea de su utilidad, a nosotros su lectura nos ha enriquecido y actualizado. Por eso agradecemos a sus autores el esfuerzo y el deseo de compartir

3

AAIBA siempre dispuesta a la participación, promueve la discusión y actualización de temas dentro de nuestra especialidad y disciplinas afines. Nuestras puertas continúan abiertas, por eso los convocamos para el próximo año esperando que su conocimiento y opinión forme parte del libro de nuestro Congreso.

El apoyo de la industria farmacéutica ha permitido como siempre que este Evento se realice, por eso nuestro agradecimiento.

Gracias por venir, gracias por acompañarnos, gracias por el esfuerzo que cada uno hizo para logra este libro que cierra el Congreso y lo resume. Desde él los invitamos a participar y encontrarnos en octubre del 2016.

Dr. Edgardo E. Bevacqua



Índice

Capítulos

Jornada de actualización en asma y epoc del adulto.....	5
Jornada de actualización en pnle.....	34
Jornada de actualización en vacunas.....	59
Jornada de actualización en autoinmunidad.....	69
Jornada de actualización en via aerea superior.....	70
Simposio: - inmunomodulación, infección, alergia ymás allá del infinito.....	127
Conferencias VAS	143
Jornada de actualización en reacciones adversas a drogas.....	159
Jornada de actualización en alergia y asma en pediatría.....	197
Jornada de actualización en dermatología.....	274



JORNADA DE ACTUALIZACION EN ASMA Y EPOC DEL ADULTO

EPOC: Fenotipos y endotipos

Dra. María Alicia Martínez Cortizas

Médica Neumonóloga - Alergista; Jefa de Unidad de Neumonología HIGA "Pedro Fiorito"; Docente Adscripta en Neumonología -UBA ; Profesora Adjunta de Clínica Médica- Universidad Favaloro.

La Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) es una patología frecuente, compleja y heterogénea, responsable de creciente morbilidad y mortalidad, lo que implica un franco incremento en los gastos de atención sanitaria, alcanzando niveles preocupantes en todo el mundo. La EPOC provoca **50 muertes diarias** y **mata 8 veces más** que los accidentes de tránsito, sin embargo la mayoría de la gente desconoce el significado de sus siglas y la relevancia que tiene sobre la salud. Entre el 30 y 50% de la población ha tenido problemas de desarrollo pulmonar en la juventud.(1) Esta enfermedad ha sido clásicamente caracterizada por la obstrucción fija o parcialmente reversible al flujo aéreo, como consecuencia de la inflamación y remodelación de la vía aérea, acompañada de enfisema o alteración de la arquitectura parenquimatosa pulmonar.(2) Se ha observado que los principales factores de riesgo, que determinan la aparición de la EPOC son la historia de exposición tabáquica y el envejecimiento pulmonar de los pacientes.(3) La práctica médica ha demostrado que los enfermos con diagnóstico de EPOC presentan diferencias clínicas significativas y que al ser sometidos a tratamiento estandarizado, no responden de igual modo, mostrando disparidad en su evolución y pronóstico. La severidad de la limitación al flujo aéreo, medido tradicionalmente, según la declinación del valor espirométrico del Volumen Espiratorio Forzado del primer segundo (FEV1), demostró tener una pobre correlación con características clínicas relevantes de la enfermedad, tales como síntomas, estatus de salud, capacidad para el ejercicio, frecuencia de exacerbaciones, prevalencia de comorbilidades y causas de muerte. (4) (5)

En base a esta evidencia según la actualización de GOLD, se definiría a la EPOC como: "una enfermedad frecuente, prevenible y tratable, caracterizada por la obstrucción persistente al flujo aéreo, usualmente progresiva, asociada a un incremento de la inflamación crónica de la vía aérea y del parénquima, en respuesta a noxas



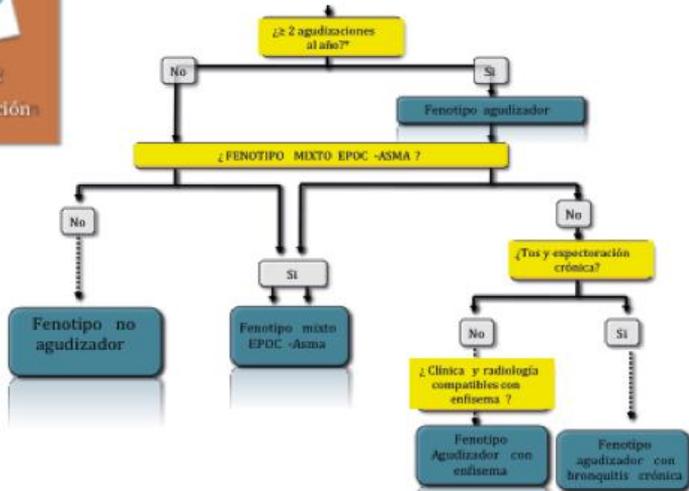
particuladas o gases. Las exacerbaciones y las comorbilidades contribuyen en conjunto a la severidad en cada paciente".(6) Evidentemente lo complejo de esta patología requiere de la búsqueda de nuevas estrategias, entre otras, el reconocimiento de marcadores plasmáticos de inflamación correlacionables con la presentación clínica e imagenológica, que acerquen a la individualización del paciente, para ofrecer la mejor alternativa terapéutica. (7) Para poder interpretar correctamente las características de la EPOC es de fundamental importancia seleccionar y reagrupar a los pacientes con similares síntomas y signos clínicos, así como con iguales requerimientos y respuesta terapéutica, que muestren evolutividad y pronóstico semejantes. Según estos parámetros podremos clasificar a la EPOC en los llamados "**fenotipos clínicos**", definiendo como fenotipo a una o más características detectables de un organismo, ya sean estructurales, bioquímicas, fisiológicas o conductuales, generadas por la interacción entre el genotipo y el medio.(4) Aplicando este concepto a la EPOC, Hank y colaboradores, definieron a los fenotipos como: "la presencia de uno o varios atributos de la enfermedad combinados, que establecen diferencias clínicamente significativas entre individuos con EPOC".(8) Aún así, en la práctica diaria resulta insuficiente este reordenamiento, dado que las características fenotípicas muy frecuentemente pueden asociarse como el resultado de diferentes mecanismos biológicos, dando síndromes de superposición de síntomas y signos en un mismo paciente. Ejemplo de esto parecerían ser los síndromes de solapamiento como el Síndrome de Apnea de Sueño/EPOC o el Síndrome Mixto Asma/EPOC.(9)

6

Tanto el asma como la EPOC, son dos enfermedades prevalentes en la población general (4-7% y 10% respectivamente) que pueden coincidir en un mismo individuo, generando dificultades para diferenciarlas clínicamente, como por ejemplo se ve en los casos de asma de curso progresivo. Esta coincidencia, que se ha denominado ACOS (Asthma/COPD overlap syndrome) o FMEA (fenotipo mixto asma/EPOC), ha planteado dudas, para algunos autores, sobre si se trata de un verdadero fenotipo o es la resultante de la sumatoria de dos patologías simultáneas en un mismo paciente. Finalmente, en asma, la tendencia es hablar de endotipos, definiendo endotipo como a un fenotipo con un mecanismo fisiopatológico diferente. (10)

Para lograr la mejor categorización de la EPOC, en la última Guía española se propone: (Figura 1)





Referencia: Grupo de Trabajo GesEPOC. Guía de Práctica Clínica para el diagnóstico y tratamiento de pacientes con EPOC. Guía Española de la EPOC (GesEPOC). Arch Bronconeumol. 2012; 48 (Supl.1): 2-58.

Considerando estas diferencias en el comportamiento de la EPOC, así como la falta de correlación entre los valores del Volumen Espiratorio Forzado en el 1º segundo (FEV1) y la evolución clínico-terapéutica, en la última actualización de la Guía Española de EPOC (GesEPOC), se recategoriza la enfermedad priorizando la presencia de 2 o más agudizaciones por año, como un dato significativo para distinguir entre dos grandes grupos con riesgo diferente, el fenotipo de los **agudizadores** y el de los **no agudizadores**, en lo hace su evolución clínica, requerimientos terapéuticos, así como a la velocidad de progresión y pronóstico.(11,12,13) El criterio tradicional de considerar la tos y la expectoración, como síntomas propios y sin mayor relevancia de la EPOC, ha sido desplazado por la demostración de una clara relación existente entre la hipersecreción bronquial, la pérdida anual acelerada de FEV₁ y el requerimiento de mayor frecuencia de internaciones en estos enfermos. Algunos autores observaron que los pacientes con EPOC y bronquitis crónica presentaban signos de inflamación con un mayor porcentaje de eosinófilos en el esputo, en relación a aquéllos que no mostraban síntomas.(14)

Fenotipos de la EPOC: Los Consensos internacionales han identificado 4 fenotipos, expuestos en la Ges EPOC 2014 como: Figura 2



- Fenotipo no agudizador.
- Fenotipo mixto EPOC-asma.
- Fenotipo agudizador con enfisema.
- Fenotipo agudizador con bronquitis crónica.



En la Guía de la Iniciativa Global para la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (GOLD) y en la GesEPOC 2014, se fijan objetivos de tratamiento según dos categorías, en la búsqueda selectiva de endotipos y biomarcadores de inflamación específica.(13)

8

a) Para mejorar los síntomas: como disnea y calidad de vida,

b) Para mejorar el pronóstico, disminuyendo el riesgo a futuro, considerando el Volumen Espiratorio Forzado en 1 segundo (FEV₁) y la frecuencia de las exacerbaciones.(12)

Fenotipo mixto EPOC-asma: Se define así, a los pacientes con EPOC, cuya obstrucción al flujo aéreo no es completamente reversible acompañada de historia de atopía, síntomas y/o signos propios de asma (15,16). El diagnóstico se fundamenta en cumplir **2 criterios mayores o uno mayor y 2 menores (17)** **Criterios mayores**

Prueba broncodilatadora muy positiva (incremento del FEV₁ >15% y >400 ml)

Eosinofilia en esputo

Antecedentes personales de asma



Criterios menores

Cifras elevadas de IgE total

Antecedentes personales de atopía

Prueba broncodilatadora (+) en al menos 2 ocasiones (Incremento del FEV₁ >12% y >200 ml)

Existen diferentes estimaciones de la importancia del fenotipo mixto en el contexto de la EPOC. En un estudio inicial de pequeño tamaño, se estimó que el 25% de los pacientes tenían una reversibilidad significativa y presentaban respuesta clínica a la administración de corticosteroides inhalados (CI), indicando la marcada sensibilidad de estos pacientes a la terapéutica antiinflamatoria (18). Otros autores estimaron que era más frecuente en edades más avanzadas llegando al 52% entre 70 y 79 años. Otros estudios han cifrado la prevalencia del fenotipo mixto (identificado por eosinofilia en el esputo) en pacientes con EPOC en el 38%, lo que se asocia de forma directa con la respuesta terapéutica a los CI (19). Si utilizamos como referencia la prueba broncodilatadora, el 31,5% de los pacientes identificados con EPOC en el estudio epidemiológico EPI-SCAN tenían una prueba positiva (20). El fundamento de la respuesta a los corticoides en pacientes con EPOC con mayor reversibilidad hay que buscarlo en la etiopatogenia.

Papi et al. (21) demostraron que los pacientes reversibles, incluso los que eran solo parcialmente reversibles (aumento del FEV₁ >200ml, pero <12%) tenían una mayor inflamación bronquial eosinófila comparados con los irreversibles, en los que predominaba la inflamación neutrófila.

De hecho, diversos estudios han utilizado la mayor reversibilidad al flujo aéreo (22,23,24), una elevada concentración de eosinófilos en esputo espontáneo o inducido (25) o una mayor concentración de NO exhalado (26,27,28) como marcadores de respuesta a los CI en la EPOC, tanto a nivel de función pulmonar como a nivel de mejoría de síntomas (28). Jamieson et al, identificó en los pacientes con EPOC, a un grupo que llamó "fenotipo alérgico", los que se caracterizaban por tener sensibilización positiva a neumoalérgenos y síntomas alérgicos de la vía respiratoria superior. Mostraban más disnea, sibilancias, peor calidad de vida y menor tolerancia al ejercicio, con mayor riesgo de agudizaciones.(8) Esta realidad clínica, se evidencia también en el estudio EPI-SCAN, realizado en el ámbito poblacional, donde se encuentra que un 17% de los sujetos, clasificados como fenotipo EPOC-asma, se caracterizan por agudizaciones frecuentes.(30)

Fenotipo enfisema: Tanto el fenotipo enfisema, como el fenotipo bronquitis crónica, deben ser considerados fenotipos estables



propios de la EPOC, con rasgos diferenciales entre sí. El fenotipo enfisema, incluye a aquellos pacientes con EPOC y diagnóstico clínico, radiológico y funcional de enfisema, que muestran: 1.- Disnea variable e intolerancia al ejercicio, 2.- Tendencia a un IMC reducido, 3.- Suelen tener menos reagudizaciones que el fenotipo bronquitis crónica, aunque los enfisematosos más graves pueden ser tan agudizadores como los bronquíticos crónicos, siendo esto indicador de mal pronóstico, debido a un descenso anual del FEV1 más importante, 4.-DLCO (difusión de CO) baja, 5.- Volumen Residual (VR) aumentado, indicando Hiperinsuflación dinámica”, 6.- TCAR con destrucción del parénquima, 7.- Mortalidad incrementada en las formas más graves con afectación del parénquima superior al 30%, tanto en forma global como por la asociación con cáncer de pulmón. (31,32,33,34)

Fenotipo bronquitis crónica: El fenotipo bronquitis crónica, se asocia a la hipersecreción bronquial, con mayor inflamación en la vía aérea y a un mayor riesgo de infección respiratoria. Estudios actuales demuestran que la presencia de microorganismos en las vías respiratorias inferiores genera una inflamación de bajo grado que propicia la aparición de agudizaciones, con franco deterioro de la función pulmonar. Debe cambiarse por lo tanto el criterio de colonización por el de infección crónica. (35) Además, la presencia sostenida de bacterias en las vías aéreas, aun en fase estable se vincula con una mayor gravedad de la obstrucción. La detección de *Pseudomonas aeruginosa* en esputo, con posterioridad a requerimiento de hospitalizaciones por una reagudización de la EPOC se asocia a mal pronóstico, con mayor mortalidad a largo plazo, independientemente a la gravedad de la EPOC. La reiteración de agudizaciones, en pacientes con EPOC, obliga a descartar la presencia de bronquiectasias. Su hallazgo implica una menor supervivencia. Según algunos autores se debería identificar a este grupo como un fenotipo específico “EPOC-Bronquiectasias”, mientras que para otros constituiría un fenotipo clínico infeccioso. Esta sensibilidad a las reagudizaciones sería independiente del grado de limitación del flujo aéreo. (36) Durante las reagudizaciones los niveles circulantes de reactantes de fase aguda y los glóbulos blancos se encuentran aumentados, asociándose con mala evolución, no obstante en pacientes con EPOC e indicios de inflamación sistémica la Proteína C Reactiva (PCR), el fibrinógeno y el conteo celular se muestran aumentados aun en períodos de estabilidad. El estudio ECLIPSE demostró que los pacientes con fenotipo agudizador, detectados en base a su historial previo de agudizaciones, identifica a



los enfermos con peor pronóstico, tanto por una mayor mortalidad como por una mayor caída anual del FEV₁. (37)

EPOC y comorbilidades: La enfermedad cardiovascular, así como otras manifestaciones sistémicas, se encuentran claramente asociadas a los fenotipos exacerbadores de la EPOC. (38,39,40) En un estudio prospectivo con diseño caso-control en pacientes con EPOC grave, los agudizadores presentaron mayor número de eventos cardiovasculares que los sujetos con EPOC en igual estadio de gravedad pero no exacerbadores, no encontrándose debidamente aclarado el mecanismo fisiopatogénico, (41) Mientras algunos estudios sugieren que las agudizaciones provocan o desencadenan las manifestaciones cardiovasculares a través de distintos mecanismos como la inflamación sistémica, la hipoxemia o la disfunción endotelial, no está claro si son los propios eventos cardiovasculares, como algunos trastornos del ritmo (fibrilación auricular, flutter, etc.), episodios de isquemia miocárdica o de fallo ventricular, los que podrían mimetizarse con una agudización de difícil diagnóstico diferencial, debido entre otras razones a la inespecificidad de los síntomas clínicos. Se debe remarcar que aproximadamente el 30% de las agudizaciones graves presentan síntomas sugestivos de insuficiencia cardíaca (42) y con frecuencia se produce la elevación de troponinas, un marcador de daño del miocardio, durante la exacerbación de la EPOC (43). En una serie de pacientes fallecidos durante una hospitalización por agudización de la EPOC se identificó la insuficiencia cardíaca como causa de muerte en algo más de un tercio de los pacientes. La embolia pulmonar, también de difícil diagnóstico, explicó algo más de un 20% de los fallecimientos (44). Recientemente, Wats y colaboradores (45) analizaron la relación entre alteraciones de la función pulmonar y el ecocardiograma de pacientes EPOC, concluyendo que la hiperinsuflación se asocia significativamente con disfunción diastólica del ventrículo izquierdo y afectación global de la función del ventrículo derecho, y menor tolerancia al ejercicio. También en un estudio poblacional se puso de manifiesto que el grado de enfisema, evaluado por TCAR, se relacionaba linealmente con la afectación del llenado del ventrículo izquierdo y una disminución en el gasto cardíaco (46) Estos datos sugieren que el tratamiento dirigido a reducir la hiperinsuflación puede tener un impacto directo sobre la función cardíaca y la capacidad de ejercicio.



Otros posibles fenotipos: Algunos de ellos con fundamentación genética, mientras que otros deben ser estudiados y consensuados para validar su utilidad clínico- terapéutica.

- **Déficit de alfa-1-antitripsina**, que se caracteriza por un enfisema de predominio basal que aparece en edades tempranas de la vida, sobre todo en fumadores, y tiene una base genética (47).
- El **declinador rápido** (*fast decliner*): sería el paciente que sufre una pérdida de función pulmonar, expresada por el FE_{V1}, más rápida que el promedio (48), para ello creemos que debe haber seguimiento de la función pulmonar durante al menos 2 años.
- EPOC-Caquexia
- EPOC- Hiperinsuflación
- Fenotipo con mayor **inflamación sistémica**: EPOC con obesidad, enfermedad cardiovascular, diabetes, osteoporosis o inflamación sistémica (49).

Conclusiones: La EPOC, enfermedad crónica, firmemente ligada al tabaquismo y por tanto prevenible, se ha convertido en un flagelo para la población mundial. El desafío para las próximas décadas es su adecuada tipificación a través de un mejor conocimiento de su genética y de sus fenotipos para lograr una terapéutica individualizada, que cambie el rumbo ominoso de esta patología.

12

BIBLIOGRAFÍA

- (1) Prof. Alvar Agustí. 2 Conferencia Pulmonar Barcelona Boston enero 2015
- (2) Contributions of the body mass index, Obstruction, Dyspnea and Exercise Capacity or BODE Index to Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Celli Bartolomé R - BRN Rev 2015 1;3-12
- (3) From the Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2011
- (4) Agusti A, Calverley P, Celli B et al. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. Respir Res2010;11:122-36
- (5) Rabe KF, Hurd S, Anzueto A et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. Am J Respir Crit Care Med 2007;176:532-55
- (6) Vestbo J et al. Global strategy for de diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease, GOLD executive summary. Am J Respir Crit Care Med 2013;187:347-65
- (7) Agusti A, Sobradillo P, Celli B. et al. Addressing the complexity of chronic obstructive pulmonary disease: from phenotypes and biomarkers to scalefree networks, systems biology, and P4 medicine. Am J Respir Crit Care Med 2011;183:1129-37



- (8) Hank MK,, Agusti A, Calverley PM et al. COPD phenotypes: the future of COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:598-604
- (9) Han MK, Agusti A, Calverley PM, Celli BR, Criner G, Curtis JL et al. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes: the future of COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 2010 September 1;182(5):598-604
- (10) Lötvall J et al. Asthma endotypes: a new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:335-60
- (11) Han MK, Agusti A, Calverley PM, Celli BR, Criner G, Curtis JL et al. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes: the future of COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 2010 September 1;182(5):598-604
- (12) Conceptos actuales en la orientación de la farmacoterapia de la enfermedad pulmonar obstructiva: avanzando hacia un manejo personalizado *The Lancet* 2015
- (13) Grupo de Trabajo de GesEPOC. Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) – Guía Española de la EPOC (GesEPOC). *Arch Bronconeumol.* 2012;48:2-58.
- (14) Snoeck-Stroband JB, Lapperre TS, Gosman MM, Boezen HM, Timens W, Ten Hacken NH, et al, Groningen Leiden Universities Corticosteroids in Obstructive Lung Disease (GLUCOLD) Study Group. Chronic bronchitis sub-phenotype within COPD: inflammation in sputum and biopsies. *Eur Respir J.* 2008; 31:70-7.
- (15) Gibson PG, Simpson JL. The overlap syndrome of asthma and COPD: what are its features and how important is it? *Thorax.* 2009; 64: 728-35.
- (16) Miravittles M. The overlap syndrome between asthma and COPD: implications for management. *Hot Topics Respir Med.* 2011;16:15-20.
- (17) Soler-Cataluña JJ, Cosío B, Izquierdo JL, López-Campos JL, Marín JM, Agüero R, et al. Documento de consenso sobre el fenotipo mixto EPOC-asma en la EPOC. *Arch Bronconeumol.* 2012; 48 (9): 331-7.
- (18) Weiner P, Weiner M, Azgad Y, Zamir D. Inhaled budesonide therapy for patients with stable COPD. *Chest.* 1995; 108:1568-71
- (19) Leigh R, Pizzichini MMM, Morris MM, Maltais F, Hargreave FE, Pizzichini E. Stable COPD: Predicting benefit from high-dose inhaled corticosteroid treatment. *Eur Respir J.* 2006; 27:964-71.
- (20) Miravittles M, Soriano JB, García-Río F, Muñoz L, Duran-Taulería E, Sánchez G, et al. Prevalence of COPD in Spain: Impact of undiagnosed COPD on quality of life and daily life activities. *Thorax.* 2009;64:863-8.
- (21) Papi A, Romagnoli M, Baraldo S, Braccioni F, Guzzinati I, Saetta M, et-al. Partial reversibility of airflow limitation and increased exhaled NO and sputum eosinophilia in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162:1773-7.
- (22) Kerstjens HAM, Overbeek SE, Schouten JP, Brand PLP, Postma DS. Airways hyperresponsiveness, bronchodilator response, allergy and smoking predict improvement in FEV1 during long-term inhaled corticosteroid treatment. *Eur Respir J.* 1993; 6:868-76.
- (23) Bleecker ER, Emmett A, Crater G, Knobil K, Kalberg C. Lung function and symptom improvement with fluticasone propionate/salmeterol and ipratropium



- bromide/albuterol in COPD: Response by beta-agonist reversibility. *Pulm Pharmacol Ther.* 2008; 21:682-8.
- (24) Lee JH, Lee YK, Kim EK, Kim TH, Huh JW, Kim WJ, et-al. Responses to inhaled long-acting beta-agonist and corticosteroid according to COPD subtype. *Respir Med.* 2010; 104:542-9.
- (25) Brightling CE, McKenna S, Hardagon B, Biring S, Green R, Siva R, et-al. Sputum eosinophilia and the short term response to inhaled mometasone in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2005;60:193-8.
- (26) Kunisaki KM, Rice KL, Janoff EN, Rector TS, Niewoehner DE. Exhaled nitric oxide, systemic inflammation, and the spirometric response to inhaled fluticasone propionate in severe chronic obstructive pulmonary disease: A prospective study. *Thorax.* 2008;2:55-64.
- (27) Lehtimäki L, Kankaanranta H, Saarelainen S, Annala I, Aine T, Nieminen R, et-al. Bronchial nitric oxide is related to symptom relief during fluticasone treatment in COPD. *Eur Respir J.* 2010;35:72-8.
- (28) Dummer JF, Epton MJ, Cowan JO, Cook JM, Condliffe R, Landhuis E, et-al. Predicting corticosteroid response in chronic obstructive pulmonary disease using exhaled nitric oxide. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;180:846-52.
- (29) Jamieson DB, Matsui EC, Belli A, McCormack MC, Peng E, Pierre-Louis S, et al. Effects of Allergic Phenotype on Respiratory Symptoms and Exacerbations in Patients with COPD. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;188:187-92.
- (30) Miravittles M, Soriano JB, Ancochea J, Muñoz L, Duran-Tauleria E, Sánchez G, et al. Characterisation of the overlap COPD-asthma phenotype. Focus on physical activity and health status. *Respir. Med.* 2013;107:1053-60.
- (31) Han MK, Kazerooni EA, Lynch DA, Liu LX, Murray S, Curtis JL, et al. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbations in the COPDGen study: associated radiologic phenotypes. *Radiology.* 2011; 261:274-82.
- (32) Nishimura M, Makita H, Nagai K, Konno S, Nasuhara Y, Hasegawa M, et al. Annual change in pulmonary function and clinical phenotype in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012; 185:44-52.
- (33) Fujimoto K, Kitaguchi Y, Kubo K, Honda T. Clinical analysis of chronic obstructive pulmonary disease phenotypes classified using high-resolution computed tomography. *Respirology.* 2006; 11:731-40.
- (34) Hersh CP, Hokanson JE, Lynch DA, Washko GR, Make BJ, Crapo JD, Silverman EK; COPDGen Investigators. Family history is a risk factor for COPD. *Chest.* 2011;140:343-50.
- (35) Matkovic Z, Miravittles M. Chronic bronchial infection in COPD. Is there an infective phenotype? *Respir. Med.* 2013;107:10-22. 21. Papi A, Romagnoli M, Baraldo S, Braccioni F, Guzzinati I, Saetta M, et-al. Partial reversibility of airflow limitation and increased exhaled NO and sputum eosinophilia in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162:1773-7.
- (36) Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Quintano JA, Riesco JA, et al. Guía española de la EPOC (GesEPOC). Tratamiento farmacológico de la EPOC estable. *Arch Bronconeumol.* 2012; 48 (7):247-57.
- (37) Vestbo J. COPD: Definition and phenotypes. *Clin Chest Med* 35(2014)1-6



- (38) Soler-Cataluña JJ, Rodríguez-Roisin R. Frequent chronic obstructive pulmonary disease exacerbators: How much real, how much fictitious? *COPD*. 2010; 7:276-84.
- (39) Dewan NA, Rafique S, Kanwar B, Satpathy H, Ryschon K, Tillotson GS, et al. Acute exacerbation of COPD: Factors associated with poor outcome. *Chest*. 2000; 117:662-71.
- (40) Donaldson GC, Hurst JR, Smith CJ, Hubbar RB, Wedzicha JA. Increased risk of myocardial infarction and stroke following exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Chest*. 2010; 137:1091-7.
- (41) Soler JJ, Sánchez L, Román P, Martínez MA, Perpiña M. Risk factors of emergency care and admissions in COPD patients with high consumption of health resources. *Respir Med*. 2004; 98:318-29.
- (42) Abroug F, Quanes-Besbes L, Nciri N, Sellami N, Addad F, Ben Hamda K, et al. Association of left-heart dysfunction with severe exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. Diagnostic performance of cardiac biomarkers. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006; 174:990-6.
- (43) Harvey MG, Hancox RJ. Elevation of cardiac troponins in exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Emerg Med Australas*. 2004; 16:212-5.
- (44) Zvezdin B, Milutinov S, Kojicic M, Hadnadjev M, Hromis S, Markovic M, et al. A postmortem analysis of major causes of early death in patients hospitalized with COPD exacerbation. *Chest*. 2009; 136:329-30.
- (45) Watz H, Waschki B, Meyer T, Kretschmar G, Kirsten A, Claussen M, et al. Decreasing cardiac chamber sizes and associated heart dysfunction in COPD: Role of hyperinflation. *Chest*. 2010; 138:32-8.
- (46) Barr RG, Bluemke DA, Ahmed FS, Carr JJ, Enright PL, Hoffman EA, et al. Percent emphysema, airflow obstruction, and impaired left ventricular filling. *N Engl J Med*. 2010; 362:217-27.
- (47) Vidal R, Blanco I, Casas F, Jardí R, Miravittles M, Comité del Registro Nacional de Pacientes con Déficit de Alfa-1-antitripsina. Normativa SEPAR: Diagnóstico y tratamiento del déficit de alfa-1-antitripsina. *Arch Bronconeumol*. 2006; 42:645-59.
- (48) Celli BR, Thomas NE, Anderson JA, Ferguson GT, Jenkins CR, Jones PW, et al. Effect of pharmacotherapy on rate of decline of lung function in chronic obstructive pulmonary disease. Results from the TORCH study. *Am J Respir Crit Care Dis*. 2008; 178:332-8.
- (49) García-Aymerich J, Gómez FP, Benet M, Farrero E, Basagaña X, Gayete A, et al. Identification and prospective validation of clinically relevant chronic obstructive pulmonary disease (COPD) phenotypes. *Thorax*. 2011; 66:430-7.



Fenotipos y endotipos de Asma

Claudio A S Parisi

Presidente Electo de la AAAel

Sección Alergia del Hospital Italiano de Buenos Aires

Asma es un término inespecífico que describe un grupo de síntomas clínicos que se caracterizan por episodios recurrentes de **obstrucción de la vía aérea**, la cual **revierte** espontáneamente o después del uso de medicación. Usualmente se acompaña de **hiperreactividad** y evidencia de **inflamación** crónica. Sin embargo muy pocas veces medimos la inflamación en la práctica diaria, la mayoría de los casos son leves y fáciles de diagnosticar y tratar siendo actualmente el tratamiento con corticoides y agonistas beta adrenérgicos el principal tratamiento.

Se han realizado numerosos estudios teniendo como blanco el proceso inflamatorio Th2 (citoquinas y receptores) pero pocos han sido útiles al llevarlos a la clínica, reflejando probablemente los diversos mecanismos genéticos y medioambientales que interactúan en la patogénesis de la enfermedad.

16

Las primeras definiciones de asma basadas en la clínica establecían dos fenotipos principales, el **Asma extrínseco**: típicamente desde la niñez e IgE mediada y **Asma intrínseco**: se desarrollaba más tardíamente en la vida y no estaba asociada a enfermedad alérgica

Estos conceptos sesgados y la falta de biomarcadores impulsaron el desarrollo de nuevas definiciones no sesgadas y basadas en métodos estadísticos como el análisis de Clústeres.

A partir de esto el término asma aparece como un paraguas que cubre los hallazgos clínicos clave de severidad (función pulmonar, síntomas y exacerbaciones), las características inflamatorias (particularmente las Th2) y la división en los diferentes fenotipos.

Definimos fenotipo como el conjunto de características observables de un organismo que constituyen el resultado de la interacción entre la carga genética y el medio ambiente



Por otro lado el Endotipo es el subtipo de una entidad nosológica que viene definido por un mecanismo funcional o fisiopatológico.

Los fenotipos deben cumplir ciertos requisitos para englobarse en cada uno de los mismos.

Entre ellos tenemos la historia natural unificada y consistente, características clínicas y fisiológicas consistentes, patobiología subyacente común con biomarcadores identificables, bases genéticas similares y respuesta predecible al tratamiento

Todos los estudios de fenotipos de asma encuentran a la edad como un factor de diferenciación crucial mientras que el comienzo temprano de la enfermedad se encuentra consistentemente asociado con una condición más alérgica y el comienzo tardío es asociado a inflamación eosinofílica, obesidad, sexo femenino y generalmente menos alergia.

Woodruff estudia en el 2009 fenotipificación molecular de adultos con asma leve y vírgenes de tratamiento con corticoides, identificaron un fenotipo denominado Th2 high que se detecta en el 50% de los casos y con una marcada sobre expresión de los genes de IL 13

17

Los pacientes Th2 H tenían mayor cantidad de ARNm para IL13 e IL5 en los tejidos, más mastocitos, más eosinófilos, más atopía y engrosamiento de la membrana basal, los Th2 H responden a los corticoides inhalados, mientras que los Th2 Low no lo hacen. Los pacientes con marcador sérico de la IL13 y periostina, mejoran la función pulmonar con anti IL13.

Asma Asociado a Th2

Puede presentarse con eosinofilia precoz (antes de la adolescencia), eosinofilia de inicio tardío o asma inducido por el ejercicio.

Asma alérgica de comienzo temprano Th2

La mayoría de los asmáticos persistentes en la vida adulta que han comenzado los síntomas en la niñez tienen un componente atópico y alérgico. El asma de comienzo temprano se asocia típicamente a otras enfermedades alérgicas como la rinitis y la dermatitis atópica y



los análisis de clusters muestran que las personas con fenotipo de comienzo temprano más severo tienen mayor número de test cutáneos positivos y peor función pulmonar.

Biomarcadores y respuesta al tratamiento

Los **glucocorticoides** son el principal tratamiento y muchos de sus beneficios resultan de la modulación de las citoquinas Th2 y su actividad no es específica.

Son más efectivos en los individuos que tienen valores de **FeNO, eosinófilos en esputo y niveles elevados de periostina**

El **omalizumab** es el único agente biológico aprobado para el tratamiento del asma existen otros estudios que evalúan otros anticuerpos como el antagonista del receptor IL 4Ra , anti IL 13 etc

Asma eosinofílico de comienzo tardío

Eosinófilos elevados en el esputo o séricos, sugieren que pueden ser un blanco terapéutico. La eosinofilia persistente en el esputo a pesar del tratamiento con corticoides se asocia con asma de comienzo en el adulto y una forma menos alérgica, esta forma se asocia frecuentemente con poliposis, sinusitis , AERD, test cutáneos positivos en un 75% pero escasa respuesta alérgica. La historia familiar de asma no es tan común como en el caso del de comienzo temprano y suele ser una forma severa desde el comienzo.

La falta de alergia clínicamente relevante en este fenotipo sugiere que el proceso Th2 es diferente y probablemente más complejo> las citoquinas Th2 se encuentran aumentadas en otros procesos patológicos como en cáncer, la fibrosis intersticial y la enfermedad inflamatoria intestinal.

AERD (Enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina)

En un Asma de comienzo tardío, concomitante con sinusitis severa, poliposis nasal, riesgo de muerte, respuesta no IgE mediada a la AAS y otros inhibidores de la ciclooxigenasa.



La vía de los leucotrienos se encuentra estimulada en la AERD y algunos estudios sugieren que este fenotipo se encuentran relacionados con los genes de esta vía. El grado de superposición entre el asma eosinofílico con AERD y sin AERD no está claro

Biomarcadores

IL13 e IL5 se encuentran presentes en la vía aérea inferior en los pacientes con poliposis nasal. Estudios genéticos que muestran a la periostina en los pólipos nasales del AERD, otras moléculas Th2 presente en grandes cantidades son la 5 lipooxigenasa 1, iNos y eotaxinas. Elevaciones de FeNO y cistenil leucotrienos urinarios también han sido reportados.

Tratamiento

Es un asma refractario a corticoides, los antileucotrienos pueden tener algún beneficio en la función pulmonar del subtipo AERD

Se encuentra en estudio el bloqueo de las vías de la IL4 e IL13 o de la IL5

El anticuerpo monoclonal anti IL 5 demostró efectividad en la reducción de eosinófilos y en la disminución de las exacerbaciones.

Asma inducido por ejercicio

Corresponde al asma cuyos síntomas se experimentan primariamente después del ejercicio físico.

Las personas con AIE tienen asma leve, broncorreactividad con ejercicio (FEV1 10-15%), declinación más severa en condiciones de frío seco. Los mecanismos inflamatorios poco definidos, se da más frecuentemente en atletas atópicos (relación Th2) , eosinofilia en esputo y en los tejidos. También se reportó con bajo nivel de inflamación eosinofílica , con relación menos clara con Th2.



Respuesta al tratamiento

Los modificadores de leucotrienos suprimen el AIE, los anticuerpos monoclonales anti IL9 (ligada a inmunidad Th2 y Th9) también inhiben el AIE , sugiriendo que está relacionado con Th2.

Asma no mediado por Th2

Se conoce muy poco de este subgrupo, los fenotipos subyacentes y los elementos moleculares que lo controlan, afecta al 50% o más de los individuos resistentes a los corticoides.

Muchos pacientes tienen un asma leve a moderado de comienzo en la edad adulta y sin historia de alergia en la niñez.

Muestran menos obstrucción o hiperreactividad que los Th2 high y existe una falta de eficacia de los fármacos para blancos Th2 .

Los factores posiblemente involucrados con el desarrollo de este fenotipo incluyen los siguientes

- ✗ Hiperreactividad del músculo liso no dependiente de la inflamación
- ✗ Genes relacionados al mecanismo de injuria y reparación , SNPs (metaloproteasa 33)
- ✗ El rol de Th1 es menos entendido, el InF g puede aumentar la respuesta de los mastocitos (mod murinos) por lo que puede existir una respuesta mastocitaria Th2 independiente.

Asma relacionada con obesidad

Se ha sugerido que la obesidad tiene un rol sustancial en el desarrollo, control y severidad del asma relacionándose con un mayor gasto de energía durante la respiración, disnea y aumento de las probabilidades de RGE, todos los cuales son diagnósticos diferenciales del asma.

Otros estudios relacionan la obesidad con un estado proinflamatorio con alta expresión de mediadores como TNF a, IL6 y leptinas



Por último la obesidad se asocia frecuentemente con bajos niveles de FeNO, eosinófilos y escasa respuesta a corticoides.

El asma relacionado con obesidad parece ocurrir solo en no Th2 asma. Dos estudios no sesgados soportan también la existencia de un asma de comienzo tardío en un grupo de mujeres la mayoría de las cuales son obesas (mediados de los 40s) mínimamente alérgicas y con síntomas que requirieron intubación.

Asma Neutrófilico

Ha sido inconsistentemente asociado con asma severo pero no hay consenso sobre el nivel de neutrofilia que define el fenotipo.

La neutrofilia es vista frecuentemente en los pacientes tratados con corticoides ya que los mismos inhiben la apoptosis de estas células y contribuyen a su activación.

Por otro lado la neutrofilia pulmonar se asocia a engrosamiento de la pared de la vía aérea, mayor atrapamiento aéreo, mayor expresión de metaloproteinasas, y menor función pulmonar, pero no se asocia a hiperreactividad.

La neutrofilia en el esputo se asocia al asma de comienzo en el adulto con obstrucción severa y reversibilidad incompleta, alto uso de recursos médicos y de corticoides sistémicos.

No hay una relación clara con el tabaquismo.

Un estudio australiano lo asoció con las vías de IL1 y TNF a pero hubo poca asociación clínica, la neutrofilia puede coexistir con eosinofilia asociándose a fenotipos más severos.

Tratamiento

Los corticoides son menos efectivos, un solo estudio sugiere que los macrólidos reducen la expresión de los marcadores neutrófilicos, y mejoran la calidad de vida pero no mejoran el control del asma ni el FEV1, hay falta de eficacia del anti TNF □□



La Inflamación Th17 ha sido fuertemente relacionada a la neutrofilia por lo que se han desarrollado modelos murinos que sobreexpresan este tipo de inflamación, los estudios en humanos se encuentran actualmente en desarrollo.

Se han propuestos numerosos endotipos, aún en estudio. Los diferentes endotipos pueden responder también en forma diferente a los tratamientos y esto daría la posibilidad de poder encontrar nuevos blancos terapéuticos relacionados con la fisiopatología.

Bibliografía

1. Martinez F, Vercelli D. Asthma. *Lancet* 2013. 382(19);1360-72
2. Haldar P et al. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. *Am J Crit Care Med* 2008;178:218-24
3. Moore W C et al. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program. *Am J Crit Respir Med* 2010;181:315-23
4. Wenzel SE et al. Wenzel SE et al. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program. *Nat Med* 2012;18:716-25
5. Woodruff PG et al. T-helper type 2-driven inflammation defines major subphenotypes of asthma. *Am j Respir Crit Care Med* 2009;180:388-95
6. Choi JA et al. Leukotriene-related gene polymorphisms in ASA-intolerant asthma: an association with a haplotype of 5-lipoxygenase. *Genet.* 2004; 114:337-44
7. Hallstrand TS et al. Airway immunopathology of asthma with exercise-induced bronchoconstriction. *JACI* 2005;116:586-93
8. Karjalainen EM et al. Evidence of airway inflammation and remodeling in ski athletes with and without bronchial hyperresponsiveness to methacholine. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161:2086-91
9. Simpsom JL et al. Differential proteolytic enzyme activity in eosinophilic and neutrophilic asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;172:559-65
10. Haldar P et al. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;178:218-224



OVERLAP Asma Y EPOC. Metodología diagnostica en OVERLAP

Walter Mattarucco

Introducción:

En los últimos años la aparición de las guías de tratamiento para EPOC, fundamentalmente, la Iniciativa Global para la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (GOLD), basaron la estrategia terapéutica en la severidad de la obstrucción espirométrica. El tratamiento se intensificaba en base a esta métrica complejizándose en paralelo al empeoramiento de la misma. Como consecuencia del apego a las mismas algunos pacientes respondieron parcial ó inadecuadamente a este esquema. A partir del año 2013 estas mismas guías comenzaron a separar los pacientes en grupos clínicos basados en una evaluación multidimensional, según características (fenotipos), incluyendo síntomas (disnea), eventos (exacerbaciones) y severidad (valor del VEF1) con el objetivo de personalizar el tratamiento y mejorar el pronóstico. Por último los críticos de GOLD insistieron en la descripción de un grupo de pacientes con características mixtas llamado Asthma/COPD Overlap síndrome (ACOS) ó en castellano Síndrome de superposición asma y EPOC. “Debemos fomentar y potenciar el correcto diagnóstico en los primeros niveles asistenciales, para aumentar el diagnóstico y tratamiento en fases más tempranas de la patología, reducir la morbilidad y mejorar la calidad de vida de estos pacientes.” (7)

23

El síndrome: En la práctica diaria de cada uno de nosotros es habitual que un paciente con obstrucción crónica de la vía aérea, no presente, en su historia ó en su respuesta al tratamiento una evolución acorde a la definición de asma o EPOC “puro”; generando incertidumbre en el paciente, que éste traslada a su médico tratante. Dichos pacientes son los que no se ajustan a los elegidos para los estudios de asma y EPOC, por lo tanto no existen guías para su manejo

Desde hace ya casi 20 años con la implementación del diagrama de Venn para los grupos de pacientes con enfermedad obstructiva se observo que además de los fenotipos puros, asma, EPOC, Bronquitis crónica y enfisema como grupos bien definidos existían pacientes con características de una u otra superpuestas. Más recientemente se describieron los fenotipos: EPOC exacerbador, superposición asma EPOC (ACOS).

El objetivo de esta disertación es orientar al médico no especialista en el diagnóstico de esta entidad cuya definición es ambigua y no del



todo específica, considerando el ACOS como un síndrome heterogéneo. Basada en los documentos GINA (capítulo 5) (1) y GOLD (apéndice) (2).

Definición:

“El síndrome de superposición entre asma y EPOC (ACOS), se caracteriza por obstrucción persistente al flujo aéreo con algunos hallazgos usualmente asociados a asma y algunos hallazgos asociados a EPOC. Por lo tanto ACOS se identifica por hallazgos compartidos entre asma y EPOC. (No se puede realizar una definición exacta por falta de evidencia científica).

El grupo de Miravilles define el síndrome de superposición como la presencia de obstrucción parcialmente reversible al flujo aéreo, acompañada de síntomas o signos de aumento de la reversibilidad de la obstrucción; o diagnóstico de EPOC en un paciente con asma presente antes de los 40 años (definición no validada aún). (5)

Metodología diagnóstica: Basaré la explicación en el proceso escalonado que ofrecen las guías mencionadas, Pasos 1, 2, 3.

Paso 1: Detectar la obstrucción crónica. Durante la consulta detectar síntomas y signos característicos: antecedentes de tos, expectoración, disnea, no siempre jerarquizada por el enfermo. El hábito tabáquico y diagnóstico previo de asma ó EPOC, así como tratamientos previos. La tos crónica en los mayores de 60 años predijo obstrucción en el 48% de los casos. En el asma los síntomas son esporádicos y pueden mejorar con tratamiento o espontáneamente. El hábito de fumar, diagnóstico previo y tratamientos son predictivos de obstrucción.(4)

Examen físico: inespecífico, en general. Puede ser normal ó con sibilancias (asma), con signos de atrapamiento aéreo (EPOC).

Radiología: Radiografía AP: generalmente inespecífica, puede presentar los signos típicos de atrapamiento aéreo (hiperclaridad, aplanamiento de los diafragmas, bullas). TAC: la importancia de esta radica básicamente en el diagnóstico de patologías alternativas (bronquiectasias, intersticiopatías, infecciones). La presencia de enfisema, bullas ó patrón en mosaico son característicos de la enfermedad obstructiva.

Debe el médico tomarse el tiempo necesario para interrogar acerca de todo lo descripto y, sobre todo dejar que el paciente exprese cómo y cuando se presentan los síntomas, historia de diagnósticos y episodios agudos de crisis respiratorios, así como la respuesta a los tratamientos de las mismas.

Paso 2: Diagnóstico del síndrome se basa, según las guías, en la presencia de hallazgos a favor de asma y EPOC en forma simultánea



luego del interrogatorio y examen físico y de los estudios radiológicos, utilizando la siguiente planilla:

STEP 2 SYNDROMIC DIAGNOSIS IN ADULTS	
(i) Assemble the features for asthma and for COPD that best describe the patient. (ii) Compare number of features in favour of each diagnosis and select a diagnosis	
Feature: if present suggests -	ASTHMA
Age of onset	<input type="checkbox"/> Before age 20 years
Pattern of symptoms	<input type="checkbox"/> Variation over minutes, hours or days <input type="checkbox"/> Worse during the night or early morning <input type="checkbox"/> Triggered by exercise, emotions including laughter, dust or exposure to allergens
Lung function	<input type="checkbox"/> Record of variable airflow limitation (spirometry or peak flow)
Lung function between symptoms	<input type="checkbox"/> Normal
Past history or family history	<input type="checkbox"/> Previous doctor diagnosis of asthma <input type="checkbox"/> Family history of asthma, and other allergic conditions (allergic rhinitis or eczema)
Time course	<input type="checkbox"/> No worsening of symptoms over time. Variation in symptoms either seasonally, or from year to year <input type="checkbox"/> May improve spontaneously or have an immediate response to bronchodilators or to ICS over weeks
Chest X-ray	<input type="checkbox"/> Normal
	COPD
	<input type="checkbox"/> After age 40 years
	<input type="checkbox"/> Persistent despite treatment <input type="checkbox"/> Good and bad days but always daily symptoms and exertional dyspnea <input type="checkbox"/> Chronic cough & sputum preceded on-set of dyspnea, unrelated to triggers
	<input type="checkbox"/> Record of persistent airflow limitation (FEV ₁ /FVC < 0.7 post-BD)
	<input type="checkbox"/> Abnormal
	<input type="checkbox"/> Previous doctor diagnosis of COPD, chronic bronchitis or emphysema <input type="checkbox"/> Heavy exposure to risk factor: tobacco smoke, biomass fuels
	<input type="checkbox"/> Symptoms slowly worsening over time (progressive course over years) <input type="checkbox"/> Rapid-acting bronchodilator treatment provides only limited relief
	<input type="checkbox"/> Severe hyperinflation
NOTE: • These features best distinguish between asthma and COPD. • Several positive features (3 or more) for either asthma or COPD suggest that diagnosis. • If there are a similar number for both asthma and COPD, consider diagnosis of ACOS	
DIAGNOSIS	Asthma
CONFIDENCE IN DIAGNOSIS	Asthma
	Some features of asthma
	Possible asthma
	Features of both
	Could be ACOS
	Some features of COPD
	Possibly COPD
	COPD

En el caso que se hayan tildado tres o más casillas a favor de asma ó EPOC el diagnóstico de las mismas es el sugerido. Si el número de tildes es similar para asma ó EPOC el diagnóstico de ACOS debe ser considerado.

Esta definición es, por cierto inespecífica debido a que no contamos con la evidencia científica para sustentarla (falta de estudios que incluyan este tipo de pacientes). Una definición más clínica, pero no validada aún es la que aporta el consenso para el fenotipo mixto asma/EPOC: basada en la presencia de dos criterios mayores, ó uno mayor y dos menores.

(MAYORES: respuesta muy positiva a los broncodilatadores, eosinofilia en el esputo, antecedentes de asma;

MENORES: IgE elevada, antecedentes de atopia, respuesta positiva a broncodilatadores).

Paso 3: Espirometría NORMAL: compatible con asma. VEF1/CVF < 0,70 requerida para el diagnóstico de EPOC y usual en el ACOS. AUMENTO VEF1 >12%: alta probabilidad de asma, inusual en EPOC y compatible con ACOS.

Debe tenerse en cuenta que tanto la presencia de reversibilidad como la severidad de la obstrucción dependen de la presencia o no de tratamiento previo y en el día del estudio. Por este motivo, debe tenerse en cuenta estudios previos y los diagnósticos que el paciente conoce.

Otros estudios, no realizados frecuentemente debido a su disponibilidad, tienen poca influencia en el diagnóstico y podrían ser utilizados por el especialista, en caso de dudas diagnósticas.

CONCLUSIONES:

1-El diagnóstico de ACOS o superposición entre asma /EPOC tiene su importancia por las implicancias que tiene para el paciente: pronóstico y focalización en el tratamiento.

2-Es ideal seguir un paso a paso en el proceso diagnóstico.

3-La derivación al especialista tiene su indicación concreta, pero mi consejo: ante cualquier duda es ético solicitar una EVALUACION por el especialista.

Referencias:

1-www.ainasthma.org 2015 Update

2-www.goldcopd.org 2015 Update

3-Joan B. Soriano, MD; the Proportional Venn diagram of Obstructive Lung Disease. CHEST 2003; 124:474-481

4-Detecting patients at a high risk of developing chronic obstructive pulmonary disease in general practice: cross sectional case finding study C P van Schayck, J M C Loozen, E Wagena, R P Akkermans, G J Wesseling. BMJ VOLUME 324 8 JUNE 2002

5-Documento de consenso sobre el fenotipo mixto EPOC-asma en la EPOC Juan José Soler-Cataluña Arch Bronconeumol. 2012; 48 (9):331-337

6-Treatment of COPD by clinical phenotypes: putting old evidence into clinical practice. Marc Miravittles. Eur Respir J 2013; 41: 1252-1256



Avances terapéuticos en Asma

Dr Rubén Darío Paz

Médico Pediatra

Médico especialista en Alergia e Inmunología

Subdirector Carrera Especialista en Alergia e Inmunología

Vicepresidente de AAIBA

INTRODUCCIÓN

Los avances sustanciales en los últimos años de la Inmunología básica, la Genética y la Biología contribuyeron a redefinir la patogenia del Asma como una enfermedad inflamatoria crónica de condición heterogénea, con múltiples efectores inmunes involucrados y de variada expresión clínica. Esto explica por qué, a pesar de los progresos terapéuticos indudables con los corticosteroides inhalados (CSI), agonistas beta de acción prolongada (LABA) y antagonistas de receptores de leucotrienos (LTRA), más del 50 % de los asmáticos evidencian en la actualidad falla del control de la enfermedad con el tratamiento estándar

Descartadas la incorrecta prescripción, la falta de atención a las comorbilidades (obesidad, RGE, tabaquismo, etc), la mala adherencia al tratamiento y el inadecuado uso de los dispositivos inhalatorios, existe un importante grupo de pacientes, con asma persistente moderado-severo, que evidencian fracaso del tratamiento farmacológico. Ante esta realidad asistencial, los efectos secundarios de medicamentos antiasmáticos convencionales, sumada a la prevalencia mundial en aumento y al alto costo económico-sanitario del asma grave y/o no controlado, surge la necesidad de desarrollar nuevas terapéuticas antiasmáticas, que superen las actuales deficiencias y limitaciones, basados en las vías fisiopatológicas principales y según los marcadores individuales de éstas, con un enfoque personalizado en cada paciente

27

FISIOPATOLOGÍA DEL ASMA: Th2 ¿SER O NO SER?

La patogénesis del asma puede ser ampliamente abordada desde cuatro dominios: inflamación Th2, inflamación no Th2, disfunción del músculo liso bronquial y alteraciones de epitelio respiratorio con remodelación de la vía aérea; pudiendo desarrollarse independientes entre sí o como consecuencia uno de otro. Las interacciones entre estos dominios, su causalidad, y el consiguiente impacto sobre la hiperreactividad bronquial y la limitación



obstructiva al flujo aéreo han sido objeto de exhaustivas investigaciones en las últimas décadas

Las interacciones complejas entre genética, epigenética y factores ambientales predisponen a los pacientes a desarrollar un número limitado de patrones normativos inmunológicos disfuncionales. De ello, surgen los conceptos de fenotipos y endotipos del asma

Descritos en 2012 por la Dra Wenzel, los pacientes adultos asmáticos pueden ser incluidos en uno de los siguientes 5 grupos, definidos por sus características clínicas, biológicas, biomarcadores asociados y respuestas terapéuticas. Dentro del asma Th2 asociado (Th2 elevado): Asma alérgico de inicio temprano; el asma eosinofílica persistente de inicio tardío y el asma inducida por ejercicio Dentro del asma no asociado a Th2 (Th2 bajo): Asma relacionado con la obesidad y el asma neutrofílica

Estos nuevos enfoques han llevado al desarrollo de terapias de moléculas y agentes biológicos dirigidos a modular los perfiles Th2 alto o bajo (No asociado a Th2), la disfunción del músculo liso o la remodelación de la vía aérea.

A medida que la comprensión de la patogénesis aumenta, la necesidad de una investigación individualizada y de personalizar el tratamiento y manejo del asma se vuelve más evidente

1. TERAPIAS BIOLÓGICAS

28

Son todos los medicamentos derivados de organismos vivos, de uso diagnóstico, preventivo o terapéutico, donde su mecanismo de acción consiste en mediar reacciones inmunológicas específicas a través de citoquinas recombinantes, interleuquinas, factores de crecimiento, anticuerpos y proteínas de fusión.

Dentro de los agentes utilizados en terapia biológica sobresalen los anticuerpos monoclonales (mAb): Proteínas de alto peso molecular, producidas por una célula híbrida, producto de la fusión entre un clon de linfocito B y una célula plasmática tumoral. Los beneficios del único mAb aprobado para asma, Omalizumab (IgG anti-IgE), han animado a varias líneas de investigación sobre agentes biológicos que se dirigen a las vías centrales en la patogénesis del asma.

TERAPIA BIOLÓGICA DIRIGIDA CONTRA LA INFLAMACIÓN TH2 MEDIADA

NUEVOS ANTICUERPOS MONOCLONALES ANTI IGE

8d6: Nuevo anti-IgE mAb humano, que tiene efecto neutralizante similar Omalizumab y además la capacidad de ligarse a IgE ya unida al FcεRII (de baja afinidad o CD23), con otro mecanismo de acción anti-IgE: Disminución in vitro demostrada de la síntesis de IgE.



Quilizumab (MEMP1972A, Genentech/Roche): anti-IgE mAb, desarrollado estudio fase IIb, para evaluar la eficacia y seguridad en adultos con asma alérgica no controlada con CSI y un controlador adicional (NCT01582503)

AGENTES BIOLÓGICOS ANTI IL-5

La IL-5 es una citoquina producida por LTh2, eosinófilos, basófilos, mastocitos y NK, siendo la principal moduladora de eosinófilos: promueve su diferenciación y liberación en médula ósea, incremento de quimiotaxis, activación y degranulación y reducción de su apoptosis, prolongando su supervivencia. IL-5 tiene efectos limitados sobre otros tipos de células

El receptor de IL-5 (IL-5R), expresado en basófilos y eosinófilos; está formado por 2 subunidades: subunidad α (IL-5R α), IL-5-específica, y una subunidad β común (IL-5R β c), común con IL-3 y GM-CSF, responsable de señalización intracelular

La progresión de las enfermedades asociada a inflamación eosinofílica depende del aumento de producción y liberación de eosinófilos de la médula ósea, seguido de reclutamiento selectivo en sitios de actividad de la enfermedad. Por ello, la inhibición de IL-5 es un nuevo y lógico blanco terapéutico para asma eosinofílico

Mepolizumab (SB 240563,GSK): mAb IgG1 totalmente humanizado con acción antiIL-5, mediante su unión de alta afinidad a IL-5 libre para prevenir unión a IL-5R α en superficie del eosinófilo. Es el primero descrito y el más investigado agente antiIL-5 en ensayos clínicos en pacientes con asma persistente no controlado leve a moderado. Se observó reducción significativa de eosinófilos en esputo y sangre periférica, en biopsias bronquiales y médula ósea. Con adecuada selección de pacientes, en estudios posteriores: reducción muy significativa de exacerbaciones, de las dosis de corticoides orales usados y de los síntomas asmáticos comparado con el grupo placebo, sin cambio en la hiperreactividad bronquial y nulo a leve variación del VEF₁. Tiene aceptable perfil de seguridad y tolerabilidad a la fecha

Reslizumab (SCH55700; Teva Pharmaceuticals): mAb IgG2 humanizado, con igual mecanismo de acción que Mepolizumab pero con menos estudios publicados que éste: administrado por vía intravenosa, en pacientes con asma eosinofílica mal controlada, produjo mejoría significativa del VEF₁ y del control del asma en pacientes con poliposis nasal asociada

Benralizumab (MEDI-563;Astra Zeneca): mAb IgG1 humanizado, bloqueante del IL-5R α y posterior reducción de eosinofilia por citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos. Demostrada seguridad y tolerabilidad en un estudio fase I; actualmente se



encuentran en marcha estudios de fase III multicéntricos para evaluar seguridad y eficacia con diferentes esquema de dosificación

ANTAGONISTAS DE IL-4 E IL-13

IL-4 e IL-13 son blancos terapéuticos importantes en el asma dado su papel significativo en la diferenciación del LThelper hacia producción de citoquinas de perfil Th2, en la diferenciación del LB hacia plasmocito con switch de isotipo para la síntesis de IgE. IL-4 es más potente en la inducción de estas respuestas inmunes. Sin embargo, la IL-13 es la principal citoquina en mediar la respuesta efectora en el órgano blanco inducida por citoquinas Th2 (hiperreactividad bronquial:HRB; hiperplasia de células caliciformes, obstrucción de vía aérea)

IL-4 e IL-13 señalan a través de 2 receptores diferentes, pero con la cadena α común del receptor de IL-4 (IL-4R α), lo que explica sus acciones inmunológicas superpuestas. Los receptores de tipo I (en LB, LT, monocitos, eosinófilos y fibroblastos) se activan sólo por IL-4. Los receptores de tipo II (en las células epiteliales, músculo liso, fibroblastos, monocitos, y LB activadas) se activan tanto por IL4 y IL13. Por este solapamiento, mAb anti IL-4R α pueden inhibir ambas vías

Pascalizumab (Biopharma): mAb antiIL-4 No mostró ningún beneficio
Altrakincept: Receptor soluble de IL-4R humano (sIL-4R), forma secretada natural de IL-4R, conteniendo la porción extracelular de la cadena IL-4R α . Su mecanismo de acción antiIL-4 es neutralizante de IL-4 libre, bloqueando su unión al IL-4R de las superficie celular. Un inhalado de sIL-4R fue probado en ensayos fase I-II en asma persistente moderada; sin poder confirmarse su eficacia, debido a la biodegradación y pobre biodisponibilidad en la vía respiratoria

Pitrakinra (AER 001, BAY-16-9996): Una proteína recombinante mutada por bioingeniería (muteína) de IL-4 con acción antagonista competitiva mediante el bloqueo de la unión al complejo IL-4R α /IL-13R α 1, logrando doble efecto inhibitor antiIL-4 y antiIL-13. Producto biológico administrado por vía inhalatoria (*AerovantTM*) y subcutánea, es utilizado en varios ensayos clínicos en asma severo. Eficaz en la reducción de HBR y en prevenir la fase tardía de la reacción alérgica

Anticuerpos monoclonales anti IL-13

Anrukinzumab (IMA-638) Sin eficacia, su desarrollo fue discontinuado.
Lebrikizumab (MILR 1444A): mAb humanizado que se une específicamente a IL-13, inhibiendo su actividad. En ensayos clínicos, administrado por vía subcutánea cada mes durante 6 meses, se ha demostrado que mejora el FEV1 en pacientes con asma no controlada siendo significativamente mayor el efecto en pacientes con fenotipo Th2-alta (IgE total >100UI/ml y eosinofilia >140/mm³)



Tralokinumab (354-CAT) mAb humanizado que se une específicamente a IL-13

Dupilumab (SANOFI: SAR231893/REGN668): mAb humanizado dirigido contra la subunidad α del IL-4R (IL-4R α), compartida con IL-13. Acción inhibitoria sobre IL-4R En estudio fase II para determinar su seguridad y eficacia en pacientes con asma persistente eosinofílica moderado a severo no controlado con dosis media a altas de CSI + LABA Se demostró diferencia significativa estadísticamente: en la reducción de exacerbaciones del asma en el grupo, en la mejoría de parámetros de función pulmonar (VEF₁; PEF), una reducción en síntomas asmáticos, correlacionado con su actividad biológica, marcada reducción de marcadores inflamatorios (FENO eotaxina-3 e IgE)

TERAPIA BIOLÓGICA DIRIGIDA CONTRA LA INFLAMACIÓN NO Th2 MEDIADA

AntiTNF- α

TNF- α , citoquina fundamental en la respuesta inmune innata, secretada por macrófagos, células inflamatorias y células estructurales de las vías respiratorias (células epiteliales, fibroblastos y células musculares lisas). Fue involucrado en el asma grave refractaria y la remodelación de la vía bronquial con desarrollo de obstrucción fija. Por ello se realizaron ensayos clínicos con antiTNF- α

Etanercept: Proteína dimérica diseñada mediante ingeniería genética por fusión entre el dominio extracelular soluble del receptor-2 del Factor de Necrosis Tumoral (TNFR2/p75) y el dominio Fc de IgG1 humana. Esta proteína de fusión tiene acción neutralizante del TNF libre, al unirse a él. En un gran estudio multicéntrico, se informó que no hubo ninguna mejoría de los parámetros de asma

Anticuerpos Monoclonales antiTNF- α (Infliximab; Adalimumab; Golimumab)

Infliximab: mAb humanizado antiTNF- α . Se inició la investigación en asma con estos agentes biológicos al observar la mejoría clínica reportada en asmáticos que recibieron infliximab como tratamiento de su artritis reumatoidea concurrente

Varios ensayos clínicos (con Infliximab y Golimumab) en asma grave fueron interrumpidos por aumento de la tasa de efectos adversos graves, a pesar de mostrar eficacia: anafilaxia, infecciones graves y enfermedades malignas

Anticuerpos Monoclonales Anti-LT

La inflamación del tracto respiratorio implica la activación de LT, con aumento de LTCD25+, de niveles de IL-2 y cadena α de receptor IL-2 soluble (IL-2R α)



Daclizumab: mAb humanizado dirigido contra el IL-2R, impidiendo unión a IL-2 e inhibiendo su actividad biológica. Existe un único estudio en asma corticorresistente para determinar su eficacia y seguridad (en especial: riesgo de reacción anafiláctica, infecciones virales severas o neoplasias)

Keliximab: mAb anti-CD4 utilizado como tratamiento de Artritis Reumatoide. Único estudio aleatorizado con pequeño grupo de asmáticos corticodependientes

Oxelumab: mAb humanizado bloqueante del ligando de OX40(OX40-L), molécula coestimuladora presente en célula dendrítica Acción: interferir activación de LT Existe estudio fase II en pacientes con asma alérgico leve controlado

KB003 (NCT01603277): mAb anti-GM-CSF (estudio de fase II)

Antagonista de CXCR2: mAb bloqueante de receptores de quimoquinas, para reducir la inflamación neutrofílica por disminución de actividad de IL-8. En ensayos iniciales demostró pequeñas mejoras en control del asma y exacerbaciones leves.

Antagonistas de IL-17

La IL-17, citoquina producida por LTh17, es vital en la respuesta inflamatoria no Th2: incrementada en sangre, esputo y submucosa de asmáticos moderados a graves; se une a variados IL-17R, cuya activación produce secreción de citoquinas reclutadoras y activadores de neutrófilos (IL-1 β , IL-6, TNF- α , y GM-CSF)

Brodalumab: mAb humanizado antagonista del IL-17R α , inhibiendo eficazmente la señalización de varias citoquinas de la familia IL-17, incluyendo IL-25. En ensayo de fase IIa comparado con placebo, para adultos con asma de moderada-severa: Demostró seguridad pero dudosa eficacia, con críticas al diseño del estudio

2. ULTRALABA(AGONISTAS β ADRENÉRGICOS DE ACCIÓN ULTRALARGA)

Los LABA de una sólo toma diaria, utilizados en EPOC asociados a CSI, tienen el objetivo de mantener eficacia mejorando la dosificación Actualmente se comercializa el indacaterol; indacaterol + budesonide; vilanterol + fluticasona furoato. Pero se encuentran en estudio nuevos ultralabas como el carmoterol, milvaterol, olodaterol, LAS 100977 y PF 610355.

3. LAMA (ANTAGONISTAS MUSCARÍNICOS DE ACCIÓN PROLONGADA)



Hay una creciente evidencia de que los LAMAs pueden tener un papel en el logro de control en los casos de asma refractaria, sin problemas serios de seguridad

4. TERMOPLASTIA BRONQUIAL (TB)

Nueva opción terapéutica para pacientes con asma refractaria y remodelación de la vía aérea, única aprobada por la FDA, consistente en la aplicación de calor generado por radiofrecuencia a través de un catéter por fibrobroncoscopia; su objetivo es disminuir la cantidad de músculo liso bronquial en la vía aérea proximal Logra mejora de la calidad de vida y disminución de reagudizaciones graves, sin mejorar el VEF-1, pero con pequeño aumento en los eventos adversos a corto plazo: Mayor incidencia de neumonía, hospitalización, y atelectasia lobular. Por lo tanto, se requiere cuidadosa evaluación de los predictores de beneficio y riesgo

Se reportan efecto reductor del engrosamiento de la membrana basal y la neovascularización para los agentes biológicos anti-IgE y anti-IL-5; pero se desconoce si tienen beneficio sostenido después de su retiro. Terapias como el anti-VEGF(anti-factor de crecimiento del endotelio vascular), utilizadas en cáncer y fibrosis experimentalmente, no se han probado aún en asma

CONCLUSIONES

Varias vías biológicas han sido identificado en los últimos 20 años que pueden conducir a tratamientos para el asma eficaces en el futuro cercano

El reto para el manejo venidero del asma es ser capaz de personalizar la atención a nivel individual. Esto significa que el paciente correcto debe ser identificado para recibir un tratamiento específico y la respuesta debe ser monitoreada a través de medidas de resultado apropiadas



JORNADA DE ACTUALIZACION EN PNIE

Los signos del cuerpo

Lic. Lina E. Ledesma

Integrante del grupo de estudios interdisciplinarios del Comité Psique de AAIBA

“Nadie sabe lo que el cuerpo puede” B.de Spinoza

En “El Hombre Ilustrado”, de Ray Bradbury, el narrador conoce a un personaje curioso con el cuerpo cubierto de tatuajes. Mágicamente, éstos adquieren vida al caer la tarde y comienzan a desplegar su propia historia. Cada tatuaje genera un cuento.

Ojalá tuviéramos la genialidad de Bradbury para descifrar y convertir en relato los signos que marcan los cuerpos.

El signo es un indicador que remite a otro orden de realidad.

Signos serían, tanto los tatuajes y accesorios que “marcan” y adornan el cuerpo, como las llamadas “afecciones” de la piel (dermatitis, acné, psoriasis, etc.), padecimientos estos en los que la persona queda generalmente capturada. Algo similar ocurre con ciertos hábitos posturales. En todos estos casos, la superficie corporal muestra algo que no puede ser verbalizado.

Los tatuajes son señales indelebles en la piel que se realizan introduciendo materiales colorantes (metales) bajo la epidermis.

Su origen se remonta a la era neolítica y su sentido varía a lo largo de la historia. Son siempre una marca, de honor o deshonor, del lugar de origen, de jerarquía, de protesta, de moda, etc. Pueden ser impuestos por otros, como las marcas de los nazis. O una elección personal.

No hay una “edad del tatoo”, pero lo observamos con más frecuencia en adolescentes y adultos jóvenes.

Esa es la población con la que trabajo desde hace años.

En la relación con los pacientes, el primer contacto (visual) es con un cuerpo que nos afecta de determinada manera, seamos conscientes o no del tipo de afectación.

Este cuerpo nos “habla” en un código diferente al discursivo. Una tarea central para paciente y terapeuta es el desciframiento de ese lenguaje corporal que es el que, en general, le presta sentido al padecimiento.



Mi pregunta sería “¿qué me dice el cuerpo de tal o cual paciente?” o “¿qué me devela y qué me oculta?”

Es curioso que habitualmente digamos “un cuerpo tatuado” y no “una piel tatuada”. Para el observador, casi siempre la superficie corporal llamada piel “es” el cuerpo.

Didieu Anzieu crea el concepto de “Yo piel”. El Yo piel sería la creación evolutiva, en simultáneo, de un cuerpo subjetivado o una subjetividad (Yo) corporizada. Habría una equivalencia entre la relación del Yo con el pensamiento y la de la piel con el cuerpo en su totalidad. De ahí que la falla de algunas de las funciones del Yo se acompañe con signos en la piel.

Las funciones del Yo piel son homólogas a las funciones de la piel. Ambos se implican, son indisociables. La piel es envoltura (continente), sostén, frontera entre el adentro y el afuera, barrera protectora, filtro, superficie de inscripción, pantalla proyectiva, etc. El Yo cumple las mismas funciones en el orden del pensamiento. Ambos tienen funciones estratégicas.

Más aun, esa “envoltura” llamada piel sería la trama en la que se va tejiendo la identidad desde antes de nacer. La piel es la mediadora privilegiada entre las necesidades propias del neonato humano y ese Yo Auxiliar primero (la madre) que posibilita la satisfacción y la vida.

De esa relación estructurante nace el psiquismo. Este psiquismo tiene la función de representar en la escena psíquica todo lo existente.

Esto solo es posible a partir del desprendimiento de un yo capaz de reconocer a ese partenaire originario (la madre) como algo exterior a sí.

Dice Piera Aulagnier : “La realidad se presenta al yo como espacio exterior no reducible al suyo propio, y como espacio que contiene los objetos cuyo yo espera convertir en sus ‘haberés’”

Este yo establece la separación entre dos categorías: la de ser y la de tener. Lo que soy y/o quisiera ser y lo que tengo y/o quisiera tener.

Además, toma para sí una función antes ejercida por la madre, la función de anticipación de sí mismo, que sostiene su proyecto identificadorio y su relación con el tiempo.

El momento en que se distingue lo interior de sí de lo exterior a sí es la piedra fundacional de la identidad. La identidad no es algo hecho y definitivo, es una construcción permanente a lo largo de la vida.



Todo está sometido a la alternancia de permanencia y cambio. El Yo deberá tramitar su identidad de modo de poder reconocerse (permanencia) a pesar de los cambios.

El cuerpo es un patrimonio del yo en el que los cambios son muy perceptibles, tanto desde la percepción interna como desde la imagen que devuelve el espejo.

¿Cómo juega la representación corporal para el yo?

De entrada, si hay un vínculo suficientemente placentero, desde ese placer vivido en y por el cuerpo, queda representado originariamente un “cuerpo-placer”. Este “cuerpo-placer” es el primer bien propio, la primera posesión del yo y la más preciada.

Aun así, el cuerpo no se define en el registro del ser sino como dos entidades, el yo y su cuerpo. “Yo tengo un cuerpo”. Además del cuerpo-placer, el yo se encuentra con un “cuerpo-sufrimiento”. Acá, este cuerpo-objeto se revela como no idéntico al yo sino como definitivamente exterior. El cuerpo-sufrimiento objetivo entra en contradicción con el cuerpo pensado como cuerpo-placer. Esta antinomia entre lo pensado y su referente real provoca la más dramática ambivalencia. Por un lado, la necesidad de eliminar la fuente de sufrimiento y por otro la imposibilidad de prescindir de ese cuerpo que le permite ser un existente para sí y para los demás.

En las afecciones de la piel aparece muchas veces un profundo rechazo por el cuerpo, vivido no solo como ajeno sino también como una carga muy pesada.

Volviendo a los signos del cuerpo y a la piel como trama de los movimientos identificatorios, caben algunas reflexiones.

Hay una especialidad médica, la Dermatología, cuyo objeto es la piel. Hay, además, muchísimos trabajos acerca de las funciones y la significación de la piel en la producción de subjetividad.

No obstante, sigue siendo un espacio enigmático.

La piel expresa en el síntoma el drama interior del sujeto, pero en un código que es siempre singular y que resiste a su interpretación. En muchos casos, el médico encuentra el fármaco que alivie o restaure esa envoltura lastimada. Pero en mi experiencia, las afecciones de piel son difíciles de resolver.

Creo que hay ahí un déficit de cuerpo-placer que le dificulta al yo dirimir los conflictos en la economía identificatoria. Como si no



podiera disponer de un patrimonio libidinal (vital) que le permitiera disfrutar de sí, de su cuerpo y de los objetos exteriores significativos. Es como si la dermatitis, la psoriasis, etc. hablaran de un cuerpo-sufrimiento inscripto a fuego en la historia vincular del sujeto.

Los tatuajes y otros “adornos”, parecen ser signos con sentido diferente. En general, hay una decisión voluntaria de “decorarse”.

Si lo tomamos en relación a las vicisitudes de la identidad, el tatuaje ofrece una sensación de “permanencia” que, en el caso de los adolescentes, da la tranquilidad de ser él mismo a pesar de los cambios corporales y las nuevas demandas sociales.

Pareciera que, al elegir un tatoo, intentan traducir en forma pictórica la representación que tienen de sí y la imagen que quieren transmitir a los demás. Hay una suerte de proyección al futuro, del orden del deseo y la expresión de una imagería ligada al Ideal del Yo o al Yo Ideal.

Con la ayuda de otro (el tatuador) escribe sobre su piel una historia de la que aun no se apropió. Pero que, aun así, lo diferencia de los demás.

La adolescencia es una franja etaria cuyos límites se han vuelto difusos. Se define más bien por la existencia de ciertos rasgos, una subjetividad atravesada por rupturas y cambios críticos, pobre en recursos simbólicos que le garanticen al sujeto que él es el mismo a pesar de los cambios.

Para los grupalistas, Kaës en particular, el tatuaje suele ser un emblema de pertenencia. Es la marca identificatoria que remite a un nosotros-soporte de identidad. Ser a partir de pertenecer.

Es el caso de los tatuajes de las tribus urbanas o los tatuajes tumberos que muchas veces funcionan como elementos contrafóbicos.

El tatoo tiene un estatuto paradójal. Es, al mismo tiempo, un emblema de pertenencia y una marca que me distingue de los demás como objeto único.

BIBLIOGRAFIA

- Aulagnier, P. : “La violencia de la interpretación”, Amorrortu
- Aulagnier, Piera : “Los destinos del placer”, Paidós
- Bradbury, Ray ; “El Hombre Ilustrado” , Minotauro
- Sami Ali : “Lo visual y lo táctil”, Amorrortu
- Ulnik, Jorge : “El Psicoanálisis y la piel”, Paidós



Influencia de los vínculos familiares en el abordaje de la dermatitis atópica.

Lic. Silvina Stambuli

Según el Consenso Nacional de Dermatitis Atópica, Giachetti, Greco, Scacchi, Flores y Castro, (2013, p.1) señalan que

La dermatitis atópica (DA) es una enfermedad inflamatoria crónica caracterizada por brotes y remisiones que suele durar varios meses o años y afecta a más del 10% de la población pediátrica, comprometiendo frecuentemente la calidad de vida de los pacientes y sus familias. Ha aumentado notablemente su frecuencia en las últimas décadas.

Algunas investigaciones hablan acerca del estrés y el sistema inmunitario en relación con la dermatitis atópica. Un ejemplo lo constituye un artículo publicado por la Red de Revistas Científicas de América Latina el Caribe, España y Portugal, Antuña Bernardo, García Vega y González Menéndez (2002) sostienen que cuando el organismo se activa ante una situación estresante el sistema inmunitario se inhibe. En este artículo se concluye, en relación a la expresión clínica de la dermatitis atópica, que posiblemente esta última sea consecuencia de la combinación de agentes genéticos, inmunológicos y ambientales, aclarando que el estrés jugaría un papel precipitador, o sea incrementando el riesgo para que el organismo acelere el proceso patológico.

(Antuña et al., 2002) sostienen que en la dermatitis atópica se debe valorar aspectos no sólo en relación al niño, sino al sistema progenitor-niño.

En otro artículo titulado factores biológicos y psicológicos de la dermatitis atópica, sus autores Salamanca Sanabria y Hewitt Ramirez (2011) ponen de manifiesto que tanto las experiencias traumáticas en la infancia, como dificultades en las relaciones sociales constituirían aspectos predisponentes asociados a la enfermedad, en esto incluyen las relaciones con los padres o personas cercanas, como situaciones generadoras de estrés.

En los artículos mencionados anteriormente se realiza un abordaje de la dermatitis atópica teniendo en cuenta la intervención de diferentes factores respecto de la expresión clínica de la enfermedad, las



situaciones estresantes planteadas, incluyen a la familia. Podemos pensar en familias disfuncionales, y a los vínculos que se establecen entre sus miembros, en relación con el desencadenamiento de la enfermedad.

Para Winnicott (1963) la madurez es sinónimo de salud, él sostiene que los padres podrán proveer todo lo necesario para que un niño sea sano, esto en términos de madurez propia para cada edad.

Ulnik (2011), cita en su libro a Anzieu (1987) quien sostiene, en relación a experiencias con pacientes dermatológicos, que algunas enfermedades de la piel tendrían relación con exceso de estimulación y otras veces con estimulación insuficiente por parte de la madre.

Rotemberg (2007) sostiene que el hogar es constitutivo de un sentimiento de pertenencia y sostén entre sus miembros, resalta como un hecho importante para los hijos que estos puedan sentirse parte del proyecto familiar, que los padres puedan aceptar el reconocimiento de sus hijos como propios y que puedan reconocer también el hecho de respetar que los hijos son seres independientes de ellos.

Lo anteriormente expuesto por los autores, considero, da cuenta de la importancia del papel que juega la familia en relación al desarrollo emocional de los hijos. Si bien en un principio es la madre la primera que toma contacto con el bebé, y quién otorga a éste los primeros cuidados, es importante, desde ya, incluir a ambos padres en este proceso. Es gracias a los padres que un niño podrá crecer y desarrollarse en un ambiente sano, atravesando así cada etapa propia a su madurez.

Ulnik (2011), señala que la piel puede expresar diferentes estados afectivos como miedo, ira, irritabilidad, vergüenza, nerviosismo, etc., también puede expresar protección, desprotección.

A veces observamos como muchos de nuestros sentimientos internos se exteriorizan y se hacen visibles a través de ella.

Como observadora de un dispositivo de abordaje interdisciplinario de patología mental y de piel, donde concurren familias con hijos con distintas patologías, pero donde la dermatitis atópica es la que más prevalece, podemos pensar la enfermedad en relación con lo que muchas veces está silenciado, lo no dicho, lo no elaborado, el niño como exteriorizando, a través de su piel todo una trama familiar carente de afecto algunas veces, exceso del mismo otras.



La piel del niño que padece dermatitis atópica sufre determinados síntomas como prurito y eczemas, esto trae aparejado obviamente intensas molestias en el niño que lo padece pero también en su entorno que sufre y se preocupa por él.

Podemos pensar que las lesiones derivadas de la patología son el puntapié inicial para ahondar en lo no visible. Muchas veces cuando lo silenciado sale a la luz, los síntomas externos comienzan a alivianar, y esto da cuenta de algo muy importante que tiene que ver con no hacer hincapié sólo en el niño, y en la enfermedad que lo aqueja y lo hace padecer, sino en tratar de establecer una conexión entre lo visible y aquello que aún se mantiene invisibilizado, y que no incumbe solamente al niño, sino a al vínculo de este con su entorno familiar.

Podemos preguntarnos ¿Qué papel cumple el eczema, en la dermatitis atópica?, Rotemberg (2007) dice que el eczema es una expresión en la piel del bebé que muchas veces aparece cuando existen desencuentros entre la mamá y el bebé. Rotemberg (2007, p.89) señala que “los padres pueden querer mucho a su hijo pero no saber cómo comprenderlo del modo en que precisa para su organización psicoafectiva”.

Muchas veces se observan relaciones familiares patológicas, y lo importante a resaltar es que a veces los padres del grupo familiar provienen de senos familiares también disfuncionales, y como consecuencia de ello carecerían de herramientas necesarias, a veces, para poder enfrentar un proyecto familiar, y todo lo que ello conlleva.

La enfermedad podría ser una forma que tiene el niño de detenerse, de no crecer, podríamos pensar como una forma de pedir que lo escuchen, que lo entiendan, que lo sostengan en su sufrimiento.

Suele suceder que los padres de los niños aquejados por dermatitis atópica, angustiados, se concentran en la sintomatología propia de la enfermedad, sin hacer hincapié en la integración psique-soma, esto, cabe aclarar, no es culpa la familia, que suele desconocer o se le dificulta poder realizar dicha integración, sino más bien de la poca posibilidad que tenemos para poder pensar nuestros padecimientos físicos y su relación con lo psicológico.

Desde la dermatología, y en el caso en particular que nos atañe que es la dermatitis atópica, podrán aplicarse determinados fármacos

sobre la piel del niño aquejado para aliviar la sintomatología, pero el cuerpo del niño habla, grita a veces a través de esas lesiones que podrían simbolizar el pedido de ayuda. Muchas veces cuando las ausencias familiares comienzan a convertirse en presencias, cuando los padres comienzan a tener registro de esa relación, de ese vínculo, o cuando empieza a existir una concientización de ciertos hábitos que se creen normales dentro del seno familiar, los síntomas del niño comienzan a mejorar, esto tiene lugar, a través de un espacio donde se conjugan diferentes historias, diferentes personas, pero donde paralelamente es allí en esas diferencias, donde se podrá también encontrar puntos de coincidencia, y esto constituye, muchas veces, un punto de sanación.

La palabra empieza a aparecer allí, palabra que se oculta debajo de ese eczema. Cuando el tema de los síntomas de la patología, y todo lo que esta conlleva deja de ser centro de preocupación para dar paso así a la palabra, a través de la escucha de los padres a los hijos, de la escucha de los padres respecto de los profesionales, y de la escucha entre las familias entre sí, la piel mejora, esa misma piel que seguramente careció de contención suficiente, o por el contrario tuvo un exceso de la misma. Esa misma piel que sufre externamente pero que también estaría expresando el sufrimiento interno de cada niño, es la misma que paulatinamente comienza a renacer para tejer nuevos encuentros, nuevas historias con madre, padre, y o hermanos a veces.

Se observa que los niños a través del juego que emprenden con los otros niños, o a través del dibujo expresan lo que no pueden decir con palabras, plasman allí toda una trama familiar oculta, constituyendo esto un espacio propicio para poder el niño hacer manifiesto todo aquello que dentro de su entorno familiar no puede ser expresado.

Mientras que los adultos a través de la palabra dan lugar a la expresión de sus emociones, los niños hacen lo mismo a través de la creatividad, cada uno a su tiempo, podrá expresar lo que siente.

En una conferencia en la que se habla sobre psiconeuroinmunoendocrinología, el Dr. Oakley Ray(2003), expresa algo muy importante en relación a dejar de ver a la medicina como solamente centrada en lo biológico, perdiendo así una visión más integral de la persona que concurre al médico, él mismo expresa que la gente no concurre a su médico solamente porque un dolor los



aqueja, contrariamente, las personas anhelan que los especialistas los escuchen en su sufrimiento que a veces no se relaciona con un padecer corporal.

Oakley Ray(2003) señala que todo aquello que pensamos y creemos tendrá efectos positivos o negativos sobre la salud física. Y resalta que la ciencia psicológica tiene como desafío determinar cuáles son los mecanismos psicobiológicos que están implicados y hasta qué punto lo están.

En relación a la observación que he realizado, se trata justamente de poder escuchar al niño que padece la enfermedad y a su familia, a través de un abordaje interdisciplinario, en donde intervienen médicos y psicólogos.

Desde la psiconeuroinmunoendocrinología, Oakley Ray(2003 p.1) señala “Se necesitan nuevas formas de caracterizar los problemas médicos porque ahora se conocen los factores no médicos que ayudan a la gente a resistir la enfermedad y a vivir más”.

Conclusiones

Considero importante que se pueda abordar la temática de la dermatitis atópica desde una perspectiva biopsicosocial. Así es como de este modo, y en el caso que nos compete, se deja de centrar la patología solamente en el cuerpo del niño afectado, y se la ubica en relación al contexto familiar de cada niño en particular y analizando las relaciones existentes en cada vínculo.



BIBLIOGRAFÍA

Antuña Bernardo, Susana; García-Vega, Elena; González Menéndez, Ana. (2002). Aspectos psicológicos de los enfermos con dermatitis atópica: una revisión. *Clínica y Salud*, Sin mes, 285-306.

Giachetti, A et al (2013). Consenso Nacional de Dermatitis Atópica 2013. Buenos Aires

Ray, O. (2003). Cómo la mente enferma y cura al cuerpo. La ciencia de la psiconeuroinmunoendocrinología. Conferencia Estados Unidos. Simposio Internacional de la Sección de "Clasificación, Evaluación Diagnóstica y Nomenclatura" de la Asociación Mundial de Psiquiatría. Diagnóstico psiquiátrico y Neuropsicofarmacología Realizado el 13, 14 y 15 de Agosto de 2003 / Hotel Sheraton Córdoba. Recuperado el 03, julio, 2009 de <http://www.gador.com.ar/iyd/alplax.pdf>

Rotemberg, E (2007) La escuela para padres. En *Hijos difíciles-padres desorientados. Padres difíciles-Hijos desorientados*. 25-52. Buenos Aires. Lugar Editorial. S.A.

Rotemberg, E (2007) Empezar bien. En *Hijos difíciles-Padres desorientados. Padres difíciles-Hijos desorientados*. 59-90. Buenos Aires. Lugar Editorial. S.A.

Salamanca Sanabria, Alicia and Hewitt Ramirez, Nohelia. Factores biológicos y psicológicos de la dermatitis atópica. *Psychol. av. discip.* [online]. 2011, vol.5, n.1 [cited 2015-08-19], pp. 47-58 . Available from:

<http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1900-23862011000100005&lng=en&nrm=iso>. ISSN 1900-2386.

Ulnik, J. (2011). El yo- piel de Didier Anzieu. En *El psicoanálisis y la piel*. Buenos Aires. 63-84. Paidós.

Ulnik, J. (2011) La piel en la obra de Freud. En *El psicoanálisis y la piel*. 25-60. Buenos Aires. Paidós.

Winnicott, D.W.(1963) De la dependencia a la independencia en el desarrollo del individuo. En *Los Procesos de Maduración y el Ambiente Facilitador. Estudios para una teoría del Desarrollo Emocional*. 108-120. Paidós: Buenos Aires, 1993.



Medicina y Psiconeuroinmunoendocrinología del Estrés

Dra. María Eugenia Lacour

Alergista e inmunóloga AAIBA UBA. Medicina y PNIE del Estrés
Favaloro-AMA

draeugenialacour@gmail.com

El Síndrome de Estrés viene ocupando lugares más prominentes a medida que avanza este Siglo.

El Síndrome de Estrés va cobrándose víctimas porque no es igual despertar una diabetes 20 años antes en la vida de una persona. No es lo mismo. O un asma o una arritmia o etc, es una larga lista, como vemos los médicos en nuestra consulta diaria y en la guardia desde 2001.

Es importante que se diagnostique dicho Síndrome y en este sentido se precisa una formación que no hemos recibido en la Facultad hasta ahora. Una formación en Neurociencias, en Psiconeuroinmunoendocrinología, en los exámenes de laboratorio adecuados y suficientes, en su interpretación, dentro de este Síndrome que es complejo y multifactorial.

Cuando hay un Síndrome de Estrés su tratamiento es de varias especialidades médicas y multidisciplinario y el médico o profesional de la Salud que recibe primero al paciente puede ampliar su función de agente de Salud sospechando dicho Síndrome y haciendo su derivación a tiempo. Porqué a tiempo? Porque el estrés sostenido en el tiempo es causal de debut o recurrencia de patología leves a severas. Por ej, un paciente que debuta con gastritis puede ir a su gastroenterólogo y recibir el diagnóstico y tratamiento adecuados al síntoma, y que ocurriría si ese paciente tuviera a un médico que a tiempo vea no solo el síntoma sino un contexto de pre Estrés o Estrés declarado y le de atención médica más amplia trabajando en conjunto con un médico especializado en PsicoNeuroInmunoEndocrinología del Estrés?



Un caso

Paciente de 43 años sexo femenino

Que debuta con una taquicardia paroxística supraventricular la cual es sintomática con deterioro del sensorio en dos oportunidades asistiendo a guardia donde se debió llegar a hacer uso de adenosina endovenosa para revertir la arritmia ya que era sintomática.

Se puede medicar posteriormente como bien se medicó con verapamilo y quedar así, de por vida. O se puede medicar con verapamilo y encarar el contexto disparador con su medición de parámetros biológicos de estrés y de tests como el Maslach propios de la Medicina del Estrés. Se eligió este camino por la suerte de encontrar un cardiólogo que sospechó Síndrome de estrés y en la actualidad la paciente revirtió estresores y ya no precisa recibir el verapamilo excepto en casos muy excepcionales y con muy buena respuesta.

Es un buen resultado. Y sin embargo cabe la pregunta qué hubiera pasado si la paciente hubiera recibido atención de su síndrome de estrés antes del debut de la enfermedad? Quizás no se hubiese despertado esta “huella” fisiológica o fisiopatológica y la paciente se hubiera ahorrado terminar en la Guardia, recibir 2 veces Adenosina con su riesgo y quizás tendría menos palpitaciones residuales y uso de verapamilo a demanda?.

La casuística de pacientes muestra buenos resultados.

La intención de este escrito es ampliar y despertar nuestras habilidades de pesquisa médica al contexto de Estrés y derivar a tiempo al paciente para una evaluación de estrés con un eje ya alterado a pesar de los síntomas inespecíficos. No es igual sospechar y diagnosticar el contexto de estrés ante una gastritis que ante una ulcera gastroduodenal con el paciente ya en la camilla de Emergencias. No es igual. Y podemos ser mejores agentes de Salud y cumplir nuestra vocación no solo de curar sino de prevenir.



Relevancia clínica y experimental de los autoanticuerpos en el LES y en los Síndromes neuropsiquiátricos asociados.

Dra. Graciela Ramos.

Laboratorio de Inmunología. Area Neuroinmunología.

Unidad de Inmunología e Histocompatibilidad.Hospital C.G. Durand.

Dado que los pacientes con LES, en la actualidad, viven muchos años más, experimentan más manifestaciones de enfermedad del SNC. De los 19 síndromes definidos en 1999 por ACR (American College of Rheumatology, 1999) cada uno de los cuales constituye una manifestación de lupus neuropsiquiátrico (NP), el más extendido es el deterioro cognitivo progresivo, lo que no se correlaciona con la actividad de la enfermedad ni con el tratamiento del LES.

NR2A y NR2B son cadenas de polipéptidos que se asocian con el polipéptido NR1 para formar un receptor de NMDA (Ozawa y col., 1998). El ligando natural para estos NMDAR es el glutamato. Recientemente se han identificado un subconjunto de autoanticuerpos anti-DNA en pacientes con LES que se unen tanto a las subunidades NR2A y NR2B que reconocen a una secuencia de consenso pentapéptido presente en ambas proteínas (DeGiorgio et al, 2001;.. Gaynor et al, 1997; Sharma et al., 2003). Estos anticuerpos causan la apoptosis de las neuronas in vitro en cultivos cerebrales fetales humanos e in vivo después de la inyección directa en el cerebro del ratón. Por otra parte, los anticuerpos con reactividad cruzada a DNA y NR2 están presentes en el líquido cefalorraquídeo (LCR) de pacientes con LES que experimentan deterioro cognitivo (DeGiorgio et al., 2001). Los estudios de la patología cerebral en cepas de ratones propensos al lupus son difíciles porque tienen un amplio espectro de autoanticuerpos y tienen presencia de células inflamatorias en cerebro.

Ratones BALB / c inmunizados con el péptido mimotopo DNA dispuestos como un octámero en un esqueleto de polilisina (MAP-péptido) desarrollan reactividad cruzada anti-DNA ds y anti-NR2 (Gaynor et al, 1997;.. Putterman y Diamond, 1998).

Este modelo ofrece la oportunidad de examinar si, y bajo qué condiciones, estos autoanticuerpos pueden causar patología cerebral y disfunción cognitiva. Permittiéndonos examinar el efecto de un autoanticuerpo sistémico sin causas de confusión para evaluar daño cerebral, brindando la oportunidad de estudiar el potencial terapéutico de antagonistas del receptor de NMDA.

Bibliografía.

J Immunol (2010);185:2637-2640.// Journal of Internal Medicine (2010) 269; 36–44.

Mod Rheumatol (2009) 19:457–468.

PNAS October 26, 2010, vol. 107, no. 43, 18569–18574.



Abordaje psicoterapéutico cognitivo conductual en el tratamiento de la psoriasis

Lic. Verónica Meza

La psoriasis se define como una enfermedad inflamatoria crónica de la piel, no contagiosa, caracterizada por lesiones escamosas, engrosadas e inflamadas, de diversos tamaños y configuración, cuya localización casi siempre es simétrica. Aproximadamente un 2% de la población argentina la padece, lo que representa entre 800.000 y 1.000.000 de personas. Su edad de inicio es variable y puede ubicarse tanto en la infancia tardía o la pubertad, como a partir de la cuarta década de vida.

Si bien se desconoce la etiopatogenia de la enfermedad, se la considera como una afección de naturaleza inmunológica, de predisposición genética y desencadenantes multifactoriales. Entre los factores que influyen en su curso se identifican los inmunológicos, infecciosos, metabólicos, medicamentosos, endocrinológicos, psicógenos y ambientales. Dentro de las variables psicológicas cobra especial importancia el estrés psíquico, identificado por los pacientes como responsable de gran parte de sus brotes de psoriasis.

Impacto del estrés en el desencadenamiento de la psoriasis

Asociado con frecuencia a elevados niveles de activación simpática y dificultades de regulación emocional, el estrés genera una serie de cambios endocrinos e inmunológicos, que alteran el balance homeostático del organismo y disminuyen el umbral de aparición de la enfermedad en individuos con alta vulnerabilidad.

La teoría transaccional del estrés postulada por Lazarus y Folkman brinda un encuadre adecuado para esclarecer los trastornos psicosomáticos. Es caracterizado como una experiencia que surge de las transacciones entre el individuo y su entorno externo, en especial en aquellas en las que se manifiesta un desajuste entre los recursos individuales y un entorno que es considerado amenazante. Los procesos centrales que intervienen en esta relación son la **evaluación cognitiva** y el **afrontamiento**. Mediante la evaluación cognitiva las personas valoran la significación de los sucesos en relación con su bienestar personal. La *evaluación primaria*, presente en cada interacción, puede dar lugar a tres modalidades: irrelevante, cuando un individuo considera que un acontecimiento no conlleva



consecuencias para él; benigno-positivo, si considera el evento como favorable para lograr o mantener el bienestar personal; y por último, la evaluación estresante, que incluye valoraciones que implican daño o pérdida (cuando percibe que ha recibido ya algún perjuicio), amenaza (cuando aun no han ocurrido daños o pérdidas, pero se prevé que ocurrirán) o desafío (cuando hay una valoración de las fuerzas necesarias para confrontar el evento). La *evaluación secundaria* se refiere a la valoración de los recursos personales para afrontar la situación. Por último, la *reevaluación* implica una retroalimentación y permite realizar correcciones respecto a valoraciones previas.

Con respecto al **afrontamiento**, se entiende como el conjunto de procesos cognitivos y conductuales constantemente cambiantes que se ponen en juego para manejar las demandas específicas externas y/o internas evaluadas como excedentes de los recursos del individuo. Las funciones del afrontamiento pueden diferenciarse entre las que buscan manipular o alterar el problema y las dirigidas a regular la respuesta emocional producida por el problema.

Aunque ciertas presiones y demandas ambientales producen estrés en la mayoría de las personas, es posible identificar diferencias individuales y grupales, en lo que atañe a la intensidad y estilo de respuesta. Se ha descrito que los pacientes de psoriasis suelen presentar un índice elevado de ansiedad, tendencia a la frustración y falta de exteriorización de su agresividad, lo cual sugiere una mayor vulnerabilidad al estrés. Con relación al impacto que la psoriasis genera en los dominios personales, sociales y emocionales de los individuos afectados se verifica que la modificación de la imagen corporal que implica la patología, con el consecuente estigma social, deviene en una situación diaria de estrés. Son estas vivencias personales cotidianas, crónicas y recurrentes, consideradas de bajo nivel de estrés, las que varios autores señalan como desencadenantes de la exacerbación de la psoriasis.

Tratamiento psicoterapéutico

La psicoterapia individual de orientación cognitivo conductual ha sido utilizada exitosamente en el tratamiento de la psoriasis, haciendo hincapié en el manejo eficaz de los estresores de la vida cotidiana. Basada en un modelo de intervención dirigido a brindar al paciente una mejor comprensión del trastorno y rectificar conductas desadaptadas y cogniciones distorsionadas, emplea estrategias que

le permiten lograr la disminución de la frecuencia y magnitud de las crisis y su influencia a nivel emocional y conductual. El tratamiento combina el entrenamiento en una respuesta incompatible con la ansiedad, como la relajación muscular progresiva, con la reestructuración cognitiva como herramienta para cambiar la valoración de la situación estresante, cuando se interprete falsamente como desbordante de los recursos del individuo.

Relajación muscular profunda

Disponer de una técnica de relajación brinda una importante ayuda para afrontar eficazmente las demandas cotidianas y mejorar la calidad de vida, tan afectada en los pacientes de psoriasis. Tanto en el plano fisiológico como subjetivo, la relajación produce efectos inhibidores de la ansiedad. El objetivo básico de esta técnica es que paciente logre el control de la activación del sistema nervioso autónomo prescindiendo del soporte de recursos externos. La relajación muscular profunda consiste en enseñar al paciente a relajarse mediante ejercicios en los que se tensa y distiende alternadamente los distintos grupos musculares, al tiempo que se realiza respiración abdominal. La disminución del tono muscular se transmite al cerebro a través de las vías aferentes provenientes de los músculos estriados y alcanza la formación reticular con proyecciones sobre la corteza y el sistema límbico. Así, la relajación pone en funcionamiento la rama parasimpática del sistema nervioso autónomo en oposición a los efectos de la rama simpática. En consecuencia la relajación inhibe la ansiedad progresivamente, logrando que el cuerpo reduzca su grado de activación, verificándose el descenso de la frecuencia e intensidad del ritmo cardíaco, de la tensión muscular tónica y de la secreción de adrenalina y noradrenalina, entre otros cambios. Los beneficios de esta técnica se hacen evidentes en la medida en que el paciente realice ensayos continuos y regulares.

Reestructuración cognitiva

Los supuestos teóricos en que se basa la reestructuración cognitiva (RC) sostienen que: 1) el modo en que las personas estructuran cognitivamente sus experiencias ejerce una influencia primordial en la forma en cómo se sienten y actúan y en las reacciones físicas que experimentan, 2) es posible identificar las cogniciones de las personas a través de métodos como la entrevista, cuestionarios y autorregistros; y 3) es posible modificar las cogniciones de las

personas, lo cual puede emplearse para lograr cambios terapéuticos. El modelo en que se basa la RC ha sido denominado ABC por algunos autores. Según este marco clínico, tras un acontecimiento activador (suceso o situación de la vida real denominado momento A), se da lugar al desarrollo de un sistema de creencias apropiadas o inapropiadas por parte del paciente (B), a partir de las cuales el sujeto desarrolla emociones, pensamientos y acciones (C, consecuencias). El objetivo terapéutico es la modificación de patrones de pensamiento irracional que interfieren con su bienestar. En una primera etapa de psicodiagnóstico se buscará descubrir cuales son las creencias irracionales que producen emociones o conductas disfuncionales, y en qué medida contribuyen con los problemas del paciente. Se lo instruye en la confección de una planilla de autorregistro donde, identificando las situaciones estresantes, volcará los pensamientos y consecuencias emocionales y conductuales asociados, de acuerdo al modelo ABC. En la etapa siguiente se busca una comprensión intelectual profunda sobre la naturaleza de sus creencias irracionales realizando una evaluación lógica de las mismas, que incluye los siguientes logros: entender que muchos pensamientos son automáticos e involuntarios y pueden estar tan naturalizados que escapan a la atención consciente, salvo que se realice un esfuerzo para identificarlos; que se asegure de que ha discriminado los pensamientos relevantes que producen el malestar emocional; procurar no confundir pensamientos y emociones; escribir pensamientos concretos y en forma discriminada. El paso siguiente consiste en crear nuevas ideas racionales y actuar en contra de las creencias irracionales a favor de automatizar las primeras. Puede utilizarse un autorregistro más completo que incluya pensamientos alternativos y consecuencias deseables. Se apunta a discriminar entre los valores no absolutos (preferencias o deseos) y valores absolutistas (necesidades, demandas). Durante todo el proceso el terapeuta recurrirá al dialogo socrático o debate de las ideas irracionales, instrucción en resolución de problemas, uso de frases de superación, empleo de recursos humorísticos, historias, parábolas y biblioterapia. En la etapa final se busca fortalecer los hábitos racionales del paciente, para que en adelante él sea su propio terapeuta.



Conclusiones

Cada persona es parte activa de su estrés y, de acuerdo al modelo presentado, al cambiar la percepción que se tiene de alguna situación o de sus propios recursos se modifica la percepción de los potenciales estresores.

Las técnicas psicoterapéuticas que determinan un mejor afrontamiento de los estresores potencian la respuesta inmune en los pacientes de psoriasis, hecho comprobado por estudios experimentales que valoran parámetros inmunológicos.

El empleo de procedimientos combinados como la relajación muscular progresiva y reestructuración cognitiva brinda herramientas concretas a los pacientes para minimizar sus problemas emocionales y sus conductas desadaptativas, mejorando así su calidad de vida. Para finalizar, resulta fundamental dirigir la atención a las primeras etapas del proceso de estrés, trabajando con los sujetos desde una perspectiva de prevención y tratamiento del mismo, contemplando la evaluación cognitiva permanente de los eventos y los recursos propios para hacer frente a los desafíos de la vida cotidiana.

BIBLIOGRAFÍA

Bados A. y García Grau E., La técnica de la reestructuración cognitiva. Facultad de Psicología, Universidad de Barcelona, 2010.

Bernard, M. y Ellis, A. Aplicaciones clínicas de la terapia racional emotiva, Descleé de Brouwer, Bilbao 1990, Cap. 1- Qué es la Terapia Racional emotiva

Brufau R. y otros, Estilos de personalidad en pacientes con psoriasis, revista Anales de Psicología 2010, vol. 26, nº 2 (julio), 335-340.

García M.J. y Ruiz S. Estrés, calidad de vida y psoriasis: estado actual. Revista Psiquiatría biológica, Vol. 8. Nº 04. Julio 2001.

González Ramírez MT, Landeró Hernández R. Confirmación de un modelo explicativo del estrés y de los síntomas psicósomáticos mediante ecuaciones estructurales. Rev Panam Salud Pública. 2008; 23(1): 7–18

Labrador F. y Muñoz J.: Manual de técnicas de modificación y terapia de la conducta, Pirámide, Madrid, 1997. Cap 13: Técnicas de control de la activación: relajación y respiración.

Lazarus, R. y Folkman, S. Estrés y procesos cognitivos. Barcelona 1986, Ediciones Martínez Roca.

Pérez-Armas R, Doural-Estrada D, Chávez-Valera P. Aspectos psicológicos para el manejo de la psoriasis. Revista Finlay [revista en Internet]. 2013 [citado 2015 Jul 19]; 3(4):[aprox. 3 p.].



“Alcances y desarrollo de la Evaluación Neurocognitiva en un Hospital Público”

La Interdisciplina Posible

Equipo de Evaluación Neurocognitiva Facultad de Psicología UBA
Hospital Durand

Lic. Castro Ema Liliana, Lic. Vera Inés Cristina, Lic. Juárez Valeria, Lic. Iglesias María Fernanda, Lic. Lebrón Mario.

Existen diferentes modalidades de participación de los equipos de Evaluación Neurocognitiva en el ámbito hospitalario. Dada la dinámica institucional consistente en la intersección de la asistencia, la docencia y la investigación nos proponemos revisar las experiencias y posibilidades de nuestro quehacer.

En esta oportunidad vamos a recrear nuestra actividad en tres espacios disímiles

- a) Detección, diagnóstico y seguimiento de pacientes con deterioro cognitivo leve/moderado mediante la aplicación de controles a distancia.
- b) Estudios interdisciplinarios de pacientes hipertensos con deterioro cognitivo leve a moderado y su eventual correlación con la lesión vascular retiniana.
- c) Control y seguimiento del período de tratamiento hormonal de carga en el pre quirúrgico de la intervención de reasignación de sexo.

a) Experiencia de telemonitoreo en el seguimiento de pacientes con deterioro cognitivo.

Esta práctica consiste en desarrollar un seguimiento telefónico proactivo en pacientes con deterioro cognitivo leve.

Aclaremos en primer lugar que los pacientes que llegan a nuestro equipo lo hacen a través de sus profesionales tratantes con el objetivo de detectar un posible deterioro cognitivo y/o para evaluar la evolución del mismo.

Es reconocido que el estándar de oro en la evaluación cognitiva está representado por la aplicación personal, a cargo de profesionales entrenados, de una batería de pruebas seleccionadas lo que insume varias horas y más de una sesión.

Nuestro equipo cumple con esa etapa aplicando baterías de test que evalúan las diferentes funciones cognitivas, además de la entrevista clínica al paciente y a familiar o cuidador del mismo. (Se entiende por cuidador a aquella persona que acompaña y puede dar información del desempeño cotidiano del paciente).



A partir de ese momento proponemos el control telefónico (primer control a los 6 meses) no se incluyen en este protocolo los pacientes con deterioro cognitivo moderado/grave, y a aquellos que rechazan la propuesta o que no cuentan con la contención cotidiana de terceros. Esperamos con este sistema mejorar la participación, reducir los costos, facilitar la adherencia al tratamiento, evitar el estrés del traslado y la espera, además de cubrir una amplia zona geográfica, todo lo que en conclusión optimizaría el control evolutivo. Los resultados preliminares del primer año de aplicación nos permiten sostener que estos objetivos pueden ser alcanzados. Cabe destacar que la evaluación telefónica no reemplaza la evaluación presencial, solamente logra espaciarla en el tiempo o adelantarla en el caso que nos resulte pertinente.

b) Exploración del valor del examen retiniano como marcador biológico precoz de deterioro cognitivo en pacientes hipertensos.

Esta claramente establecido que la HTA es un factor de riesgo significativo del deterioro cognitivo y la demencia.

Intentamos evaluar en qué medida las alteraciones vasculares retinianas pueden considerarse de valor pronóstico en pacientes libres de manifestaciones clínicas francas de deterioro.

Con esta finalidad incluimos en protocolo todos los hipertensos luego del examen retiniano, manifiesten o no deterioro cognitivo

c) Evaluación y seguimiento neurocognitivo de pacientes bajo tratamiento prolongado de carga hormonal.

Numerosa bibliografía internacional alerta sobre la posibilidad de algunas implicancias neurocognitivas secundarias a la medicación hormonal prolongada.

Nosotros presentamos aquí los resultados del seguimiento de estos tratamientos previos a la cirugía transgénero.

Evaluación neuropsicologica

La neuropsicología es la ciencia que estudia las funciones mentales superiores, cognitivas-emocionales, en relación a la estructura y las funciones cerebrales que las sustentan (Miller, J.M.Muñoz Céspedes 1996)

La evaluación neuropsicologica permite determinar la calidad y la severidad de una lesión y su modificación en el tiempo. Es un estudio complementario a estudios neurológicos, psiquiátricos, y otros.



Permite determinar la presencia de deterioro cognitivo y contribuir al diagnóstico diferencial

Cuantitativamente los puntajes de cada uno de los test administrados aportan una información objetiva del déficit, mientras que la dimensión cualitativa de la evaluación permite una observación detallada del paciente frente a la tarea, analizando por un lado las estrategias utilizadas como así también todos los aspectos emocionales que intervinieron en su desarrollo.

Áreas evaluadas y baterías utilizadas

A continuación describimos brevemente la batería de test que utilizamos, teniendo en cuenta que muchas veces dependiendo de los grados de deterioro o áreas de menor rendimiento, las mismas pueden ser modificadas

MINI- MENTAL STATE EXAMINATION DE FOLSTEIN (MMSE): Esta es una breve prueba de cuestionario de 30 puntos que se utiliza para la detección de deterioro cognitivo. Se utiliza comúnmente para la detección de la demencia. También permite estimar la gravedad del deterioro y para el seguimiento del curso de los cambios cognitivos con el tiempo, es una manera eficaz para documentar la respuesta al tratamiento.

FIGURA COMPLEJA DE REY-OSTERRIETH (FCR): Evalúa la organización perceptual y la memoria visual en individuos con lesión cerebral, mediante la copia y reproducción de la figura tras un periodo de interferencia. Se valora la capacidad de organización y planificación para la resolución de problemas así como su capacidad visoconstructiva

SPAN DIGITOS DIRECTO E INVERSO: Prueba de dígitos directos e inversos de la Escala de Inteligencia de adultos de WAIS III (Wechsler, 1997,2002). Esta prueba está relacionada con la atención sostenida y la memoria de trabajo.

FLUENCIA VERBAL SEMANTICA Y FONOLÓGICA: Evalúa la capacidad de generar la mayor cantidad de palabras que comiencen con determinada letra (fluencia fonológica) o que pertenezcan a una determinada categoría (fluencia semántica), de almacenamiento y recuperación de información guardada en la memoria en un breve periodo de tiempo (1 minuto).

PENSAMIENTO ABSTRACTO: El pensamiento abstracto permite la construcción de un concepto. Dentro del pensamiento lo que más



evaluamos es la formación de conceptos que es un proceso que consiste en crear o idear reglas de clasificación de la realidad. Este test evalúa el deterioro cognitivo y las deficiencias intelectuales.

TEST DE APRENDIZAJE AUDITIVO VERBAL DE REY (Rey 1964):

Es una prueba que valora la curva de aprendizaje verbal, memoria inmediata, recuerdo tras interferencia y reconocimiento.

TEST DEL RELOJ: El test del dibujo del reloj es una prueba de detección sencilla, rápida y fácil aplicación empleada para valorar el estado cognitivo del sujeto. Evalúa diferentes mecanismos implicados en la ejecución de la tarea, fundamentalmente funciones viso perceptivas, viso motoras, viso constructivas, planificación y ejecución motoras.

TRAIL MAKIN A y B: Mide habilidades motoras, viso espaciales de búsqueda visual y atención sostenida, la parte B además implica flexibilidad mental y atención dividida.

ESCALA DEPRESION DE BECK: Creado por el psicólogo conductista Aarón T. Beck, es un cuestionario auto administrado que consta de 21 preguntas de respuesta múltiple. Es un instrumento utilizado para medir la severidad de una depresión, pero el resultado del BDI no es suficiente para realizar un diagnostico de depresión, se necesitan otras evaluaciones complementarias (entrevista psicológica psiquiátrica, valoración del contexto psicosocial, et).

EI ACE-R: Addenbroks Cognitive Examination, fue desarrollado con el fin de proporcionar un test abreviado y sensible para los estadios tempranos de la demencia, con capacidad de diferenciar entre los diferentes tipos de demencia: Enfermedad de Alzheimer, Demencia Frontotemporal, Parálisis Supranuclear Progresiva y otros síndromes parkinsonianos.

INECO Frontal Screening (IFS): La combinación del ACE y el IFS permite la mejor diferenciación de pacientes con distintos tipos de demencia.

Conclusiones

Entendemos que nuestra actividad hace a la conformación de una exitosa comunidad terapéutica dentro de la equidad protagonizada por pacientes, familiares, psicólogos y especialistas de las diferentes ramas de la medicina, que participan interdisciplinariamente con una



adecuada inserción en el contexto que nos permite aspirar al saber transdisciplinario.

Bibliografía:

1)Castro L, Vera I, Juárez V, Iglesias F, Lebrón M, Perassolo M, Porta O, Cairola P, Sánchez S, Chiapella A, (noviembre de 2014). Valoración de la percepción subjetiva de deterioro en la evaluación neurocognitiva.50º jornadas científicas anuales del hospital "Dr. Carlos G. Durand".

2)Castro L, Vera I, Juárez V, Iglesias F, Lebron M, Perassolo M, Sánchez S, Chiapella A, (noviembre de 2014) Telemonitorización de pacientes con deterioro cognitivo leve. VI Congreso Internacional de Investigaciones y Práctica Profesional en Psicología de la Facultad de Psicología de la Universidad de Buenos Aires, las XXI Jornadas de Investigación de la misma Facultad y el X Encuentro de Investigaciones en Psicología del MERCOSUR.

3)Castro L, Vera I, Juárez V, Iglesias F, Antón D, Grecco A, Álvarez M, Perassolo M, Bella J, Sánchez S, Chiapella A, (noviembre de 2014) Examen retiniano como marcador biológico precoz del deterioro en hipertensos.VI Congreso Internacional de Investigaciones y Práctica Profesional en Psicología de la Facultad de Psicología de la Universidad de Buenos Aires, las XXI Jornadas de Investigación de la misma Facultad y el X Encuentro de Investigaciones en Psicología del MERCOSUR.

4)Castro L, Vera I, Juárez V, Iglesias F, Sánchez S, Perassolo M, Chiapella A, (2013 noviembre). Telecontinuidad de Cuidado en Pacientes con Deterioro Cognitivo. En las XLIX Jornadas Científicas Anuales del Hospital Durand. Buenos Aires.

5)Castro L, Vera I, Juárez V, Iglesias F, Perassolo M, Sánchez S, Chiapella A, Hipertensión Arterial y Deterioro Cognitivo. (2012). IV Congreso Internacional de Investigación y Práctica Profesional en Psicología.

6)Castro L, Vera I, Juárez V, Iglesias F, Di Pace J, Hryb J, Porta O, Perassolo M, Sánchez S, Chiapella A, Factores de Riesgo Vascular y Deterioro Cognitivo. (2012) XLVIII Jornadas Científicas anuales del Hospital "Dr. Carlos G. Durand".

7)Darren B, Taichman, Jason Christie, Rosette Biester, Jennifer Mortensen, Joanne White. (2005).Validación de una breve batería de teléfono para evaluación neurocognitiva de los pacientes con hipertensión arterial pulmonar. RespiratoryResearch, 6(1):39-39.

8)Dirección General de Asistencia Sanitaria. Plan de Telecontinuidad de cuidados mediante seguimiento telefónico a pacientes de unidades de hospitalización por salud responde.



<http://www.centrodesaluddebollullos.es/Centrodesalud/Enfermeria/Documentacion%20Distrito/Documentos/Continuidad%20de%20Cuidados/Plan%20de%20Telecontinuidad.pdf>

Güemes Careaga I. Telemonitorización en pacientes con insuficiencia cardiaca o enfermedad obstructiva crónica. Revisión sistemática de la literatura. Departamento de Sanidad y Consumo. Gobierno Vasco, 2012. Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias: Nº Eku I12-01.

9) Juan Carlos Contel a, Blanca Muntané b, Lourdes Camp c. (2012). La atención al paciente crónico en situación de complejidad: el reto de construir un escenario de atención integrada. Care of the chronic patient in a complex situation: the challenge of building an integrated care scenario. <http://zl.elsevier.es/es/revista/atencion-primaria-27/la-atencion-al-paciente-cronico-situacion-complejidad-90097203-special-article-2012>.

10) Martí, Marisa; Fabrellas, Núria; Chicote, Senta; Escribano, Vanessa; Raventós, Àngels; and Padilla, Neus (2009) "Llamada al autocuidado. Seguimiento telefónico a enfermedades crónicas," Revista de Innovación Sanitaria y Atención Integrada: Vol. 1: Iss. 3, Article 7.

11) Vicario, A., Martínez, C., Barreto, D., (2005). Evolución cognitiva en pacientes con hipertensión arterial. Alcmeon 48 Año XV, vol. 12, Nro. 4, Pág. 383-390.

12) Ding, J; Patton, N; y Col. "Retinal Microvascular Abnormality and Cognitive Dysfunction" Br, J, Ophthalmol. 2008; 92: 1017-1025.

13) Gato, NM; Varma, R; y Col. "Anormalidades Microvasculares Retinianas y la Función Cognitiva en Adultos Latinos en los Angeles" Ophthalmology y Epidemiology. 2012; Vol. 19 (3): 127-36.

14) Haan, N; Espelendan, MA; y Col. "Cognitive Function and Retinal and Ischemic Brain Changes" Neurology. 2012 Mar 27; 78 (13): 942-9.

15) Intramed. La retinopatía, sumada a la hipertensión, afecta negativamente la función cognitiva. <http://content.karger.com/sitemap/404.asp>

16) Intramed. Retinopatía y deterioro cognitivo a edad avanzada. Relaciones entre alteraciones retinianas y función cognitiva. Stroke 2007; 38: 2041-2047

17) Intramed. Dres. Wong TY, Mitchell P. Retinopatía hipertensiva . No existe un consenso sobre la clasificación de la RH o si el examen retiniano es útil como identificador de riesgos vasculares. <http://content.nejm.org/cgi/content/full/351/22/2310>

18) Ikram, MK; Cheung, CY; y Col; "Retinal Pathology as Biomarker for Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease" J. Neurosurg. Psychiatry. 2012, Sep; 83(9): 917-22.



- 19) Lesag, SR; Mosle, TH; y Col; "Anormalidades Microvasculares Retinianas y Deterioro Cognitivo" *Neurology*. 2009. Vol 3: (11): 862-8.
- 20) Michelle, L; Baker, MD; y Col; "Retinal Microvascular Signs, Cognitive Function and Dementia in Older Persons" *Stroke*, 2007; 38: 2041-47.
- 21) Marta Susana Martin; la andropausia o menopausia masculina. Cambios físicos y psicológicos.
- 22) Modificaciones cognitivas inducidas por androgenoterapia. Lic. Beatriz Grebel, Lic. Ines Melijovich, Lic. Corina Schvindlerman, Dr. O. Levalle Hospital Carlos G Durand, División Endocrinología, Sector Reproducción Humana.
- 23) El tratamiento convencional de cáncer de próstata contribuye al deterioro cognitivo. <http://www.doctornews.org/el-tratamiento-convencional-de-cancer-de-prostata-contribuye-al-deterioro-cognitivo/>
- 24) Terapia hormonal (privación de andrógenos) contra el cáncer de próstata. <http://www.cancer.org/espanol/cancer/cancerdeprostata/guiadetallada/cancer-de-prostata-treating-hormone-therapy>
- 25) La terapia de reemplazo hormonal no influye en el avance de la aterosclerosis. <http://vidayestilo.terra.com.co/salud/la-terapia-de-reemplazo-hormonal-no-influye-en-el-avance-de-la-aterosclerosis,1c2175d953387410VgnCLD200000b2bf46d0RCRD.htm>
- 26) "Histerectomía, Ooforectomía y Función Cognitiva en Mujeres Ancianas." <http://www.bago.com/bago/bagoarg/biblio/geriat132web.htm>
- 27) Terapia de reemplazo hormonal para la función cognitiva en mujeres posmenopáusicas. Lethaby A, Hogervorst E, Richards M, Yesufu A, Yaffe K



JORNADA DE ACTUALIZACION EN VACUNAS

Vacunas en adultos y adolescentes:

Dra. Beatriz Lauge

No existen Dudas en cuanto a la eficacia y costo/ efectividad de los programas de vacunación; sin embargo la vacunación del adulto, es una estrategia que aún no se encuentra totalmente instalada en forma rutinaria en la práctica médica. Los adultos, los adultos mayores y los adolescentes son grupos etareos prácticamente olvidados en lo que respecta a la vacunación. ¿Por qué es importante la vacunación del adulto? Porque en general no han sido vacunados durante la niñez y la inmunidad adquirida por medio de la vacunación se va debilitando a medida el individuo va envejeciendo. Por otro lado muchas de las vacunas que si han recibido son vacunas a base de toxoides las cuales requieren de refuerzos para garantizar protección efectiva. Otro motivo no menos importante es la existencia de enfermedades infectocontagiosas que afectan a los adultos para las cuales existen vacunas libres y gratuitas. Además la vacunación limita el impacto en lo que respecta a la morbimortalidad por enfermedades inmunoprevenibles; principalmente en pacientes con comorbilidades (Insuficiencia cardiaca congestiva, Diabetes, Enfermedad obstructiva crónica, Insuficiencia renal, Asma etc.)Ademas los adultos actúan como reservorios de enfermedades y la vacunación evita la trasmisión a huéspedes susceptibles.

¿Qué vacunas pueden y deben recibir los adultos: Vacuna Antineumocócica ,Vacuna Antigripal, Vacuna contra la Varicela ,Vacunas, Triple Bacteriana acelular (DTPa), y Doble Bacteriana (DT),Vacunas de Hepatitis A y B ,Vacuna contra la fiebre Amarilla ,Vacuna contra la Fiebre Hemorrágica Argentina, Vacuna contra el Papiloma Humano ,Vacuna contra Herpes Zoster. **Vacuna Antineumocócica:** Las infecciones por *Streptococcus pneumoniae* (SPn) son una causa importante de morbilidad y mortalidad en todo el mundo. En adultos es la primer causa de neumonía bacteriana de la comunidad (NAC) y enfermedad neumocócica invasiva (ENI). Según el informe de la OMS, las causas infecciosas representan la 2º causa de muerte (25,5%) y las infecciones del tracto respiratorio inferior (neumonía) constituyen la principal causa de muerte de niños y adultos (4,3 millones de muertes por año, de los cuales 1,6 millones son por *S. pneumoniae*. La incidencia de NAC en el adulto comienza incrementarse a partir de los 50 años y suele afectar con más frecuencia a individuos con comorbilidades. En Argentina se encuentran disponibles 2 (dos) vacunas contra el SPn: polisacárida



23-valente (VPN23) y conjugada 13-valente (VCN13). La vacuna polivalente de polisacáridos (PPSV23) incluye 23 serotipos: 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, 33F. Cubre el 88% de los serotipos que causan Enfermedad invasiva (ENI). Producen respuesta de Anticuerpos IgM y no generan Linfocitos B de memoria. Genera anticuerpos protectores a las 2 semanas de aplicación y se considera efectiva en prevenir ENI en un 60 -80% de los vacunados. La vacuna VPN23 brinda una protección global de 56% al 81%; en adultos inmunocompetentes de 75%, en grupos de riesgo (DBT, enfermedad coronaria, EPOC, insuficiencia cardíaca congestiva, asplenia anatómica) de 65% al 84%. Disminución en la hospitalización por NAC de 29% a 74%.

Vacuna conjugada PCV13: En las vacunas conjugada; se acoplan químicamente los polisacáridos(PS) capsulares a una proteína de transporte inmunogénica, que hace que la generación de anticuerpos sea T- dependiente; cada PS se une en forma covalente a la proteína diftérica no toxica CRM 197, y genera Linfocitos B de memoria por lo cual es inmunogénica en niños menores de 2 años, presenta mayor nivel de anticuerpos en algunos de los serotipos que presentan en común con la polisacárida 23-valente (1, 3, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19 A, 19F, 23F), agregar un serotipo adicional (6A) y lograr una mejor respuesta de anticuerpos frente a dosis subsecuentes. Induce respuesta de memoria inmunológica ante la reexposición al antígeno. Disminuye la portación orofaríngea; brinda inmunidad de rebaño. Como desventaja presenta menor la cobertura de cepas de neumococo.

Recomendaciones de la sociedad Argentina de infectología:

Personas > 65 años: - Una dosis de VCN13 al cumplir 65 años, seguida de una dosis de VPN23 con un intervalo mínimo de 2 (dos) meses.

Personas entre 18 y 64 años con enfermedades crónicas no inmunosupresoras o con una comorbilidad: Una dosis de VPN23.

Personas con dos o más comorbilidades o pacientes que tengan antecedentes de haber padecido alguna forma de Enfermedad Neumocócica Invasiva (ENI) (respiratoria o no respiratoria) sin haberse detectado un factor de riesgo evidente administrar: una dosis de VCN13 seguida de una dosis de VPN23 a los 2 (dos) meses como intervalo mínimo. Administrar otra dosis de VPN23 a los 5 años de la anterior y una última a los 65 años; si pasaron más de 5 años de la dosis previa.

Vacuna Antigripal: Los virus de la influenza pertenecen a la familia orthomyxoviridae y se distinguen tres tipos antigénicos (A, B y C) El virus de la gripe, principalmente el A y el B son responsable de patología en el humano. Las cepas del tipo A y B se clasifican en subtipos de acuerdo con dos antígenos de superficie: hemaglutinina (H) y neuraminidasa (N). Dentro de los virus del tipo A que producen



enfermedad en el ser humano se reconocen tres subtipos de hemaglutinina (H1, H2 y H3) y dos subtipos de neuraminidasa (N1 y N2). Los virus B, si bien más estables antigénicamente, también presentan variaciones. Hay cambios discontinuos mayores en los antígenos H o N, conocidos como cambio antigénico o “shift” y otros menores “drift”. Los cambios menores son los responsables de las epidemias y los mayores de las pandemias. El 90% de las muertes durante la circulación del virus de influenza estacional se observan en los adultos mayores. Entre las complicaciones más frecuentes se encuentran: neumonitis producida por el propio virus de influenza, neumonía bacteriana sobre agregada y descompensación de enfermedades crónicas. En pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) la vacuna contra influenza se asoció a una reducción del 44% al 91% en las exacerbaciones de esta enfermedad. La vacuna antigripal se puede aplicar a partir de los 6 meses de edad. En Argentina además de todos los adultos mayores, los grupos de indicación de la vacuna incluyen todos aquellos con mayor riesgo de complicaciones, Entre ellos; pacientes con enfermedad respiratoria crónica, EPOC, enfisema, Asma moderada y grave. La OMS publica en septiembre de 2015 las recomendaciones para la composición de la vacuna antigripal trivalente que será utilizada en la temporada gripal 2015 en el hemisferio sur. Para la temporada de vacunación 2015 en Argentina se dispone de vacuna inactivada de virus fragmentados o *split* y purificados o de subunidades, elaborada en huevos embrionados de pollo e inactivados para administración intramuscular y que incluye los siguientes componentes: Cepa análoga a A/California/7/2009 (H1N1)pdm09, Cepa análoga a A/ Switzerland/9715293/2013 (H3N2)^a, Cepa análoga a B/Phuket/3073/2013 (linaje Yamaga). Se encuentra contraindicada en personas con antecedente de anafilaxia al huevo o a algún componente de la vacuna. Sin embargo, los individuos de riesgo que hayan experimentado alergia severa al huevo y deban recibir la vacuna, pueden recibirla luego de ser desensibilizados a las proteínas del mismo o recibiendo la vacuna en dos dosis (10% inicial y el 90% restante a los 30 minutos si no hubo reacciones). En el caso de alergia al timerosal, deben recibir una vacuna sin dicho conservante. No debe ser administrada a pacientes con antecedentes de Guillain Barré.

Vacuna contra la fiebre amarilla :Agente inmunizante: es una suspensión liofilizada, envasada al vacío, de virus vivos atenuados de la cepa 17D-204(Stamaril) y de la cepa 17DD(Bio- Manguinhos) obtenida de cultivos en huevos embrionados de gallina. Se indica a partir del año de edad a toda persona que habite en áreas de alto riesgo de fiebre amarilla departamento limítrofes con Brasil y



Bolivia. Se administra una dosis de 0,5 ml, vía intramuscular en la región anterolateral del muslo (niños) y deltoides en el adulto. Revacunación: cada 10 años. Efectos adversos: Leves: de 0 al 42% de los vacunados. Graves: Enfermedad vicerotrópica (60% de mortalidad), Enfermedad neurológica, Reacción anafiláctica. Está contraindicada en niños menores de 6 meses, personas con antecedentes de enfermedad de timo (de cualquier estirpe), Miastenia gravis, Reacción anafiláctica a la ingestión de huevos y sus derivados, Inmunocomprometidos (en especial, oncohematológicos), Embarazo, lactancia. Se debe tener precaución en mayores de 60 años que se vacunan por primera vez, Niños entre 6 y 9 meses de edad.

Vacuna contra la fiebre hemorrágica Argentina (Candid # 1)

Agente inmunizante: cepa viva atenuada homónima del virus Junín. Indicaciones y edad: a partir de los 15 años en aéreas endémicas de las provincias de Santa Fe Córdoba, Buenos Aires y La Pampa, la administración debe llevarse por lo menos un mes antes de que se realicen las actividades de riesgo. Se administra una única dosis de 0,5 ml, vía intramuscular en deltoides; presenta una inmunogenicidad y eficacia clínica: superior al 95% y efectividad del 98%. Efectos adversos descriptos hasta 3 semanas posteriores a la vacunación: cefaleas, decaimiento, mialgias, vómitos, dolor retroocular, mareos, lumbalgia y exantema. Leucopenias, plaquetopenias y microhematuria. Locales: dolor, picazón, eritema y leve induración en el sitio de aplicación. Contraindicaciones: embarazo, lactancia, déficit inmunitario congénito o adquirido. Enfermedad aguda febril, afecciones crónicas malignas o descompensadas, terapias inmunosupresoras.

Doble viral (SR) o Triple viral (SRP): Entre 5 y 50 años que no presenten 2 dosis con componente antisarampionoso deben completar el esquema con un intervalo de 1 mes, especialmente personal de salud, docentes, turismo y transporte. **Vacuna contra**

varicela: puede indicarse a niños a partir de los 12 meses, adolescentes y adultos susceptibles. Dos dosis de 0,5 ml cada una con un intervalo de 4-8 semanas vía subcutánea. Contraindicada: embarazo, inmunocomprometidos severos, anafilaxia.

Vacuna contra el VPH: Están licenciadas dos vacunas contra el HPV, una cuadrivalente (Gardasil) contra tipos de HPV 6-11-16-18 y otra bivalente 16 y 18. (Cervarix). La Gardasil está licenciada su uso a partir de los 9 años para hombres y mujeres. Esquemas: bivalente: 0, 1,6 cuadrivalente 0,2,6.

Vacunas para la hepatitis A y B: A partir del 2012 se incorpora la vacunación universal de la población para la hepatitis B, en especial en menores de 40 años y en grupos



de Riesgo. Esquema monovalente a partir de los 5 años: 0-1-6 meses.

Para Hepatitis A: vacuna a virus inactivado: En Argentina 1 dosis a partir de enero de 2004 al año de edad. En huéspedes especiales se dan 2 dosis 0-6/12.(huéspedes inmunocomprometidos, personas HIV positivas, hemofilia, personal de limpieza de servicios sanitarios, manipuladores de alimentos, trabajadores de la salud, pacientes con enfermedad hepática crónica).Están disponibles vacunas de hepatitis A combinadas con hepatitis B con eficacia del 100% luego de la 3 er dosis. En mayores de 15 años 720 UE para hepatitis A y 20 µg para hepatitis B, esquema de 0-1-6.

El virus varicela zoster (VVZ) es un virus ADN de doble cadena que pertenece a la familia *Herpesviridae*, subfamilia *Aphaerpesvirinae*, y cuyo único reservorio es el ser humano. El después de la primoinfección el virus queda en estado latente en los ganglios de la raíz dorsal medular o ganglios craneales extramedulares. La infección primaria (varicela) ocurre con más frecuencia en la infancia; se estima que más de 90% de los casos ocurren en menores de 12 años. Distintos estudios poblacionales han determinados que la utilización de corticoides inhalatorios en el tratamiento del ASMA y EPOC aumentarían el riesgo de reactivación del virus en forma de Herpes zoster .Aproximadamente el 20-35% de los individuos que han tenido varicela, pueden desarrollar herpes zoster (HZ). La incidencia aumentaría con la edad y los factores que favorezcan la inmunosupresión.En pacientes inmunocomprometidos. (HIV, Tratamientos con inmunosopresores, transplantados, oncológicos, enfermedades reumatológicas etc.) la incidencia puede ser hasta 100 veces mayor que la de un sujeto inmunocompetente .Es una vacuna a virus vivos atenuados elaborada con la cepa Oka/Merck del virus de varicela-zóster, se administra por vía subcutánea en una sola dosis. En la mayoría de los casos las reacciones adversas descriptas son leves relacionados al sitio de aplicación, también se describe cefalea.

La Sociedad Argentina de Infectología recomienda lo siguiente:

Vacunar a los adultos a partir de los 60 años. Considerar la administración de la vacuna contra herpes zóster en personas de >50 años con factores de riesgo(Hemodiálisis, Diabetes tipo 1, Enfermedad inflamatoria intestinal, Depresión, Enfermedad pulmonar crónica, Asma en tratamiento con corticoides inhalatorios, Asplenia funcional y anatómica, Deficiencia crónica de complemento, Insuficiencia Cardíaca Congestiva CF III-IV, Enfermedad hepática crónica ,Alcoholismo ,Enfermedad inflamatoria intestinal).Se puede administrar en forma simultánea con la antigripal y la Vacuna antineumocócica de 23 polisacáridos . No está indicado la



revacunación Contraindicaciones: antecedentes de reacciones anafilácticas, inmunosupresión, tuberculosis activa y embarazo.

Bibliografía

- Recomendaciones Nacionales de Vacunación Argentina 2012. Ministerio de Salud Programa Nacional de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles.
- Sosa Liprandi MI, Sosa Liprandi A, Fernández A, Stecher D, Bonvehí P, Verón MT. Inmunización para neumococo e influenza en prevención cardiovascular. MEDICINA (Buenos Aires) 2014; 74: 245-253
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Invasive Pneumococcal Disease (IPD, *Streptococcus pneumoniae*, invasive disease). 2010
- Centers for Disease Control and Prevention. Preventing tetanus, diphtheria, and pertussis among adolescents: use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR 2006;55(No. RR-3)
- Centers for Disease Control and Prevention. Recommended Adult Immunization schedule. United States, 2012. MMWR 2014;63 (No. 5). 3 Febrero 2014.
- ACIP. Recommended Adult Immunization Schedule: United States, 2015. Ann Intern Med 2015;162:214-223
- Cisterna Cancer R y cols. Documento de Consenso sobre Prevención de Herpes Zóster y Neuralgia Post-Herpética. SEIMC, Enero 2014.
- Curso de Vacunas para la Práctica Diaria, Sociedad Argentina de Infectología, Vacunas en Adultos -Ciclo 2015- Quinta Cohorte ,autores del capítulo: Dr. Bonvehí Dr.Pablo, Nacinovich Francisco.



Vacunación en el Embarazo. Panorama general de Vacuna antigripal. ¿Quiénes son los antivacunas?, ¿Porqué lo hacen?, ¿Qué consecuencias originan?

Dra. María Teresa Rodríguez Brieschke

Médica Infectóloga pediatra

Unidad de infectología. Hospital D F Santojanni

La vacunación durante el embarazo suele ser un desafío para el médico asistencial. Este período implica una excelente oportunidad para prevenir enfermedades inmunoprevenibles en la mujer embarazada, para pasar anticuerpos protectores al feto así como brindar protección tipo capullo al recién nacido.

Es fundamental el aconsejamiento de la mujer en edad fértil, quien debiera tener las vacunas de calendario nacional completas al momento de planificar el embarazo. Esto último no siempre ocurre y muchas veces como médicos nos encontramos con la mujer ya cursando su embarazo y con un calendario de vacunación que deberemos evaluar.

Básicamente debemos saber que existen vacunas que se pueden recibir antes del embarazo o en el puerperio y otras que pueden aplicarse durante el mismo o bien en cualquier momento sin importar si está o no embarazada.

Las vacunas vivas atenuadas si bien tienen un riesgo teórico sobre el feto, están contraindicadas durante el embarazo (ejemplo vacuna antivariola o triple viral). El riesgo de infección fetal por vacunas es inicialmente teórico y no hay evidencia certera de riesgo fetal al aplicar vacunas compuestas por toxoides o inactivadas.

Dicho esto, podemos concluir que el beneficio de vacunar a la embarazada es mucho mayor que el potencial riesgo teórico sobre el feto.

La vacuna antigripal debe recibirla en cualquier trimestre del embarazo si cursa el mismo en época invernal. No hay efectos adversos fetales en las mujeres que han recibido la vacuna antigripal. Si la misma no la recibieron durante el embarazo, deberá aplicarse en el puerperio inmediato. Esta vacuna ha demostrado una reducción del 29% de infección respiratoria y fiebre en la embarazada que recibió la vacuna en el 3er trimestre, así como 36% reducción de



infección respiratoria y fiebre en el recién nacido y 68% de reducción de influenza en los lactantes menores de 6 meses de vida.

Con respecto a la vacuna triple bacteriana acelular, que actualmente está incluida dentro del calendario nacional de vacunación, se debe aplicar a toda embarazada que no la haya recibido previamente, a partir de la semana 20 de gestación. Esta vacuna brinda protección contra *Bordetella pertussis*, esta infección en los menores de 6 meses es muy severa con un elevado porcentaje de mortalidad. Como fuente de infección se reconoce a la madre en un 30-60% y los contactos hogareños representan alrededor del 70%. De ello se desprende la importancia de esta vacuna, que deberá indicarse en el puerperio en caso de no haberla recibido durante el embarazo.

Los componentes de difteria y tétanos brindan protección a la madre contra dichas enfermedades y al recién nacido para prevenir tétanos neonatal. Toda mujer que haya recibido 3 dosis de vacuna con componente antitetánico en algún momento de su vida, deberá recibir un refuerzo cada 10 años, preferentemente como doble adultos, o bien en el embarazo como triple bacteriana acelular.

La vacuna antihepatitis B no está contraindicada en el embarazo, datos limitados muestran que no hay un riesgo aparente. La misma deberá ser indicada si tiene una pareja HBsAg positiva, si es adicta endovenosa, si tuvo más de una pareja sexual en los últimos 6 meses, o que haya tenido que ser evaluada por enfermedades de transmisión sexual entre otras. En el caso de la vacuna de hepatitis A, se deberá evaluar el riesgo de infección, en caso que este sea elevado se debe aplicar la vacuna.

Las vacunas vivas atenuadas como antivariola, triple viral (rubeola, paperas y sarampión) están contraindicadas durante el embarazo. Su aplicación accidental no ha sido relacionada con efectos adversos fetales, pero debe hacerse la vigilancia y denuncia como ESAVI en caso que ocurriera. La vacuna triple viral o doble viral debe aplicarse de acuerdo a nuestro calendario oficial en el puerperio sino la había recibido previo al embarazo.

Existen situaciones especiales donde tendremos que evaluar el riesgo/beneficio, ejemplo de ello lo es la rabia, donde el embarazo no representaría una contraindicación para recibir profilaxis postexposición. En caso de la vacuna de Fiebre Amarilla, si hay alto riesgo de exposición y de no poder evitar el viaje a área endémica, se puede vacunar ya que la infección fetal con YF17D se da en bajo grado y no se ha relacionado con malformaciones congénitas.



Como conclusión podemos decir que es muy importante que la mujer en edad fértil esté adecuadamente vacunada. De no ser así al momento del embarazo debe recibir las vacunas que están comprendidas en el calendario nacional. El ámbito donde estará el recién nacido debe ser saludable, por ello es importante que todos los contactos hogareños estén adecuadamente vacunados.

Situación actual de Gripe y vacunación antigripal

De acuerdo a los datos informados al Ministerio de Salud de la Nación, entre las SE 1 y 29 de 2015, se han notificado 294 casos de Influenza: 21 casos de influenza A H1N1, 90 casos de influenza A H3 estacional, 131 influenza A no subtipificados, y 52 influenza tipo B (identificándose entre ellos linaje Yamagata y Victoria) De las muestras recibidas y caracterizadas en el Laboratorio Nacional de Referencia de Influenza y otros Virus Respiratorios (LNIVR), se determinó que el las subtipificaciones de influenza A se corresponden con los componentes presentes en la fórmula vacunal 2015.

A pesar de tener estos datos, en los grupos de riesgo como lo son las embarazadas y los niños menores de 2 años, no se han logrado coberturas ideales. En el 2014 fue llamativo que los lactantes no alcanzaran la cobertura con vacuna antigripal necesaria, lo mismo ocurre con otros grupos de riesgo. La vacuna deben recibirla embarazadas en cualquier trimestre del embarazo, puérperas sino lo recibieron previamente, niños entre los 6-24 meses (2 dosis separadas por 4 semanas), personal de salud, mayores de 65 años, personas de 2 a 64 años que tienen factores de riesgo como índice de masa corporal mayor 40, diabéticos, enfermedad hemato- oncológica, inmunodeficiencias, enfermedad pulmonar crónica, enfermedad cardíaca, insuficiencia renal crónica, entre otras.

Se debe aplicar una dosis anual, con la cepa recomendada para el año en curso. La Organización Mundial de la Salud, a través de sus expertos, como así también el Comité Australiano de Vacunas (AIVC) de la Agencia de Medicamentos de Australia (TGA) y otras autoridades sanitarias como las de Holanda, Francia y Suiza, han recomendado las siguientes cepas para la formulación de vacunas contra la gripe para el hemisferio sur, para la temporada invernal 2015:



Cepas Virus Influenza Tipo A: A/California/7/2009 (H1N1) pdm09-A/Switzerland/9715293/2013 (H3N2)

Cepas Virus Influenza Tipo B: B/Phuket/3073/2013

Los movimientos y grupos antivacunas datan de hace ya muchos años. Una publicación en The Lancet, del Dr A Wakefield y colaboradores, en el año 1998, luego de analizar 12 niños con autismo que habían recibido vacuna triple viral, asociaron dicha enfermedad a la vacuna. Esto llevó a que distintos grupos se sumaran a este movimiento, tomando gran repercusión a nivel público. Esto trajo aparejado una disminución en la vacunación con la consiguiente aparición de casos de sarampión y rubeóla. En los últimos días hemos escuchado de un caso de difteria en España, un niño de 6 años, cuyos padres adherían a este tipo de movimientos. Obviamente es clara la consecuencia de este tipo de afirmaciones, es importante recalcar que se hace la vigilancia de ESAVI, y a la fecha no hay datos que sustenten la relación entre autismo y triple viral. Es de suma importancia la farmacovigilancia, la denuncia de eventos adversos severos, lo que permite tener datos certeros e información confiable, dando así los elementos de juicio necesarios para la toma de decisiones.

Bibliografía

Manual del vacunador. Vacunación antigripal 2015.

Ministerio de Salud. Epidemiología GCABA. 2014.

www.cdc.gov/flu

Guidelines for vaccination in pregnant women. ACIP 2007

Prevention and Control of Influenza with vaccines. MMWR 2010, 59/RR.8

Prevention and control of influenza, MMWR 2006,55 (NRR.10)

Prevention of pertussis, tetanus and diphtheria among pregnant and postpartum women and their infants- ACIP, May 2008.

Recommended Adult Schedule Immunization.USA 2010. MMWR 20107597N1

Yellow Fever, 2002 MMWR 51 - Fuente: SNVS - SIVILA

Normas nacionales de vacunación www.msal.gov.ar



JORNADA DE ACTUALIZACION EN AUTOINMUNIDAD

Autoanticuerpos en Enfermedades Autoinmunes:

¿Qué, Cómo y Cuándo?

Dr. Orlando Gabriel Carballo

Bioquímico – Especialista en Inmunología.

Jefe del Laboratorio de Inmunología del Hospital Carlos G. Durand.

Asesor Externo del Área de Inmunología del Laboratorio Central del Hospital Italiano.

Profesor Asociado del Departamento de Inmunología y Microbiología de la Escuela Universitaria del Hospital Italiano.

Organizador del Subprograma de Autoanticuerpos y Enfermedad Celíaca del Programa Externo de la Calidad de la Fundación Bioquímica Argentina.

Expresidente de la Asociación Bioquímica Argentina.

En química clínica la mayoría de los analitos están muy bien definidos, su medición es relativamente fácil y los estándares son bien conocidos y altamente purificados, por ej.: la glucosa. Otros analitos, por ej.: seroalbúmina, pueden ser más complejos, no todas las moléculas son exactamente iguales debido las variantes en el grado de modificaciones postraslacionales, por lo que la estandarización es más compleja cuando queremos obtener una medida exacta. Cuando se trata de la medición de anticuerpos no estamos determinando la masa en cuestión sino la avidéz del anticuerpo al antígeno, pero el antígeno es una suma de determinantes antigénicos, de diferentes inmunogenicidades, por lo tanto estamos midiendo la suma de anticuerpos distintos que tienen la misma reactividad. Este antígeno con el que determinamos el anticuerpo puede ser nativo, recombinante o sintético reaccionando distinto según se trate de distintas técnicas. La avidéz y las características propias del anticuerpo como ser el isotipo o la subclase, van a estar relacionadas a la especificidad clínica e incluso su patogenicidad. La dificultad en la estandarización de estas técnicas, falta de controles primarios, utilización de unidades relativas, falta de validación de los métodos, el poder interpretar los estados de preautoinmunidad, la presencia de anticuerpos en individuos sanos, es lo que nos lleva a la interesante pregunta de ¿Qué, cómo y cuándo?



JORNADA DE ACTUALIZACION EN VIA AEREA SUPERIOR

COMITÉ VIA AEREA SUPERIOR

Presidente: *Dra. Ana M. Koatz*

Vicepresidente: *Dra. Noemi A. Coe*

Secretaria: *Dra. Rocio Loor Bravo*

OMA Recurrente asociada a déficit selectivo de IgA

Dra. Silvia Muriño

Especialista en ORL. Residencia en Hospital Italiano de C.A.B.A.

Título de especialista certificado por U.B.A.

Cursando el tercer año de la Carrera de Alergia e Inmunología en A.A.I.B.A.

Médica de planta del Servicio de ORL del H. P. Piñero

Resumen

La deficiencia selectiva de IgA es la inmunodeficiencia primaria más frecuente. Un pequeño porcentaje presenta patología, pero a mayor edad puede asociar deficiencia de alguna subclase de IgG y mayor susceptibilidad a infecciones, enfermedades alérgicas, autoinmunes y neoplasias.

70

Objetivos

Describir la asociación de DS IgA con infecciones de oído medio en una población pediátrica.

Introducción

El déficit de IgA en los primeros años de vida puede ser transitorio, y no se diagnostica de forma definitiva hasta los 4 años de edad. El déficit selectivo de IgA se describe por primera vez en 1961 en pacientes afectos de ataxia-telangiectasia.

Según el consenso del Grupo Pan-Americano de Inmunodeficiencias (PAGID) y la Sociedad Europea de Inmunodeficiencias (ESID) se define el déficit selectivo de IgA como aquella situación en que los niveles de IgA en sangre son inferiores a 7mg/dl (0,07g/L) con niveles normales de IgG e IgM y una función intacta de las células T en un paciente mayor de 4 años



Se calculaba hasta hace poco que hasta el 90% de los déficit selectivos de IgA permanecen asintomáticos; sin embargo, un seguimiento a largo plazo en donantes de sangre con déficit de IgA mostró que el 80% desarrollan síntomas a lo largo de su vida.

ANAMNESIS:

*Edad: el lactante mayor y el preescolar pueden tener gran cantidad de infecciones anuales, principalmente de vías respiratorias superiores, siendo habitual 7 u 8, y disminuyendo a partir de los 5-6 años.

*Factores ambientales: La concurrencia a guardería o tener hermanos mayores se asocian a exposición recurrente a gérmenes (sobre todo virus) hará que el niño presente infecciones con mayor frecuencia. El tabaquismo pasivo aumenta la morbilidad respiratoria, la lactancia materna protegería sobre todo de las infecciones gastrointestinales.

*Los antecedentes familiares (infecciones recurrentes o atípicas, muertes infantiles precoces, auto inmunidad o cáncer) podrán dar claves diagnósticas en ocasiones.

EXAMEN FÍSICO:

Son frecuentes en niños sanos las infecciones de vías respiratorias altas y las otitis medias agudas.

Si las OMA superan 6 a 8 al año o persisten, así también infecciones de senos maxilares; buscar causas locales o descartar otros procesos (fibrosis quística, inmunodeficiencia de anticuerpos, disquinesia ciliar) o malformaciones locales.

Los procesos persistentes/recurrentes de vías respiratorias deben llamar la atención.

También tener en cuenta: diarreas intratables, mal absorción, G. Lamblia, Criptosporidium, que nos hagan pensar en la presencia de una ID.

Cualquier lesión cutánea puede impetiginizarse por rascado. Esto es frecuente en la dermatitis atópica, siendo la sobre infección una causa frecuente de mal curso de la enfermedad; a su vez una dermatitis grave, atípica y/o sobre infectada puede presentarse en síndromes de ID.

EXPLORACIÓN FÍSICA:

El estado nutricional adecuado descarta en gran medida patología relevante, la ausencia de tejido linfoide sugiere inmunodeficiencia, determinados rasgos apuntan a diagnósticos específicos.



Tras la evaluación inicial con anamnesis y exploración se intentará describir al niño como:

1- determinadas infecciones (de vías altas, otitis medias, amigdalitis de repetición, gastroenteritis agudas, diarrea crónica inespecífica, ritmo intestinal “rápido” asociado a lactancia materna, eczema e impétigo de curso normal, asma leve/sibilancias), gérmenes habituales. Los pacientes mantienen un buen estado general entre los episodios y el desarrollo somático es globalmente adecuado. Niño sano cursando un evento normal de su edad.

2- Potencialmente PATOLÓGICO:

Descartar patología respiratoria subyacente en presencia de rinorrea persistente/sinusitis, neumonías (2 en un año o más de 2, sin límite), infiltrados persistentes, asma grave o que se sobre infecta con facilidad. También obligan a profundizar la presencia de diarrea recurrente o crónica con repercusión pondoestatural, la presencia de infecciones graves (sobre todo si recurren en la misma o diferente localización) o por oportunistas, antecedentes familiares sospechosos. Además son datos de sospecha cualquier combinación de los anteriores, hallazgos fenotípicos asociados, así como la ausencia de tejido linfoide.

72

¿QUÉ SON LAS INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS?

Son enfermedades congénitas en las que los mecanismos efectores inmunes están disminuidos, por lo que la capacidad de eliminación de microorganismos está reducida y la susceptibilidad a las infecciones está aumentada. Dichos mecanismos efectores son además anómalos por lo que también hay en estos pacientes susceptibilidad aumentada a los procesos alérgicos, autoinmunes y oncológicos.

¿CUÁNDO SOSPECHAR INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS?

Ante la presencia de infecciones recurrentes, como OMAR y neumonías, por gérmenes no habituales u oportunistas.

Respuesta terapéutica pobre.

Retraso pondoestatural/diarrea prolongada

Diarrea crónica/mal absorción

Abscesos (cutáneos recurrentes o internos)

Fiebre recurrente

Caída tardía de cordón.

Adenopatías/ausencia de tejido linfoide.

Rasgos fenotípicos peculiares.



En nuestro país se calculan 200.000 casos de OMAR al año en niños menores de 7 años

Discusión:

Entre el 5 y el 10% de todos los niños sufre 4 o más episodios de otitis media al año. Antes de los 6 años el 80% de los niños ha tenido por lo menos una OMA y el 50 % ha tenido 3 antes de los 3 años. Usualmente el problema es temporal y se cronifica sólo en una minoría de casos en los cuales pueden aparecer complicaciones como la mastoiditis.

De todas las inmunodeficiencias primarias, las que afectan la función de las células B son las más frecuentes. La deficiencia selectiva de IgA sérica y secretora es el defecto más frecuente, las incidencias descriptas oscilan entre 1:223 y 1:1000 casos en la población general. Puede ser parcial o total. Por lo general las otras inmunoglobulinas son normales pero en algunos casos puede asociarse con déficit de IgG y sus subclases.

Puede ser asintomática. Cuando es sintomática los pacientes presentan infecciones recurrentes y de mala evolución de los aparatos respiratorio y gastrointestinal cuya gravedad depende de los niveles séricos de IgA. Se asocia con una mayor frecuencia de enfermedades autoinmunes, de enfermedades malignas y alérgicas y también se han descrito cuadros de parotiditis recurrente.

En la patogenia de la inmunodeficiencia se asocian factores genéticos y ambientales.

El laboratorio es patognomónico al revelar niveles bajos o ausentes de IgA con normalidad de las demás inmunoglobulinas. La IgA secretoria también puede estar ausente o pueden detectarse vestigios siendo la saliva la fuente de más fácil acceso. Igualmente es importante recordar que el nivel sérico no siempre concuerda con la capacidad de respuesta antigénica.

Los patógenos respiratorios que prevalecen en estas inmunodeficiencias son: St. Pneumoniae, H. Influenzae y Micoplasma. La porción polisacárida del St. Pneumoniae fue encontrada en el 55% del material extraído de las OMAR de los niños y se cree que esta presencia capsular es la que predispone a la otorrea crónica.

Una historia de OMA asociada a otorrea crónica se observa frecuentemente en este tipo de inmunodeficiencia.



Las infecciones gastrointestinales pueden ser causadas por entero virus y G. Lamblia.

El tratamiento dependerá de los cuadros clínicos que afecten al paciente ya que por ahora no hay terapia específica. No se sugiere el uso de gammaglobulina por varios motivos: la cantidad de Ig A que contiene es muy pequeña y no sirve como sustituta pueden, generarse reacciones anafilácticas y finalmente, como la IgG podría aportar anticuerpos anti-IgA, esto acentuaría la inmunodeficiencia.

Una de las terapéuticas recientemente instauradas es la administración de inmunoestimulantes orales, del tipo de los lisados bacterianos, que en muchos casos logran elevar el nivel de IgA.

Referencias bibliográficas

Approach to the patient with recurrent infections. Clin Rev Allergy Immunol 2008;

Evaluation of the immunodeficient patient. Pediatrics Current 2009.

Oliveira JB, Fleisher TA. Laboratory evaluation of primary immunodeficiencies. Journal Allergy Clin Immunology 2010

Selective IgA deficiency in early life: Association to infections and allergic diseases during childhood

Abbas AK, Lichtman AH. Cellular and molecular immunology. Elsevier Oxford; 2005.

Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova J-L, Chapel H, Conley ME, Cunningham-Rundles C, et al. Primary immunodeficiency diseases (2014)

Touzot F, Hachein-Bey-Abina S, Fischer A, Cavazzana M. Gene therapy for inherited immunodeficiency. Expert Opin Biol Ther (2014) De Vries E;

European Society for Immunodeficiencies (ESID) members. Patient-centred screening for primary immunodeficiency, a multi-stage diagnostic protocol designed for nonimmunologists: 2011 update.

CEREDIH: Le Centre de Référence Déficits Immunitaires Héritaires [Internet]. Paris: CEREDIH; (2014) [cited 2014 Sep 04]. Available from: <https://www.ceredih.fr/> 29. CEREDIH: The French PID study group

ESID: European Society for Immunodeficiencies. [Internet]. ESID [cited 2014 Aug 07]. Available from: <http://esid.org/> 32. USIDNET. A program of IDF.

Lucas M, Lee M, Lortan J, Lopez-Granados E, Misbah S, Chapel H. Infection outcomes in patients with common variable immunodeficiency disorders: Relationship to immunoglobulin therapy over 22 years. J Allergy Clin Immunol. (2010)

Gathmann B, Binder N, Ehl S, Kindle G; ESID Registry Working Party. The European internetbased patient and research database for primary immunodeficiencies: update 2011



Rinitis Alérgica; Comorbilidades e impacto en la calidad de vida

Dra. Cecilia Cases

Médica Clínica – Médica especialista en Alergia e Inmunología

Introducción:

La rinitis alérgica (RA) se define como una enfermedad sintomática de la nariz, resultante de la reacción inflamatoria mediada por anticuerpos IgE específicos, y se manifiesta después de la exposición de la mucosa de la cavidad nasal a alérgenos. Los síntomas de obstrucción nasal, rinorrea, estornudos y prurito nasal, son reversibles (espontáneamente o con tratamiento).^(1,2)

Aunque la aparición de las manifestaciones clínicas de la AR se produce con mayor frecuencia durante la infancia, hasta el 30% de los pacientes presentan un inicio más tardío. Dependiendo de la frecuencia de los síntomas, AR se clasifica como intermitente o persistente y, de acuerdo con la intensidad de los síntomas, como leve o moderada a grave

AR y calidad de vida

A pesar de que se considera frecuentemente como una enfermedad trivial y temporal o, sin embargo, como una enfermedad menos severa en comparación con el asma, RA es capaz de marcadamente la alteración de la calidad de vida de los pacientes, así como su rendimiento, el aprendizaje y la productividad^(2,3,4)

Además, AR se asocia con otras enfermedades respiratorias, y el costo resultante de estas comorbilidades incrementa aún más el impacto socioeconómico de la enfermedad.^(4,5)

Al parecer, la gravedad, y no la duración del cuadro clínico, tiene un efecto más relevante en la calidad de vida de los pacientes con RA, con repercusiones en la calidad del sueño y el rendimiento profesional. Más del 80% de los pacientes con formas más graves refieren deterioro en sus actividades debido a la enfermedad, en comparación con sólo el 40% de las personas con formas leves.⁽⁶⁾

Cuestionarios de enfermedad específica son los instrumentos más utilizados con el fin de "medir la calidad de vida", porque describen con más exactitud los problemas asociados con la enfermedad y son más sensibles a las posibles alteraciones en la calidad de vida, en comparación con los cuestionarios genéricos. En el caso de la rinoconjuntivitis alérgica, el cuestionario específico de la enfermedad más comúnmente utilizada es la calidad Rinoconjuntivitis of Life Questionnaire (RQLQ).^(1,2,7)

Es fundamental destacar que las deficiencias físicas, psicológicas y



sociales relacionadas con el RA se experimentan no sólo por los adultos, sino también por los niños y adolescentes. En general, los pacientes se sienten incomodados por los síntomas en sí, sobre todo por la obstrucción nasal, rinorrea y estornudos. Ellos están irritados por no poder dormir bien por la noche y, a menudo se agota durante el día. También experimentan síntomas no nasales que causan molestias, tales como sed, falta de concentración y dolor de cabeza. Consideran ciertos problemas prácticos muy irritantes, tales como la necesidad de llevar pañuelos y soplar con frecuencia su nariz. Se presentan con limitaciones en sus actividades de la vida diaria, lo que les deja frustrados e irritados.

Aunque los adolescentes experimentan problemas similares a los de los adultos, presentan una mayor dificultad para concentrarse, sobre todo en su trabajo escolar. Los niños más pequeños, sin embargo, presentan un perfil ligeramente diferente: se sienten incómodos con los síntomas y problemas prácticos, como tener que llevar pañuelos y tomar la medicina; Sin embargo, tienden a experimentar menos limitación en sus actividades de la vida diaria y no presentan el trastorno emocional que experimentan los adultos y adolescentes.^(8,9)

Impacto sobre el sueño

Los trastornos del sueño pueden afectar la calidad de vida, lo que lleva a la fatiga, irritabilidad, déficit de memoria y somnolencia durante el día.⁽²⁾

La evidencia indica que el sueño fragmentado y la privación del sueño, aún cuando parcial, causa aumento de la somnolencia diurna y afectan el rendimiento cognitivo.

Los trastornos del sueño también tienen un efecto significativo en la salud mental y pueden causar enfermedades psiquiátricas, la depresión y la ansiedad.⁽¹⁰⁾

Los trastornos del sueño relacionados con la incapacidad para respirar bien durante la noche, de hecho, se observa comúnmente en pacientes con RA. Los estudios sobre este tema han demostrado no sólo que el deterioro del sueño tiene un impacto importante en la vida social, las competencias profesionales y el aprendizaje de los pacientes, sino también que el tratamiento de la RA puede tener un efecto beneficioso, mejorando la calidad del sueño y, en consecuencia, la reducción de todas las limitaciones secundarias a los trastornos del sueño.^(11,12)

La obstrucción nasal y rinorrea son los síntomas nasales que tienen el mayor impacto en el sueño. La obstrucción nasal combinado con la congestión es también un factor de riesgo para eventos respiratorios asociados con los trastornos del sueño, incluyendo apnea, hipopnea y ronquidos.^(9,13)



En los pacientes con RA cuyo sueño se evaluó mediante polisomnografía, los eventos de apnea obstructiva fueron más frecuentes y de mayor duración en aquellos que presentan obstrucción nasal que en aquellos que no lo hicieron. Del mismo modo, la aparición de apnea o trastornos respiratorios-hipopnea graves relacionados con el sueño fue de 1,8 veces más frecuente entre los pacientes con RA obstrucción nasal que entre los que no. ⁽¹³⁾
En una encuesta que involucró a personas con RA, el 68% de las personas con AR perenne y el 48% de aquellos con RA estacional informó que la enfermedad interfiere con su sueño. ⁽¹⁴⁾

Impacto en el aprendizaje y la vida social

La memoria y el aprendizaje son características funcionales que pueden ser deteriorados en los pacientes con RA, lo que lleva a un impacto crucial en su rendimiento intelectual. De hecho, los pacientes con RA cuyos síntomas no son controlados adecuadamente pueden tener problemas de aprendizaje, ya sea debido a la interferencia directa de los síntomas o debido a la alteración de la calidad / cantidad de sueño durante la noche, lo que resulta en fatiga durante el día. ⁽⁵⁾

La vida en el hogar de muchos pacientes se ve afectada por RA. Los niños con RA pueden experimentar sentimientos de aislamiento total, incluso dentro de sus familias, ya que la presencia de alérgenos dificulta con frecuencia su participación en las actividades familiares, tales como días de campo, así como evitando que se juega con los animales domésticos y de ir de camping. ⁽¹⁵⁾

El efecto social de RA no se limita a la esfera familiar. En la escuela, los niños con RA pueden presentar trastornos emocionales causados por las limitaciones de las actividades impuestas por la necesidad de evitar el contacto con los alérgenos. Como resultado, no son capaces de lograr una integración completa y sin restricciones con sus compañeros, y surgen los trastornos emocionales.

En un estudio que incluyó a 1.948 individuos que completaron el RQLQ, los tres parámetros que mejor caracterizan la influencia de la AR en la perspectiva social de esos individuos fueron los siguientes: la vergüenza (en el 70%); frustración (en el 72%); y los problemas prácticos, incluyendo la inconveniencia de llevar pañuelos, la necesidad de "limpiar" la nariz o los ojos y para soplar varias veces la nariz (en 98%). ⁽³⁾

Impacto en la productividad y el deterioro socioeconómico

Rinitis, como el asma, es una enfermedad crónica que tiene un impacto socioeconómico importante en los pacientes, sus familias, los sistemas de salud y la sociedad en su conjunto.



Este impacto comprende los costes directos generados por el uso del sistema de atención de salud, y por los costos indirectos asociados con la pérdida de la productividad económica. Por lo tanto, las personas con rinitis o asma necesitan para hacer frente a las cargas inmediatas ya largo plazo en relación con estas enfermedades, que afectan habitualmente sus actividades de la vida diaria. A menudo tienen que elegir cómo distribuir sus recursos financieros, normalmente dirigido a las necesidades diarias, como comida y ropa a pagar por la atención médica necesaria para mejorar su estado de salud. ⁽¹⁾

Los costos directos de la RA incluyen visitas a oficinas médicas, exámenes de laboratorio, medicamentos y la inmunoterapia con alérgenos. Además de los costos directos, designados los costos "evidentes", todavía hay costos directos "ocultos", que incluyen los tratamientos para el asma, conjuntivitis alérgica, dermatitis atópica, infecciones del tracto respiratorio superior e poliposis condiciones nasales que se producen con bastante frecuencia en pacientes con AR. Los costos indirectos también son sustanciales y, en general, abarcan el ausentismo y la disminución de la productividad, incluso cuando el paciente es capaz de ir a trabajar todos los días.

Ha habido muchos menos estudios sobre el impacto económico impuesto a las personas con RA que en la impuesta a las personas con asma.

El grado de deterioro de la actividad profesional se ha informado de que hasta un 60% en los pacientes con RA de temporada y hasta el 40% en los pacientes con RA perenne. Los pacientes se quejan de dolor de cabeza, fatiga, baja productividad y falta de concentración en el trabajo. Es de destacar que la conjuntivitis, comúnmente asociada con la AR, puede perjudicar la agudeza visual y por lo tanto las actividades que requieren una buena visión.

Es de señalar que no sólo la enfermedad, sino también los medicamentos utilizados para el alivio de los síntomas puede influir en la productividad. Se estima que el 50% de los pacientes que tratan la enfermedad con antihistamínicos de primera generación (sedantes) trabajo en sólo el 75% de su capacidad total para 14 días / año. ⁽¹⁶⁾ Con el uso de nuevos antihistamínicos, estos problemas se han reducido significativamente.

También se estima que, independientemente del día de la semana, aproximadamente 10.000 niños por día son ausente de la escuela debido a la RA. ⁽⁴⁾ Debe tenerse en cuenta que, dependiendo de la edad del niño, el absentismo escolar también afectará a la productividad de los padres o hará que su ausencia del trabajo.

Es de señalar que, como la incidencia de las enfermedades alérgicas sigue aumentando, su impacto económico también sigue creciendo.

Impacto del tratamiento

Cualquier terapia que controla o alivia los síntomas de RA, en particular la obstrucción nasal, puede ser de utilidad en la mejora de la calidad de vida de los pacientes.

Aunque evitando el contacto con el alérgeno ambiental de control es importante en términos terapéuticos, a menudo es imposible o insuficiente para controlar los síntomas. En la mayoría de los casos, la farmacoterapia es la intervención principal y, en este sentido, los antihistamínicos y corticosteroides intranasales son los agentes de primera línea. ^(1,7)

Los pacientes con RA a menudo atribuyen su fatiga durante el día a los efectos secundarios del tratamiento instituido. Sin embargo, a pesar de algunos medicamentos utilizados en el tratamiento de la RA pueden tener un efecto sedante.

A nivel mundial, los antihistamínicos H1 se encuentran entre los medicamentos más comúnmente recetados. Aunque todos los antihistamínicos H1 son similares en términos de su eficacia en el tratamiento de los pacientes con RA, existen grandes diferencias entre ellos en términos de su estructura química, la farmacología clínica y potencial de toxicidad.

Los antihistamínicos de primera generación, en comparación con los de la segunda generación, presentan una relación riesgo-beneficio desfavorable, ya que el primero presente una baja selectividad a los receptores H1 y se han pronunciado efectos sedantes y anticolinérgicos. ⁽¹⁾

Antihistamínicos H1 de segunda generación reducir eficazmente todos los síntomas nasales, a excepción de la obstrucción nasal, ^(1,9,35), aunque existe evidencia de que la desloratadina puede disminuir la congestión nasal.

Datos limitados sugieren que algunos antihistamínicos H1 de segunda generación, como cetirizina y la fexofenadina, pueden tener efectos favorables sobre el sueño de los pacientes con AR; Sin embargo, son necesarios más estudios para caracterizar de manera adecuada y confirmar estos efectos. ⁽³⁾

En cualquier caso, se recomienda que, para el tratamiento de la AR, siempre que sea posible, se dará preferencia a los antihistamínicos de segunda generación. ^(1,7)

La evidencia indica que los corticosteroides intranasales son más eficaces que son los antihistamínicos en el control de los síntomas de RA. Este "superioridad" está principalmente relacionado con su efecto sobre la obstrucción nasal. ^(1,6)

Corticosteroides intranasales parecen ser uno de los agentes más eficaces para el control de la obstrucción nasal secundaria a RA. En vista del impacto significativo que la obstrucción nasal tiene sobre la



calidad del sueño, la eficacia de los corticosteroides intranasales en la promoción del alivio de la congestión nasal sugiere que estos agentes reducen la frecuencia de los trastornos del sueño y por lo tanto la somnolencia diurna asociada con tales trastornos. De hecho, esto se ha demostrado en diversos estudios clínicos, con base en datos subjetivos (revistas de síntomas) o en instrumentos validados para evaluar objetivamente la calidad del sueño y la calidad de vida relacionada a dormir ^(11,15)

Los descongestionantes, antagonistas de los receptores de leucotrienos y estabilizadores de mastocitos son también parte de el arsenal terapéutico para el tratamiento de RA.

Los descongestionantes son agentes alfa-adrenérgicos que controlan la obstrucción nasal. Descongestionantes tópicos (por ejemplo, oximetazolina) son, sin lugar a dudas, los compuestos más eficaces en la reducción de la obstrucción nasal, pero no deben ser administrados por un período superior a cinco días, ya que la obstrucción nasal debido al efecto rebote puede ocurrir y puede ser seguido por las drogas rinitis inducida. Descongestionantes orales (por ejemplo, pseudoefedrina) no causan el efecto rebote y tienen un efecto modesto sobre el flujo nasal. Además, los descongestionantes orales tienen propiedades estimulantes que pueden causar insomnio y agitación. ^(1,7)

Los leucotrienos son importantes mediadores de cisteína inflamatorios que están implicados en la respuesta alérgica inmediata y tardía. Los antagonistas de los receptores de leucotrienos cisteína, como montelukast, compiten con los leucotrienos para los receptores, lo que explica sus efectos. El tratamiento con montelukast mejora significativamente los síntomas diurnos (estornudos, prurito, obstrucción nasal y rinorrea) y los síntomas nocturnos (dificultad para dormir, despertares nocturnos y la obstrucción nasal al despertar) en pacientes con RA estacional. ^(1,7)

En la práctica clínica, diversos factores, tales como la adherencia al tratamiento, la preferencia del paciente, la disponibilidad de los medicamentos y los efectos adversos potenciales, deben tenerse en cuenta al plantear estrategias de tratamiento para los pacientes con RA.

Las comorbilidades

Asociaciones entre las enfermedades alérgicas se observan con frecuencia. Por lo tanto, existen fuertes correlaciones entre RA, dermatitis atópica y asma.

Las encuestas de población estiman que el 38% de toda la RA pacientes también tienen asma y que el 78% de todos los pacientes con asma también tienen rinitis. ⁽¹⁸⁾ De acuerdo con algunos estudios,



RA ocurre en más del 75% de los pacientes con asma alérgica y en más del 80% de los pacientes con asma no alérgica.

La existencia de un mecanismo fisiopatológico único para ambas enfermedades se ve corroborada por el hecho de que el tratamiento de la RA reduce la incidencia y la gravedad del asma.

En los adultos con antecedentes familiares de asma y rinitis, el riesgo de la rinitis en desarrollo y el riesgo de desarrollar asma es 2-6 veces y 3-4 veces mayores, respectivamente, que en aquellos sin tal historia.⁽¹⁹⁾

La conjuntivitis alérgica es también una comorbilidad común de RA. De hecho, los síntomas oculares ocurren en una gran proporción de los pacientes con RA. Sin embargo, la verdadera prevalencia de la combinación de la conjuntivitis alérgica-RA es difícil de determinar y es probablemente subestimada debido a la relevancia menor que los pacientes normalmente atribuyen a los síntomas oculares en comparación con los síntomas nasales.^(1,7)

Aunque el pronóstico de la dermatitis atópica, la más común de las enfermedades cutáneas en la infancia-en general es bueno, la enfermedad a menudo se relaciona con un mayor riesgo de desarrollar RA o asma.⁽²⁰⁾

Alergia también ha sido considerado como un "factor" en el 40-80% de los casos de sinusitis crónica. Algunos estudios también sugieren que la rinosinusitis es una complicación frecuente de la AR.

En las últimas décadas, la correlación causal entre la rinitis y otitis media, sobre todo el papel de la alergia en la otitis media purulenta, ha generado una gran controversia. Del mismo modo, la asociación entre la poliposis nasal y la RA sigue siendo controvertido. Sin embargo, no hay duda de que la tasa de recurrencia de pólipos en personas alérgicas es mayor que es la observada en los individuos no alérgicos.⁽²¹⁾

Consideraciones finales

Una condición crónica que afecta a niños, adolescentes y adultos, RA es frecuentemente infradiagnosticada y tratada inadecuadamente.

Hay una enorme carga asociada con RA. La obstrucción nasal, el síntoma más común e inconveniente de la enfermedad, afecta profundamente a la calidad de vida, principalmente mediante la reducción del "poder de recuperación del sueño".

La mala calidad del sueño provoca somnolencia diurna, fatiga y deterioro significativo en el aprendizaje, la cognición y desempeño profesional. Como consecuencia de ello, los adultos se convierten en mal humor, menos eficiente y más sujeto accidentes relacionados con el trabajo a. Los niños tienden a ser tímido, deprimido, ansioso o temeroso.



La carga total de la enfermedad va más allá del deterioro del funcionamiento social y físico. También tiene un impacto financiero, que se hace mayor si tenemos en cuenta la evidencia de que RA es un posible factor causal de comorbilidades como el asma y la sinusitis.

El impacto nocivo de los trastornos relacionados con el sueño RA sobre diversos aspectos de la vida diaria de los pacientes es un componente importante de la morbilidad asociada a la enfermedad.

La profilaxis adecuada del medio ambiente, en base a la sensibilización y la exposición del paciente, combinado con el tratamiento farmacológico adecuado, con el uso de compuestos que reducen eficazmente los números de células inflamatorias y los mediadores, pueden aliviar los síntomas y, en consecuencia, mejorar notablemente la calidad de la vida de los pacientes con RA.

Referencias:

1. Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N; Aria Grupo Taller; Organización Mundial de la Salud. La rinitis alérgica y su impacto en el asma. *J Allergy Clin Immunol.* 2001; 108 (5 Suppl): S147-334.
2. Ibiapina Cda C, Sarinho ES, Camargos PA, Andrade CR, Cruz Filho AA. La rinitis alérgica: aspectos epidemiológicos, diagnóstico y tratamiento. *J Bras Pneumol.* 2008; 34 (4): 230-40.
3. Tanner LA, Reilly M, Meltzer EO, Bradford JE, Mason J. Efecto de fexofenadina HCl en la calidad de vida y de trabajo, el aula, y el deterioro actividad diaria en pacientes con rinitis alérgica estacional. *Am J Manag Care* 1999; 5 (Suppl 4): S235-S47
4. Schoenwetter WF, Dupclay L Jr, Appajosyula S, Botteman MF, Pashos CL. Impacto económico y la carga de rinitis alérgica calidad de vida. *Curr Med Res Opin.* 2004; 20 (3): 305-17.
5. Nathan RA. La carga de la rinitis alérgica. *Alergia Asma Proc.* 2007; 28 (1): 3-9.
6. Bousquet J, Neukirch F, Bousquet PJ, Gehano P, Klossek JM, Le Gal M, et al. La severidad y el deterioro de la rinitis alérgica en pacientes que consultan en atención primaria. *J Allergy Clin Immunol.* 2006; 117 (1): 158-62.
7. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, et al. Rinitis Alérgica y su Impacto en el Asma (ARIA) 2008 de actualización (en colaboración con la Organización Mundial de la Salud, GA (2) LEN y alergen). *Alergia.* 2008 Apr; 63 Suppl 86: 8-160.
8. Juniper EF, Thompson AK, Ferrie PJ, Roberts JN. Validación de la versión estándar de la Calidad de la Vida Rinoconjuntivitis Cuestionario. *J Allergy Clin Immunol.* 1999; 104 (2 Pt 1): 364-9.
9. Juniper EF, Rohrbach T, Meltzer EO. Un cuestionario para medir la calidad de vida en adultos con rinoconjuntivitis alérgica nocturna. *J Allergy Clin Immunol.* 2003; 111 (3): 484-90.
10. Chang PP, Ford DE, LA Mead, Cooper-Patrick L, Klag MJ. El insomnio en



- los hombres jóvenes y la depresión posterior. El Estudio de Precusores Johns Hopkins. *Am J Epidemiol*. 1997; 146 (2): 105-14.
11. Hughes K, Vidrio C, Ripchinski M, Gurevich F, Weaver TE, Lehman E, et al. La eficacia de la budesonida esteroide nasal tópico en mejorar el sueño y la somnolencia diurna en pacientes con rinitis alérgica perenne. *Alergia*. 2003; 58 (5): 380-5.
12. Mansfield LE, Díaz G, Posey CR, Flores-Neder J. trastornos respiratorios del sueño y durante el día la calidad de vida en niños con rinitis alérgica durante el tratamiento con budesonida intranasal. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2004; 92 (2): 240-4.
13. Joven T, Finn L, obstrucción Kim H. nasal como un factor de riesgo de trastornos respiratorios del sueño. La Universidad de Wisconsin Sleep y Respiratorio Research Group. *J Allergy Clin Immunol*. 1997; 99 (2): S757-62.
14. Blaiss M, Reigel T, Philpot E. Un estudio para determinar el impacto de la rinitis en los enfermos de dormir y la rutina diaria. *J Allergy Clin Immunol*. 2005; 115 (Supl 2) S197.
16. Meltzer EO. La calidad de vida en adultos y niños con rinitis alérgica. *J Allergy Clin Immunol*. 2001; 108 (Suppl 1): S45-53
26. Fireman P. El tratamiento de la rinitis alérgica: efecto sobre los costos de productividad ocupación y la fuerza de trabajo. *Alergia Asma Proc*. 1997; 18 (2): 63-7.
17. Murray JJ, Nathan RA, Bronsky EA, Olufade AO, Chapman D, evaluación Kramer B. Integral de la cetirizina en el tratamiento de la rinitis alérgica estacional: impacto en los síntomas, calidad de vida, la productividad y deterioro actividad. *Alergia Asma Proc*. 2002; 23 (6): 391-8.
18. Craig TJ, Hanks CD, Fisher LH. ¿Cómo corticosteroides nasales tópicos mejorar el sueño y somnolencia diurna en la rinitis alérgica? *J Allergy Clin Immunol*. 2005; 116 (6): 1.264 hasta 6.
19. Crystal-Peters J, Neslušán C, Corona WH, Torres A. El tratamiento de la rinitis alérgica en pacientes con asma comórbido: el riesgo de hospitalizaciones relacionadas con el asma y las visitas al servicio de urgencias. *J Allergy Clin Immunol*. 2002; 109 (1): 57-62.
20. Gustafsson D, Sjöberg O, Foucard T. Desarrollo de las alergias y el asma en los bebés y niños pequeños con dermatitis atópica - un estudio prospectivo de seguimiento de 7 años de edad. *Alergia*. 2000; 55 (3): 240-5.
21. Spector SL, Nicklas RA, Chapman JA, Bernstein IL, Bendición-Moore J, et al. Evaluación de la gravedad de los síntomas de la rinitis alérgica: Parte 1. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2003; 91 (2): 105-14.



Rinosinusitis fúngica

Dr. Fabián Javier Villegas

La rinosinusitis fúngica es una infección de los senos paranasales causada por hongos.

Existen aproximadamente 1.5 millones de hongos sobre la tierra ,muchos de ellos no están totalmente descriptos, por lo cual los seres humanos no podemos evitar la exposición , la presencia de hongos en pacientes con enfermedad y sin ella , afirma que la progresión de la infección tiene que ver más con el huésped y su estado inmunitario que con las características particulares del hongo y la mejoría en las técnicas de cultivos lograron identificar los mismos en la mucosas de la vía aérea superior lo que ayuda en el diagnóstico y tratamiento precoz.

De estos , los que encontramos mas frecuentemente como agentes causales son : *Aspergillus* spp , *Aspergillus fumigatus* , *Aspergillus Flavus*, *Rhizopus*, *Rhizomucor*, *Mucor* , *Fusarium*, *Penicillium*

84

La enfermedad se puede dividir en formas invasivas y no invasivas dependiendo si hay progresión del hongo hacia el alrededor de los tejidos.

La clasificación es la siguiente :

Formas no invasivas:

- Colonización
- Bola Fúngica (BF)
- Rinosinusitis Fúngica Alérgica (RSFA)

Formas invasivas:

- Rinosinusitis Fúngica Invasiva Aguda (RSFIA)
- Rinosinusitis Fúngica Invasiva Crónica (RSFIC)
- Rinosinusitis Fúngica Invasiva Granulomatosa (RFIG)

En el siguiente cuadro se resumen las características de cada una de las formas



Condición	Estado Inmunitario	Lapso	Histopatología	Tratamiento quirúrgico	Tratamiento antifúngico	Tratamiento anti-inflamatorio	Tratamiento inmune
Colonización	Normal	Variable frecuente luego de cirugía nasal	Normal o leve inflamación de la mucosa	No (solo remover la costra)	No	No	No
Bola fúngica	Normal	Variable	Hifas densas sin invasión con inflamación no específica	Amplia apertura de los senos afectados con remoción de los elementos fúngicos	No	No	No
RSFA	Atópico	Variable	Hifas fúngicas con mucina eosinofílica sin invasión	Apertura de los senos afectados remoción de los pólipos y evacuación de la mucina	No	Si, corticoides tópicos y sistémicos y antileucotrienos y antihistamínicos	Si inmunoterapia si o sc
RSFIA	Suprimido	< 4 semanas	Invasión fúngica	Desbridamiento agresivo	Si, sistémico	No	Si revertir la inmunosupresión
RSFIC	Levemente suprimido	>12 semanas	Invasión fúngica con inflamación no específica de la mucosa	Desbridamiento agresivo	Si, sistémico	No	Si revertir la inmunosupresión
RSFIG	normal	>12 semanas	Invasión fúngica con granulomas no caseoso	Desbridamiento agresivo	Si, sistémico	No	no

Colonización: la colonización por hongos se produce generalmente luego de una cirugía rinosinusal , la costra post quirúrgica es un medio favorable para el crecimiento del hongo pero en pacientes inmunocompetentes no se desarrollan , las mismas son visualizadas luego de una endoscopia , las cuales son removidas logrando así, la solución definitiva

Bola Fúngica (BF): Se denomina BF a la acumulación de elementos fúngicos dentro de un seno paranasal, el más comúnmente afectado es el seno maxilar luego el esfenoidal más raro el frontal y el etmoidal , sin causa aparente se presentan más frecuentemente en mujeres de edad media inmunocompetentes , se cree que hay un defecto en el clearance de depuración del hongo por parte del sistema mucociliar lo que provoca que se acumule dentro del seno , se obstruya el ostium de salida , y se replique formando la BF.

Los pacientes se presentan con síntomas de Rinosinusitis Crónica (RSC) inespecíficos, como congestión u opresión facial ; en la Tomografía Computada (TC) se observa una formación hipodensa con calcificaciones , la mucosa esta atenuada con adelgazamiento de la pared ósea y puede haber expansión del seno, la BF es hipodensa a causa de la deshidratación y no se realza la imagen con el medio de contraste dos características que la diferencian de los procesos malignos.

El diagnostico se realiza al momento de la endoscopia donde se observa la formación de las hifas en forma de tiza y la inflamación de la mucosa sin invasión, el tratamiento es la remoción de la BF , en las concreciones el hongo mas frecuentemente encontrado es el *Aspergillus fumigatus* pero muchas veces los cultivos pueden fallar y no se puede identificar el causante .

Las recidivas son raras, se observan cuando hay obstrucción del ostium , no están indicados los antifúngicos sistémicos

Rinosinusitis Fúngica Alérgica (RSFA): Se presenta típicamente con síntomas de RSC como congestión nasal, dolor o presión facial , descarga nasal y/o alteraciones del olfato , afecta más frecuentemente a hombres jóvenes con poliposis nasal con sistema inmune intacto pero con historia de atopía , alergias o asma ; el diagnostico se sospecha con la clínica , en las radiografías y en la TC se observa hipodensidad del seno afectado con adelgazamiento de la pared del seno y algunas veces el hueso puede estar erosionado.El diagnostico de RSFA se realiza con la presencia de : 1.poliposis nasal

2.mucosa eosinofílica sin invasión 3.hipersensibilidad tipo1 para hongos 4.características de presencia fúngica en la TC

El tratamiento es combinado médico y quirúrgico ; consiste en la remoción de los pólipos que cuando no es completa provoca una recidiva de la enfermedad ; el tratamiento médico consiste en : irrigación con soluciones salinas , corticoides tópicos y orales a dosis de 50 mg de prednisolona vía oral por día por 6 semanas y luego ir disminuyéndolo en el transcurso de 6 semanas más ,para luego volver a usarlo en las exacerbaciones ; antibióticos orales por 4 semanas en los pacientes operados , no están avalados los antifúngicos locales o sistémicos para la RSFA , ya que no demostraron mejoría en los estudios publicados ; la inmunoterapia es eficaz en prevenir la recidiva y se deber realizar por un periodo de 4 años con los hongos específicos encontrados.

Rinosinusitis Fúngica Invasiva Aguda (RSFIA): Se observa en pacientes que tienen alteración del sistema inmune como : diabetes mellitus con mal control metabólico, en aquellos que están bajo tratamientos con quimioterapia , en trasplantados especialmente de médula ósea , en paciente con HIV , entre otros.

La RSFIA se presenta en un periodo menor a 4 semanas con síntomas inespecíficos de dolor facial, congestión y rinorrea, clásicos de cualquier RSC siendo unilaterales generalmente; por lo cual hay que tener un alto nivel de sospecha de inmunosupresión del paciente para realizar el diagnóstico precoz. Con el transcurso de la enfermedad se pueden sumar síntomas como epistaxis y/o fiebre , o síntomas relacionados con la invasión.

La invasión puede ser desde el seno afectado hacia la órbita a través de la pared o hacia el cerebro a través de la pared, de los agujeros de los nervios craneales o de los vasos sanguíneos

El diagnóstico se realiza con la sintomatología , apoyada por las imágenes que se observan en la TC donde hay engrosamiento de la mucosa con adelgazamiento de la pared del seno con destrucción ósea , cuando se observa invasión, el estudio que aporta más rendimiento es la Resonancia Magnética Nuclear (RMN) , en la endoscopia se observa una mucosa pálida y/o necrosada , el lugar más característico de lesión es el cornete medio que es el lugar a biopsiar, en estas se observan las hifas del hongo que producen junto a la invasión de los tejidos.



El tratamiento es la cirugía con la remoción del hongo y los tejidos necróticos, cuando hay invasión de los tejidos la cirugía es controversial porque puede realizarse con buen rendimiento en la órbita, pero cuando es en el cerebro generalmente no está indicada por su escasa mejoría.

El tratamiento con antifungicos está indicado por periodos prolongados, el más usado es la Anfotericina B vía parenteral, los antifungicos locales son controversiales y generalmente no se usan , los corticoides deben ser suspendidos se debe realizar la corrección de la inmunosupresión si es posible.

Cuando hay invasión, hay hasta un 40% de mortalidad.

Rinosinusitis Fúngica Invasiva Crónica (RSFIC): el desarrollo de la invasión es más lento que en la forma RSFIA, es por un periodo de 12 semanas ,se observa en pacientes con pequeños grados de inmunosupresión o en aquellos con inmunosupresión inaparente ; la invasión puede pasar desapercibida al principio y con el tiempo se observa progresión con engrosamiento de la mucosa, invasión de la pared de la órbita o de la lamina papirácea.

El diagnostico se realiza con la endoscopia , demostración de la hifas y cultivos positivos, se puede observar también granulomas no caseosos con hifas en su interior .El tratamiento es remoción de los tejidos necróticos y antifungicos parenterales.

Rinosinusitis Fúngica Invasiva Granulomatosa (RSFIG): Caracterizada por la presencia de granulomas no caseosos con hifas y células gigantes de Langerhans dentro de la pared del seno , que pueden hacer protrusión a través de los ostium , se observan con más frecuencia en India Paquistán y Sudan , se desarrollan como la RSFIC en 12 semanas , el germen mas frecuente es el *Aspergillus fumigatus*

Conclusión: Las RSF son entidades poco frecuentes se las debe sospechar en el contexto de una RSC , la presentación de una forma invasiva o no, esta relacionada con el estado inmunitario del huésped y generalmente el tratamiento es combinado médico quirúrgico.

Bibliografía:

- 1 . Mehdi NAZERI ,Seyed Jamal HASHEMI , Mohammad ARDEHALI , Sasan REZAEI SeyedMojtaba SEYEDMOUSAVI , Mahdi ZAREEI , Emaddodin HOSSEINJANI , Fungal Rhino Sinusitis in Tehran, Iran, *Iran J Public Health*, Vol. 44, No.3, Mar 2015, pp.374-379
2. Mahmud Mossa-Basha, A. Turan Ilica, Fernando Maluf, Ömer Karakoç, İzlem İzbudak, Nafi Ayyün The many faces of fungal disease of the paranasal sinuses:CT and MRI findings *Diagn Interv Radiol* 2013; 19:195–200
3. Zachary M. Soler M.D., M.Sc., and Rodney J. Schlosser, M.D. The role of fungi in diseases of the nose and sinuses *Am J Rhinol Allergy* 26, 351–358, 2012; doi: 10.2500/ajra.2012.26.3807



Pruebas de alergia en niños con rinitis. **Algoritmo diagnóstico.**

Dra. Gabriela Beltramino.

Esp. en Medicina General y Familiar.UNC.

Esp. en Alergia e Inmunología clínica. AAIBA.

Introducción.

La rinitis alérgica es un problema global de salud pública. Su elevada prevalencia, la existencia de enfermedades comórbidas, la afectación de la calidad de vida del paciente y los elevados gastos que ocasiona son suficientes para considerarla como una de las enfermedades de mayor impacto sanitario. No obstante a menudo es una enfermedad soslayada y, por consiguiente, subdiagnosticada y subtratada.

Aproximadamente el 21% de los niños y el 33% de los adolescentes de nuestro país manifiestan síntomas de rinitis y su prevalencia parece incrementarse.

La rinitis alérgica no es, en general, una enfermedad grave que comprometa la vida de quienes la padecen, pero puede incidir sobre la calidad de vida y afectar el rendimiento escolar, la productividad laboral y la actividad social, por alteración de los patrones de sueño, cansancio y disminución de la capacidad de atención mental.

89

Definición y clasificación.

La rinitis se define como un trastorno sintomático de la nariz con inflamación de la mucosa nasal mediada por IGE e inducida por la exposición a alérgenos. Los síntomas incluyen estornudo, prurito, secreción serosa y bloqueo nasal.

La OMS recomienda utilizar la clasificación de ARIA: Intermitente, dura menos de cuatro días a la semana y menos de cuatro semanas al año; Persistente más de cuatro días a la semana y más de cuatro semanas.

Leve, moderada y grave de acuerdo al compromiso clínico del paciente.

Diagnóstico.

El diagnóstico de la rinitis alérgica es dependiente de una cuidadosa y excelente historia clínica, las pruebas de alergia se deberán utilizar ante la firme sospecha de atopia en el niño, de acuerdo a una historia clínica bien realizada.



Historia clínica.

Anamnesis y exploración física completa. Hacer énfasis en los síntomas:

- Prurito nasal: rascado nasal, saludo alérgico.
- Goteo nasal acuoso.
- Estornudos paroxísticos.
- Taponamiento y congestión nasal.
- Conjuntivitis. Lagrimeo, irritación.
- Prurito nasofaríngeo, ótico y palatino.
- Anosmia, fotofobia, astenia, debilidad general.
- Respiración bucal.
- Dolor de garganta. Necesidad de aclararse la garganta.
- Ronquido.
- Voz nasal, babeo.
- Tos faríngea.
- Necesidad de sonarse la nariz.

Preguntar duración, frecuencia y estacionalidad de los síntomas. Relación con exposición a aeroalergenos, edad de aparición.

Tener en cuenta que la sensibilización a aeroalergenos rara vez comienza antes de los 6 meses de edad, puede ocurrir entre los 6 meses y 2 años de vida aunque los síntomas de rinitis raramente comienzan antes de los 2 años.

Preguntar antecedentes familiares de atopía y sobre el impacto de los síntomas en la calidad de vida del paciente.

Examen físico.

Observar nariz, boca, ojos y oídos.

Facies alérgica: cianosis infraorbitaria (ojeras), pliegue palpebral supernumerario, pliegue trasversal en la nariz por prurito nasal.

Signos de respiración bucal, edema e hiperemia conjuntival.

Es indispensable el examen de la cavidad nasal por rinoscopia anterior, observar septum nasal en busca de desviaciones o deformidades que impidan el normal flujo de aire.

Pruebas complementarias.

Se realizan para identificar de manera objetiva los desencadenantes sospechosos de la clínica y debe existir siempre concordancia entre las pruebas y la clínica del paciente que se está estudiando.

Las pruebas más usadas son PRICK TEST, determinación de IGE ESPECIFICA.

Por si solas no indican que el alergeno sea el responsable de los síntomas, debiendo ser interpretadas cuidadosamente en relación con la clínica.



Prick test.

Las pruebas cutáneas o prick test es un método diagnóstico in vivo, que detecta IGE específica ligada a los receptores celulares de la superficie de los mastocitos, tras provocar una reacción antígeno-anticuerpo con la punción sobre la piel de una selección de alérgenos.

Por su elevada sensibilidad y especificidad, sencillez de realización, amplio perfil de seguridad, inmediatez en los resultados y bajo costo es considerada la prueba de elección en el diagnóstico de atopía.

Niños de cualquier edad pueden ser sometidos a este estudio, pero los menores de un año no siempre tienen reacciones positivas.

Las pruebas cutáneas tienen gran importancia, no solo diagnóstica sino educativamente, y son esenciales para la decisión terapéutica.

Según el Consenso Nacional de Rinitis Alérgica en Pediatría de la SAP (Sociedad Argentina de Pediatría) y la Sección Pediátrica de la Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica (EAACI), hay evidencia sobre: **aconsejar que todos los niños con posibles síntomas alérgicos graves, persistentes o recurrentes, así como que necesiten tratamiento preventivo continuo, sean estudiados desde el punto de vista de la alergia, independientemente de su edad...**

Se debe tener en cuenta que la sensibilización a aeroalérgenos rara vez comienza antes de los 6 meses y los síntomas de rinitis rara vez comienzan antes de los 2 años. Además se aconseja comenzar inmunoterapia luego de los cinco años de edad, evaluando cuidadosamente casos especiales de menor edad.

Determinación de ige específica.

Es útil en el diagnóstico de alergia a cualquier edad, sobre todo cuando no pueden hacerse prick test ni otras pruebas.

En el asma del lactante y preescolar y en general en menores de 5 años con clínica compatible, se deben solicitar alérgenos alimentarios además de inhalantes.

Algoritmo según edad.

Menores de 6 meses----->Diagnóstico clínico, síntomas, antecedentes familiares, exploración física. Recordar que raramente están sensibilizados.

6 Meses a 2 años----->Igual que el anterior recordando que raramente tienen síntomas de rinitis alérgica.

2 Años a 5 años----->Correcta y completa historia clínica, evaluar síntomas, examen físico, antecedentes. Severidad de los síntomas y compromiso de la vida cotidiana.

En casos de síntomas graves, persistentes y recurrentes o con tratamiento preventivo continuo hacer prick test cualquiera sea la edad.

Las pruebas cutáneas son la herramienta diagnóstica principal en el diagnóstico de la rinitis alérgica. Se debe incluir siempre controles positivos (histamina) y negativos y ser realizadas por personal con adecuada formación académica y supervisada exclusivamente por especialistas en alergia.

BIBLIOGRAFIA.

- 1-Consenso Nacional de Rinitis Alérgica en Pediatría. SAP-Arch Argent Pediatric 2009; 107(1):67-81.
- 2-Bozzola CM. Pruebas cutáneas de lectura inmediata. Arch Alerg Inmunol Clin 2002.
- 3-Guia diagnostico terapéutica de la rinitis alérgica. Revista México suplemento 2000.
- 4-Rinitis Alérgica. Colegio Mexicano de Alergia Asma E Inmunología Pediátrica.
- 5-Rinitis Alérgica. Cardona R, Serrano C. ED. Medica Internacional 2010.
- 6-Inmunoterapia. SLAAI. Servicio informativo de la sociedad latinoamericana de alergia, asma e inmunología.
- 7-Rinitis alérgica. ADELMAN. Alergia e Inmunología. ED. MARBAN.
- 8-Rinitis alérgica. Inmunoterapia. Méndez Huerta. ALERGIA. Ed. Panamericana.



TOS CRÓNICA REFRACTARIA

Dr. Gabriel Fueyo

Alergia e Inmunología. Centro Cardiológico Trelew, Chubut.

Dr. Lucas Galoppo.

Medicina General. Hospital Zonal de Trelew, Chubut

Dr. Adrián Pizzi.

Medicina General. Hospital Zonal de Trelew, Chubut

Introducción

La tos clásicamente se cita entre las cinco causas principales de consulta médica, y probablemente en la atención primaria se encuentren a diario pacientes que tosen. Si bien es un síntoma molesto cuando se extiende durante varios días, se vuelve un evidente motivo de deterioro de la calidad de vida al prolongarse en el tiempo y cronificarse. Las estadísticas parecen mostrar que en la práctica neumonológica de consultorio, la tos persistente se lleva un número aproximado al 40% del volumen total de consultas. Se define como tos aguda a aquella que dura hasta 3 semanas y usualmente es causada por infecciones respiratorias habitualmente virales, mientras que si persistiera más allá de 8 semanas pasará a denominarse crónica.

El trabajo de Irwin y colaboradores, en 1977 generó el primer protocolo diagnóstico con sustento anatómico de la tos crónica, y a partir de allí, se transformó en una suerte de dogma el hecho de discriminar a las causas primarias de tos crónica como tos crónica de vía aérea superior o UACS (antes denominada goteo postnasal), asma (enfermedad eosinofílica de la vía aérea) y reflujo gastroesofágico, al punto tal que ésta es denominada la “triada de la tos”.

Pero también es cierto que en ese momento se evidenció un grupo de pacientes que no cuadraban en ninguno de los diagnósticos anatómicos, o no mejoraban con los tratamientos instituidos y se los categorizó como “refractarios”, lo que sumado al hecho de que la mayoría de los pacientes con asma, rinitis o reflujo no presentan tos como síntoma cardinal a la tos, genera la necesidad de hallar un diagnóstico funcional adecuado a la triada antes mencionada.



La evaluación diagnóstica recomendada inicial para todo aquel paciente no tabaquista con placa de tórax normal y tos de más de ocho semanas de evolución, incluye una entrevista dirigida a descartar reflujo, goteo postnasal y asma (o sus variantes referidas como compromiso eosinofílico pulmonar) como causa probable y, o bien tratar empíricamente a las causas en forma secuencial.

Una vez que se han descartado estos cuadros paradigmáticos de tos crónica, ya sea por exámenes complementarios o por prueba terapéutica y la tos persiste, comprometiendo fundamentalmente a la calidad de vida del paciente, empiezan a plantearse cuadros con diferente nomenclatura que involucra a términos como tos laríngea crónica, neuropatía laríngea, neuropatía laríngea vagal y síndrome de tos crónica por hipersensibilidad entre otros, y que serán el motivo principal de este texto.

Reflujo gastroesofágico	Endoscopia o estudio contrastado. (pHmetría o impedanciometría)
	Inhibidores de bomba de protones (IBP) Procinéticos

UACS (Goteo postnasal)	Radiografía o TC de senos paranasales Rinofibrolaringoscopia (RFL) Antihistamínicos + descongestivos
Asma (y equivalentes)	Examen funcional respiratorio. Eosinófilos en esputo inducido. Broncodilatadores/esteroides inhalados. Esteroides sistemicos.



Síndrome de tos crónica por hipersensibilidad

El síndrome de tos crónica por hipersensibilidad debe su nombre a que la totalidad de estos individuos presenta una disminución notoria en el umbral del reflejo de la tos, manifestada a través de estudios como la sensibilidad tusígena a la capsaicina.

Los pacientes con síndrome de tos crónica por hipersensibilidad tienen exámenes diagnósticos negativos o no conclusivos, además de falta de respuesta a tratamientos habituales de enfermedades pulmonares eosinofílicas, reflujo gastroesofágico y/o rinosinusitis con goteo postnasal, presentan sensación de prurito o parestesia en la garganta y resultan sensibles a estímulos tusígenos habituales como aerosoles, humos, olores, cambios de temperatura y otros aeroirritantes (hipertusía) o cotidianos, como hablar, reír o respirar por la boca (alotusía).

El mecanismo de la tos incluye el efecto de estímulos del tracto aerodigestivo que llegan por vía vagal al tronco cerebral. Los receptores mecanosensibles se hallan en áreas proximales faringolaríngeas y cuya función primordial es preservar a la vía aérea de la broncoaspiración. Más distales se ubican los quimiorreceptores, sensibles a capsaicina, regidos por receptores de potencial transitorio V1 y A1 (TRPV1 y TRPA1, respectivamente) denominados genéricamente “receptores de irritación”

Las fibras amielínicas tipo C tienen una evidente similitud con su contraparte sensitiva somática en piel, músculo esquelético y articulaciones, respondiendo a estímulos nociceptivos químicos. Estas fibras aferentes vagales son insensitivas a estímulos mecánicos e inflamación pulmonar pero estimuladas directamente por bradiquinina y capsaicina, además de ácido cítrico, solución salina y sulfitos.

La tos por hipersensibilidad es mucho más frecuente en mujeres, particularmente entre la quinta y sexta década de vida, con un correlato bien documentado en pruebas de capsaicina y ácido cítrico. Esta preponderancia está claramente documentada y se relaciona con el compromiso del receptor vanilloide TRPV-1.



Se comprende que inflamaciones agudas y subagudas (virales, alérgicas, mecánicas y químicas, entre otras) sean capaces de generar tos, pero, ¿qué es lo que lleva a la cronicidad?

La neuroplasticidad del reflejo tusígeno se incrementa con el tiempo, induciendo irritación crónica, inflamación y remodelación tisular por efecto mismo de la persistencia de la tos. Tanto la sensibilización periférica (por disminución del umbral de los receptores tusígenos) como la central (con cambios en el procesamiento del tronco cerebral) son responsables de la respuesta tusígena exagerada frecuente en estos pacientes, contribuyendo al mantenimiento del síntoma.

La cronicidad puede generarse por interacciones entre factores biológicos, neurológicos, genéticos, inmunológicos y ambientales. La perpetuación de la inflamación neurogénica continuada de aferentes sensoriales lleva a cambios crónicos de modulación y reverberación refleja.

El factor de crecimiento neural (NGF) aumenta por liberación a partir de células de la vía aérea y podría tener consecuencias relevantes en la neuroinflamación que caracteriza a la tos crónica refractaria y al síndrome de tos por hipersensibilidad como expresión fisiopatológica de la misma.

La tos crónica se asocia con inflamación y remodelamiento de la vía aérea, que se ha hallado en biopsias bronquiales de pacientes con tos crónica idiopática, como así también elevación de niveles de diferentes marcadores biológicos proinflamatorios (histamina, prostaglandina D2 y E2, TNFalfa e IL-8) en muestras de esputo en estos pacientes. El aumento de TGFbeta parece correlacionar con el espesor parietal y mucoso bronquial.

De modo tal que el concepto de remodelamiento también parece aplicarse a la tos crónica y al síndrome de tos por hipersensibilidad.

Exámenes complementarios

El estudio de la tos crónica ha sido normatizado por la ERS y por la ACCP e incluye indefectiblemente la aplicación de medición acústica de la frecuencia de la tos, de cuestionarios de severidad de la tos y



de calidad de vida, además de la implementación de pruebas de provocación de la tos con agentes químicos.

Resulta complicada la medición y cuantificación específica de la hipersensibilidad de los aferentes vagales a través de métodos como inhalación de capsaicina o ácido cítrico, pero estas son las pruebas validadas actuales. En ambas se expone al paciente a la inhalación de concentraciones crecientes de la sustancia provocadora, hasta obtener una respuesta medida en número de toses (C2 o C5, para 2 o 5 toses respectivamente), entendiéndose que cuanto menor resulte la concentración requerida para generar cinco esfuerzos tusivos, mayor será la sensibilidad. Estas pruebas por el momento son de aplicación en investigación clínica y no ha sido demostrada su utilidad en la vida real y en el manejo clínico de los pacientes afectados .

Los cuestionarios son importantes en la práctica médica al trabajar con pacientes afectados por tos crónica para establecer un punto basal y determinar si existió o no modificación en el cuadro luego de la terapéutica administrada, y es por ese motivo que también guardan importancia desde la investigación científica.

97

Se citan así tres cuestionarios aplicables, a saber: el Cuestionario de tos de Leicester (LCQ) y el Cuestionario de calidad de vida específico para tos (CSQoL). Para sugerir la posibilidad de tos por hipersensibilidad se aplica el cuestionario de hipersensibilidad laríngea de Newcastle, que valora parcialmente a las parestesias laríngeas, como un método sencillo, poco costoso y útil para diferenciar a pacientes de individuos sanos y además para definir cambios post tratamiento. El cuestionario comprende 14 ítem en tres grupos de síntomas: estímulo termoalgésico, obstrucción e irritación.

En un estudio de reflujo gastroesofágico y tos crónica en el que se midió reflujo volumétrico por impedanciometría intraluminal y el reflujo ácido por pHmetría correlacionadas con síntomas, se observó que la mayoría de los eventos de reflujo asociados con tos no eran de características ácidas, lo que tiene un correlato real con el hecho de que muchas veces la tos es la única manifestación real del reflujo gastroesofágico. Quizás aquí se aplica el concepto de reflejo esofagolaríngeo como generador de una respuesta tusígena aunque



el ácido no hay generado irritación e inflamación de la vía aérea alta sino más bien estimulado al esófago distal con repleción y distensión.

Tratamiento

Los trabajos con inhibidores selectivos de receptor TRPV1 no han sido auspiciosos hasta el momento, mostrando una caída notoria de la sensibilidad a capsaicina pero sin evidenciar mejoría clínica de la tos cuando se los compara con placebo, lo que parece demostrar que la activación periférica de dichos receptores no es un factor determinante en la frecuencia de tos en tos crónica y que la reducción en las respuestas a capsaicina no predice necesariamente los efectos antitusivos.

La mejoría de la tos crónica refractaria en algunos pacientes que recibieron amitriptilina o gabapentina también parece apoyar la teoría de una sensibilización neurogénica, ya sea central o periférica, como causal de la duración y severidad del cuadro.

Hay datos que parecen sugerir que la educación del paciente, el uso de técnicas supresoras de tos, ejercicios respiratorios y la reeducación respiratoria parecen tener un lugar no menor en el tratamiento de la tos crónica refractaria, y esto no parece carecer de lógica al entenderlo como un proceso fundamentalmente neuropático

Objetivos futuros

La tarea a mediano y largo plazo es la difusión académica del concepto de tos por hipersensibilidad, la tipificación y objetivación funcional del cuadro y la implementación de nuevas alternativas terapéuticas que impacten efectivamente sino en la curación definitiva, en la recuperación de calidad de vida de los pacientes afectados por tos crónica refractaria.



Bibliografía

1. Vertigan AE, Gibson PG. Chronic refractory cough as a sensory neuropathy: evidence from a reinterpretation of cough triggers. *J Voice* 2011;25:596-601.
2. Irwin RS, Curley FJ, French CL: Chronic cough. The spectrum and frequency of causes, key components of the diagnostic evaluation, and outcome of specific therapy. *Am Rev Respir Dis* 141:640-647, 1990
3. Morice AH: The cough hypersensitivity syndrome: a novel paradigm for understanding cough. *Lung* 2010, 188:S87–S90
4. Morice AH, Fontana GA, Sovijari AR, Pistolesi M, Chung KT, Widdicombe J, et al., ERS Task Force. The diagnosis and management of chronic cough. *Eur Respir J*. 2004;24:481–92.
5. Morrison M, Rammage L, Emami AJ. The irritable larynx syndrome. *J Voice*. 1999;13:447–55.
6. Kornelis W. Patberg: The Female Preponderance to Cough Hypersensitivity Syndrome: Another Clue Pointing to the Role of TRPV1 in Cough. *Lung* 189:257–258, 2011
7. Millqvist E, Bende M. Role of the upper airways in patients with chronic cough. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. Feb 2006;6(1):7-11
8. Irwin RS, Corrao WM, Pratter MR. Chronic persistent cough in the adult: the spectrum and frequency of causes and successful outcome of specific therapy. *Am Rev Respir Dis* 1981;123(4 Pt 1):413-7.
9. Irwin RS, Rosen MJ, Braman SS. Cough. A comprehensive review. *Arch Intern Med* 1977;137:1186-91.
10. Decalmer SC, Webster D, Kelsall AA, McGuinness K, Woodcock AA, mith JA: Chronic cough: how do cough reflex sensitivity and subjective assessments correlate with objective cough counts during ambulatory monitoring? *Thorax* 2007, 62:329–334
11. Bucca C, Culla B, Brussino L, Ricciardolo FL, Cicolin A, Heffler E, Bugiani M, Rolla G. Effect of iron supplementation in women with chronic cough and iron deficiency. *Int J Clin Pract*. 2012 Nov;66(11):1095-100.
12. Lee B, Woo P: Chronic cough as a sign of laryngeal sensory neuropathy: diagnosis and treatment. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2005, 114:253–257.
13. Chung KF. Chronic 'cough hypersensitivity syndrome': a more precise label for
14. chronic cough. *Pulm Pharmacol Ther*. 2011;24:267–71



LA desregulación de la inmunidad innata es el elemento clave de los mecanismos inmunopatogénicos de la rinosinusitis crónica con y sin poliposis nasal.

Coordinadora: *Dra. Preli, Ivana Judit.*

Secretaria: *Dra. Loor Rocio.*

Participantes: *Dres: Maone Alicia, Chajade Ema, Ortiz Luis, Mayol Soledad, Castro Elizabeth.*

Resumen:

La rinosinusitis crónica (CRS) se caracteriza por la inflamación de la mucosa de la nariz y los senos paranasales con una duración de al menos 12 semanas consecutivas y es una enfermedad otorrinolaringológica común que es con frecuencia encontrada en la práctica diaria. (1). Actualmente la CRS se clasifica en dos grandes subgrupos: rinosinusitis crónica sin pólipos nasales (CRSsNP) y rinosinusitis crónica con pólipos nasales (CRSwNP), que tienen diferentes patrones inflamatorios y de remodelación. La patogénesis de esta enfermedad es sorprendentemente poco conocida, aunque es claro que la rinosinusitis crónica es una enfermedad caracterizada por la inflamación crónica y no controlada, todavía estamos luchando para comprender los mecanismos subyacentes que conducen al desarrollo de esta inflamación.(2). **Objetivo:** Ampliar el conocimiento mediante literatura actual del mecanismo inmunopatogénico de la rinosinusitis crónica con y sin poliposis nasal, apoyando las teorías de la desregulación de la inmunidad innata como factor elemental.

100

Material y métodos:

Se llevó a cabo la revisión sistemática de la literatura incluyendo ensayos clínicos aleatorizados, ensayos clínicos controlados, estudios observacionales, comparativos y experimentales y meta-análisis referidos a rinosinusitis crónica con y sin poliposis nasal. Se realizó la búsqueda bibliográfica de 15 artículos en forma independiente, en Pubmed, RIMA, Medline, Google Académico, Cochrane Central. El nombre de la estrategia de búsqueda fueron palabras claves como “*inmunopatogenia de la RNC*”, “*etiopatogenia de la RNC*”, “*fisiopatogenia de la rinosinusitis crónica*”, incluyendo artículos comprendidos entre el periodo, 2005 a 2015. **Resultados:** La revisión de estos artículos ha dejado en claro el papel preponderante del



sistema inmune innato en el mecanismo inmunopatogénico de la rinosinusitis crónica. Las teorías modernas sobre la patogénesis de la CRS reconocen a ésta como una enfermedad multifactorial y heterogénea que resulta de la inflamación crónica sin control de la mucosa rinosinusal.(1) Se han investigado una variedad de factores vinculados con la patogénesis de CRS, como la histopatología, los patrones de células inflamatorias y células T efectoras, el tejido de remodelación, eicosanoides y la producción de IgE, microorganismos y el mal funcionamiento de la barrera epitelial.(3) La investigación activa en la etiopatogenia de esta inflamación está en curso, y el sistema inmune innato es un candidato potencialmente atractivo (1). Se incluyeron todos aquellos artículos que describen y comparan el mecanismo inmunopatogénico, la perpetuación y modulación de los procesos inflamatorios, también consideramos relevante la información epidemiológica y de prevalencia, siendo excluidos los artículos en los que se describen la clínica, y las diferentes terapéuticas médicas y quirúrgicas.

Discusión:

En un estudio observacional realizado en 19 pacientes y 13 controles, con RCS con y sin poliposis nasal; se tomaron muestras de mucosa nasal y se observaron mediante microscopía electrónica, para determinar la expresión de los patrones de las células inflamatorias y aplicar la respuesta innata antibacteriana en tiempo real por PCR matriz para detectar los mecanismos inmunes a patógenos bacterianos. Las células inflamatorias no revelaron diferencias significativas entre CRSwNP y CRS con biofilms. Este estudio proporciona evidencia de que ambos subtipos de CRS con biofilms tienen distinto patrón de células inflamatorias y cambios en las características de la inmunidad innata. La CRSsNP con biofilms tuvo significativamente más neutrófilos, y se inclinaba al perfil Th1 como respuesta inflamatoria.(3). Se observaron diferentes fenotipos inflamatorios en pacientes con CRSwNPs no recurrente frente a CRSwNPs recurrente que requeriría resección quirúrgica mediante cirugía endoscópica. La CRSwNPs no recurrente presentó un patrón mixto de citoquinas con niveles más altos de IFN, mientras que las CRSwNPs recurrentes que requirieron cirugía de revisión expresaron un predominio del patrón inflamatorio del tipo Th2.. El tipo de patrón



inflamatorio puede predecir la recurrencia de poliposis, y la segunda intervención quirúrgica. Si comparamos CRSwNPs recurrente y no recurrente en este estudio, el 80,5% de los pólipos presentan IL-5; sin embargo, en el subgrupo de CRSwNPs recurrente que requieren cirugía de revisión la frecuencia de IL-5 en pólipos fue 100%. El grado de expresión de VCAM 1 en NPs fue significativamente mayor en los pacientes que presentan recurrencia. Los pacientes con CRSwNPs no recurrentes muestran un patrón mixto de células T efectoras que especialmente si se asocia con la expresión de IFN tienen menor recurrencia después de la primer cirugía; esto se refleja por una OR de 0,047 si IFN está presente (6,7). Los pólipos nasales presentan una inflamación de la mucosa orquestada por las citoquinas del perfil Th2, una inflamación eosinofílica y formación de anticuerpos IgE; este fenotipo se asocia con asma en pacientes con PN. El TGF-1, a través de la atracción y la inducción de la proliferación de fibroblastos y la sobre regulación de la síntesis de matriz extracelular, se cree que este factor de remodelación probablemente desempeñe su papel, especialmente en el inicio de la enfermedad. Las únicas excepciones a esto fueron las comorbilidades como el asma y la intolerancia a la aspirina, que eran significativamente más frecuente en CRSwNPs recurrentes que requieren cirugía frente a la CRSwNPs no recurrente.. La evaluación de los distintos perfiles de células inflamatorias (eosinófilos frente a los neutrófilos), la presencia de las células T efectoras diferenciadas (Th1, Th2, Th17), proporcionan información relevante para predecir la recurrencia después de la cirugía. Este estudio consideró a los biomarcadores como de gran valor predictivo ante la recurrencia. (3,4) La expresión del TLR2 se ha encontrado aumentada en pacientes con CRSwNP, sin embargo aquellos pacientes con CRSwNP resistente, han demostrado una desregulación en dicha expresión. El TLR9 reconoce las secuencias CpG no metilados en el ADN de bacterias, en estudios previos para ser a la vez up-regulated y down-regulated en pacientes con CRSwNP.(2). El IL-22R se asocia con la familia de citoquinas inflamatorias (IL 10) y activa el Jak-STAT vía de transducción de señales ayudando a regular la inflamación, inmunovigilancia, y la homeostasis en las superficies de barrera de la mucosa. La activación de IL-22R da como resultado la regulación de varios genes implicados en la defensa antimicrobiana del huésped y



aumenta la actividad inmune innata a través de la producción de péptidos antimicrobianos tales como defensinas. La disminución de la expresión de IL-22R ha sido asociado con CRSwNP resistente, y polimorfismos en este gen se han asociado con CRS graves. (4). La cascada de señalización STAT proporciona un mecanismo eficiente para traducir una señal extracelular en una respuesta celular postranscripcional. Debido al aumento de expresión de la proteína STAT5b en pólipos y los cornetes inferiores de pacientes con CRSwNP, podemos llegar a la conclusión de que la mucosa tanto del meato medio y el cornete inferior está implicada en el proceso inflamatorio. La mayor cantidad de pSTAT5b en los pólipos en comparación con el cornete inferior de los pacientes con CRSwNP, a pesar de la misma cantidad de proteína, está posiblemente causado por una intensa fosforilación de la proteína STAT5b. En conjunto, podemos deducir que STAT5b es altamente expresado y activado en los pólipos nasales. El análisis de estos datos indican un papel fundamental para STAT5b, pero no para STAT5a, en la patogénesis de CRSwNP. La vía STAT5, y en particular de señalización STAT5b, sufre una desregulación en múltiples tumores y desempeña un papel importante en actividad anti-apoptótica.(1). La población celular predominante de Th17 es un marcador de la CRSwNP en pacientes chinos. El receptor aril- hidrocarburo (AHR) desempeña un papel vital en la promoción o inhibición específica del desarrollo de las células Th. Sin embargo, su papel en CRSwNP queda por definirse. La expresión de Ahr se redujo en CRSwNP, y la expresión de Ahr fue menor en el grupo de los atópicos que en el de los no atópicos, sin embargo había un muy bajo nivel de Th 17 y sus factores asociados (RORC, IL17) en el grupo control comparado con los dos grupos de RNCwNP. La polarización del perfil Th 17 estaba aumentada en pacientes atópicos con RNCwNP en comparación con los no atópicos. Esta información es valiosa para la comprensión de la patogénesis de la CRSwNP. Los pacientes con atopía pueden manifestar menor expresión de Ahr, lo que lleva a la agravación de la distribución desproporcionada de las células Th17 en los tejidos de los pólipos y PBMCs, lo que sugeriría que la CRSwNP atópica tiene una patogénesis distinta a la no atópica.(5,6). **Conclusiones:** La mucosa rinosinusal está constantemente expuesta a una variedad de microorganismos, y la inmunidad innata proporciona en un



mecanismo de defensa, genéticamente codificado que puede responder rápidamente a los agentes patógenos, el sistema inmune innato puede jugar un papel significativo en la fisiopatología de CRS y este papel de la respuesta inmune innata primaria es fundamental en la CRS para dar lugar a un tratamiento más eficaz de la enfermedad.

Mecanismo Inmunopatogénico	Niveles de evidencia	Grado de Recomendación	Comentarios
1) <i>Los biofilms bacterianos asociados con células inflamatorias</i>	1 a	A	<i>El papel directo de bacterias biofilms en la patogénesis de la CRS aún no ha sido confirmada. La desregulación de la inmunidad innata de la mucosa puede resultar de la respuesta éstas.</i>
2) <i>La expresión diferencial de genes de la inmunidad innata en CRS</i>	2 b	B	<i>TLR2 e IL-22R se expresan en forma diferencial en CRS. TRL2 se expresa en menor cantidad en CRSwNP y CRSsNP. Sólo estos muestran incremento en la expresión de IL-22R</i>
3) <i>El aumento de la fosforilación STAT 5b, pero no de STAT 5a en PN</i>	1b	B	<i>La señalización intracelular de las células de pólipos nasales se caracteriza por STAT5b altamente activa, y esto predispone al crecimiento de los tejidos y las infecciones.</i>



Referencias:

- 1) Increased phosphorylation of STAT5b, but not STAT5a, in nasal polyps. Robert Linke, Ralph Pries, Michael Ko"nnecke, Karl-Ludwig Bruchhage, Robert Bo" scke, Maximilian Gebhard and Barbara Wollenberg, (*Am J Rhinol Allergy* 29, 182–187, 2015; doi: 10.2500/ajra.2015.29.4170)
- 2) Differential expression of innate immunity genes in chronic rhinosinusitis. Kara Y. Detwiller, Timothy L. Smith, Jeremiah A. Alt, Dennis R. Trune., Jess C. Mace, and Nathan B. Sautter. (*Am J Rhinol Allergy* 28, 374 –377, 2014; doi: 10.2500/ajra.2014.28.4082).
- 3) Bacterial Biofilms are Associated with Inflammatory Cells Infiltration and the Innate Immunity in Chronic Rhinosinusitis. With or Without Nasal Polyps. Xin Wang, Jing Du, and Chunyuan Zhao. *Inflammation*, Vol. 37, No. 3, June 2014 (2014) DOI: 10.1007/s10753-013-9807-8.
- 4) Differences in initial immunoprofiles between recurrent and nonrecurrent chronic rhinosinusitis with nasal polyps. Thibaut Van Zele, Gabriele Holtappels, Philippe Gevaert and Claus Bachert. *Am J Rhinol Allergy* 28, 192–198, 2014; doi: 10.2500/ajra.2014.28.4033
- 5) Role of the Aryl Hydrocarbon Receptor in the Pathogenesis of Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. Ping Wei, Guo-hua Hu, Hou-yong, Hong-bing Yao, Wei Kou, Cheng Zhang, and Su-ling Hong. *Inflammation*, Vol. 37, No. 2, April 2014 (# 2013) DOI: 10.1007/s10753-013-9751-7.
- 6) Does eosinophilic inflammation affect the outcome of endoscopic sinus surgery in chronic rhinosinusitis in Koreans? . So Young Kim, Joo Hyun Park, Chae-Seo Rhee, Jin-Haeng Chung, and Jeong-Whun Kim, (*Am J Rhinol Allergy* 27, e166 –e169, 2013; doi: 10.2500/ajra.2013.27.3959).
- 7) Epidemiology of chronic rhinosinusitis: results from a cross-sectional survey in seven Chinese cities. Shi JB, Fu QL, Zhang H, Cheng L, Wang YJ, Zhu DD, Lv W, Liu SX, Li PZ, Ou CQ, Xu G. *Allergy* 2015; 70: 533–539.



Lisados bacterianos en la prevención de infecciones de vía aérea superior

Dr. Blas Larrauri.

Dra. Cecilia Juri.

Las infecciones virales altas estacionales causadas por rinovirus son las principales causas de exacerbaciones asmáticas severas en todas las edades¹. En niños menores de 6 años la incidencia de las mismas es alta, teniendo la mayoría entre 3 a 8 infecciones por año, y un 10 % presentará más de 12 por año. En adultos la incidencia baja a 2 a 3 resfriados por año².

Se han intentado muchas intervenciones para reducir estas infecciones, la mayoría sin éxito, los corticoides inhalados son efectivos para controlar los síntomas persistentes de asma, pero no disminuyen las infecciones virales³. La vitamina C fue usada como profilaxis, pero estudios de Cochrane demostraron su ineficacia⁴, el Montelukast tampoco demostró reducir en forma significativa en comparación con placebo las infecciones virales⁵.

Los lisados bacterianos, OM-85 BV, contienen fracciones de bacterias liofilizadas de *Haemophilus influenzae*, *Diplococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae* y *K. ozaenae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *S. viridans* y *Moraxella catarrhalis*, que provocarían una estimulación del sistema inmune aumentando la secreción de inmunoglobulinas⁶, pudiendo disminuir la frecuencia de infecciones. El fármaco contiene 3,5 mg de lisados bacterianos, siendo el tratamiento típico una cápsula por día durante 10 días al mes, por tres meses⁷.

La información disponible acerca de la eficacia de este fármaco es controversial, el estudio original realizado por Cem Hasan Razi muestra una reducción de las infecciones en comparación con placebo en un 37% y una disminución significativa de episodios de broncoespasmos⁸, en otro estudio la disminución fue solo del 16%⁹, ambos estudios reclutaron 100 y 220 pacientes respectivamente, mientras que otros estudios muestran que la eficacia del OM-85 BV en prevenir infecciones del tracto aéreo superior es débil, que solo acortaría la duración de las infecciones como el uso de antibióticos¹⁰, algunos autores consideran su uso no validado¹¹.

No es un fármaco que presente eventos adversos serios, se ha reportado lesiones cutáneas, urticaria y diarrea asociado con su uso¹².



En Argentina el fármaco se usa hace 20 años, no encontramos estudios locales que muestren su eficacia. No hay un tratamiento eficaz en prevenir las infecciones virales de la vía aérea superior, la información acerca de los lisados bacterianos es controversial, aunque puede ser un fármaco para tener en cuenta en pacientes con infecciones recidivantes.

Bibliografía

- 1 Johnston SL, Pattemore PK, Sanderson G, Smith S, Lampe F, Josephs L, et al. Community study of role of viral infections in exacerbations of asthma in 9-11 year old children. *BMJ* 1995;310:1225-9.
- 2 Rosenstein N, Phillips WR, Gerber MA, Marcy SM, Schwartz B, Dowell SF. The common cold—principles of judicious use of antimicrobial agents. *Pediatrics* 1998;101:181-4.
- 3 McKean M, Ducharme F. Inhaled steroids for episodic viral wheeze of childhood. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(4):CD001107.
- 4 . Hemila H, Chalker E, Douglas B. Vitamin C for preventing and treating the common cold. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(3):CD000980.
- 5 Weinberger M. Montelukast for viral respiratory infection-induced exacerbations of asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:783-4.
- 6 Claudia Steurer-Stey & Leonie Lagler. Oral purified bacterial extracts in acute respiratory tract infections in childhood: a systematic quantitative review *Eur J Pediatr* (2007) 166:365–376 DOI 10.1007/s00431-006-0248-3
- 7 Mohamed A. Bitar The role of OM-85 BV (Broncho-Vaxom) in preventing recurrent acute tonsillitis in children. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* 77 (2013) 670–673
- 8 Cem Hasan Razi, Koray Harmanci. The immunostimulant OM-85 BV prevents wheezing attacks in preschool children *American Academy of Allergy, Asthma & Immunology* doi:10.1016/j. jaci. 2010.07.038
- 9 Urs B. Schaad, MD; Ralph Mutterlein Immunostimulation With OM-85 in Children With Recurrent Infections of the Upper Respiratory Tract* A Double-Blind, Placebo-Controlled Multicenter Study *CHEST / 122/6/ DECEMBER, 2002*
- 10 Claudia Steurer-Stey & Leonie Lagler Oral purified bacterial extracts in acute respiratory tract infections in childhood: a systematic quantitative review *Eur J Pediatr* (2007) 166:365–376 DOI 10.1007/s00431-006-0248-3.
- 11 Pelaez Antonio Dávila Ignacio *Tratado de Alergología* 2007 ERGON.
- 12 Gutierrez-Tarango MD, Berber A (2001) Safety and efficacy of two courses of OM-85 BV in the prevention of respiratory tract infections in children during 12 months. *Chest* 119:1742–1748.



INMUNOTERAPIA EN RINITIS ALERGICAS: DETERMINAR INDICACIONES

Dra. María Victoria Cundom

Medica Especialista en Otorrinolaringología Sector ORL Hospital Aleman, ciudad de Bs.As.

INTRODUCCION:

La mucosa respiratoria nasal constituye por su localización, la primera y una de las más importantes barreras de protección del organismo ante las agresiones externas.

El término RINITIS se aplica a la inflamación de la mucosa nasal.

Pueden ser provocadas por infecciones virales, bacterianas, causas alérgicas, no alérgicas, factores físico químicos, y se pueden clasificar según el tiempo de duración en agudas y crónicas.

La RINITIS ALERGICA (RA), se caracteriza por prurito nasal, estornudos, congestión y rinorrea mucosa clara, reacciones mediada por IgE contra alérgenos que generan una inflamación mucosa conducida por células TH2.

El patrón dominante de los alérgenos depende de la región geográfica y el grado de urbanización.

La sensibilización a los alérgenos inhalados, comienza en los primeros años de vida, aunque es precedida por los alérgenos habitacionales.

Debido a las infecciones respiratorias frecuentes y la similitud en los síntomas en los niños, es muy difícil diagnosticarla en niños menores a 3 años.

La prevalencia máxima se da entre la 2°-4° década y luego disminuye progresivamente.

Tienen gran morbilidad afectando a millones de individuos impidiéndoles sus actividades diarias aunque la mayoría son episodios autolimitados de corta duración.

La presencia de rinitis, aumenta la probabilidad de asma, el 40% de los riniticos presentan asma, así como también conjuntivitis alérgica.

También se duplica el riesgo teniendo un familiar directo con ese diagnóstico.

OBJETIVOS DEL TRABAJO:

Hemos venido trabajando a lo largo de estos años en la aplicación de la INMUNOTERAPIA (IT) en esta patología, siendo uno de los objetivos principales de este trabajo, determinar los beneficios en esta patología, actualizando y estableciendo consensos que son utilizados a nivel mundial.



DESARROLLO:

Se sabe que la IT, se utiliza en el tratamiento de las patologías alérgicas desde el 1900, lo cual significa aproximadamente el 10% de la población mundial con rinitis alérgica y asma.

La elaboración de consensos resulta importante ya que es la IT el único tratamiento que puede modificar el curso de esta enfermedad, incluso la tolerancia alérgica específica para el desarrollo del asma.

La comunidad Internacional de las sociedades de Alergia reconoce la necesidad de desarrollar consensos que permitan armonizar la implementación de la mejor práctica de IT. (J Allergy Clin Immunol 2015)

Históricamente, la IT fue administrada por vía subcutánea (SC) , pero en los últimos 25 años se ha incrementado su uso por vía sublingual (SL), siendo actualmente la indicación predominante en los países europeos.

Los regímenes de administración por vía SC consisten en aplicaciones semanales de dosis crecientes de extractos de alérgenos, seguidas de mantenimiento con intervalos de 4-8 semanas.

Por la vía SL, las indicaciones no necesitan intervalos tan prolongados.

La duración promedio de la IT es de 3-5 años para ambas vías de administración, estudios prospectivos demostraron remisión de síntomas por periodos de 7-8 años.

Tener en cuenta que la mayoría de los pacientes con RA y asma están polisensibilizados.

No hay evidencias claras en cuanto a la efectividad de la inmunoterapia con monoalérgenos vs alérgenos mixtos.

IT está indicada en el tratamiento de la rinitis alérgica moderada-severa intermitente o persistente, especialmente en aquellos pacientes que no responden bien a la farmacoterapia.

La administración SC requiere de personal entrenado y preparado para las posibles reacciones adversas o anafilaxia.

La IT está contraindicada en asma severo o mal controlado. En pacientes con cardiopatías, arritmias, antecedentes de Infarto agudo de miocardio deben ser cuidadosamente controlados, especialmente aquellos que reciben betabloqueantes.

La vía SL, parece más segura y efectiva en la población pediátrica, especialmente en niños menores a los 3 años.

CLAVES DE LA INMUNOTERAPIA:

- 15- 30% en Estados Unidos tienen Rinitis alérgica, condición que afecta la productividad y calidad de vida en niños y adultos.



- Coexiste frecuentemente con asma y otras patologías alérgicas.
- Glucocorticoides nasales son generalmente efectivos, antihistamínicos orales y tópicos constituyen una alternativa.
- La IT puede ser utilizada en aquellos pacientes con síntomas refractarios o en aquellos donde se presentan efectos adversos con la farmacoterapia.
- Hay dos formas aceptadas de IT: inyecciones subcutáneas y tabletas sublinguales, ambas resultan muy eficaces en el control de los síntomas al cese del tratamiento.

CONCLUSIONES:

Mundialmente, hay dos guías aceptadas para el tratamiento de la Rinitis alérgica: la de la Comunidad Internacional (ARIA) y la Academia Americana de Alergia, Asma e Inmunología de los Estados Unidos.

Existen pequeñas diferencias en los protocolos de tratamientos entre ambas y la aplicación de la IT.

Por ejemplo, el ARIA no recomienda el uso de descongestivos orales, solo tópicos nasales por periodos cortos de tiempo.

Estas guías surgieron incluso antes del abordaje por vía sublingual, por lo cual, no hay diferencias en este sentido.

IT es efectiva en la reducción de los síntomas de asma alérgica y la rinitis alérgica, modificando potencialmente el curso natural de estas patologías.

Bibliografía y Artículos de referencia:

- International Consensus on allergy immunotherapy – J Allergy Clin Immunol 2015.
- Allergic Rhinitis- The New England Journal of Medicine Enero 2015
- The Future of sublingual Immunotherapy in the United States- Curr Allergy Asthma Rep. 2015, agosto
- Immunotherapy in all aspects- diciembre 2014 Eur Arch Otorhinolaryngol- Review article



En ocasión del XIV Congreso de la AAIBA, en el Comité de Vía Aérea Superior, se planteó la posibilidad de efectuar un Metaanálisis de investigaciones acerca de la incidencia de los corticoides inhalados en las alteraciones de la voz.

Ante este desafío es necesario considerar ciertos elementos, no siempre tenidos en cuenta pero que pueden incidir en los resultados, por lo que ante la importancia de la aerosolterapia, surge el presente trabajo:

Terapia inhalatoria - Aerosolterapia

Ft. Alexis Selios (Uruguay)

Lic. en Fisioterapia

El empleo de aerosoles en Pediatría y a cualquier edad, es una práctica difundida y de uso corriente en la consulta diaria.

La aerosolterapia presenta muchas ventajas sobre la administración medicamentosa por vía enteral: no actúa a nivel sistémico, se deposita directamente en las vías respiratorias por lo que actúa más rápido, implica un aumento del índice terapéutico con menor cantidad de efectos sistémicos colaterales y evita barreras para un resultado efectivo como la gastrointestinal o el metabolismo hepático. (1-2-9)

Sin embargo se conoce muy poco acerca de las técnicas de aplicación de la aerosolterapia en sus diferentes variables ya que habitualmente se desconocen o no son tenidos en cuenta los factores responsables de la calidad del efecto terapéutico esperado. (3)

Así es dable encontrarnos con indicaciones muy disímiles de este recurso: indicaciones de procedimientos diferentes ya sea en cantidades de medicamento, en la frecuencia, en utilizar o no la inhalocámara, que tipo de éstas se recomienda; como así también sobre tiempos de duración de las nebulizaciones o tiempos y formas distintas de respirar dentro de los espaciadores. (2-4-5)

Debemos considerar que cuando un aerosol es inhalado, las partículas pueden ser exhaladas o depositadas en cualquier lugar en el tracto respiratorio desde la nariz hasta los alvéolos.

También, que al utilizar inhaladores de dosis medida, la medicación es administrada mediante un propelente con posibles efectos sobre el sistema respiratorio. De manera que, de acuerdo a lo expresado, la cantidad de medicación recibida y su depósito en los diferentes sitios de la vía aérea no siempre será el mismo. (6-7-8) - **[*]**

Esta comunicación pretende analizar con el aporte del punto de vista fisisiológico los mecanismos de funcionamiento de las diferentes técnicas inhalatorias para adecuar los criterios, intentar una puesta a punto en el conocimiento de su correcta utilización y lograr un lenguaje común en torno al tema *para, finalmente, decidir si incide o no en la investigación propuesta.*

Recordemos definiciones:

AEROSOLTERAPIA: Administración de medicamentos por medio de aerosoles a través de la vía inhalatoria.

AEROSOL: Suspensión en el aire de micropartículas sólidas o líquidas en una fase gaseosa.

Los aerosoles se administran mediante inhaladores de dosis medida, (IDM), nebulizadores tipo jet e inhaladores de polvo seco (IPS).

La medicación puede estar suspendida como partículas sólidas "secas" o disueltas en una gota líquida.

En los Inhaladores de Polvo Seco, la activación del aerosol (obviamente micro partículas sólidas), está dada por el propio flujo inspiratorio del paciente, entregando partículas de 1 a 3 μm .

Los aerosoles producidos por los nebulizadores ultrasónicos y tipo jet contienen la medicación en solución, mientras que los puff producidos por los inhaladores de dosis medida (IDM), contienen partículas sólidas suspendidas en un propelente, gas inerte licuado a gran presión. (9-10)

[*] Como se planteó en el Taller de AAIBA, esto podría incidir directamente en nuestro análisis y deberíamos tenerlo en cuenta.

El propelente tradicional era el Clorofluorocarbono. Dado que este producto afecta la capa de ozono y tendría potenciales efectos negativos sobre el sistema cardiovascular de los pacientes, a partir del Consenso Mundial de Montreal, Canadá, del año 1987, se acordó, entre otras medidas, que ese propelente debería ser reemplazado por Hidrofluoroalkano, gas que no afecta la capa de ozono y que sería inocuo para el usuario.

Gradual - y muy lentamente - el reemplazo se ha ido realizando en el mundo a lo largo de estos años, por lo que en la actualidad todos los IDM deberían tener Hidrofluoroalkanos como propelente. Sin embargo no hay datos comprobados de que esto ya haya ocurrido en todos los países. (11) - ***[*]***



Como relaté, cuando un aerosol es inhalado, las partículas pueden ser exhaladas o depositadas en cualquier lugar en el tracto respiratorio desde la nariz hasta los alvéolos. (3-4-6-7)

Existen diversos factores que inciden directamente en el mayor o menor alcance de la medicación aerosolizada a los pulmones.

Debemos considerar entonces, que hay elementos de manejo de los dispositivos generadores que son fundamentales para la entrada y depósito del aerosol en las distintas regiones del aparato respiratorio. (2-4-9-12-13-14)

La cantidad, distribución y depósito de la medicación administrada por vía inhalatoria están influidas principalmente por:

- 1) Las propiedades físicas del aerosol, (básicamente tamaño y forma de las partículas).
- 2) Los mecanismos de depósito. (Procesos mediante los que las partículas se depositan)
- 3) El patrón de inhalación y, en menor grado, de exhalación. (Patrones respiratorios)

Además de la incidencia que tienen las consideraciones anatómicas y variaciones entre los sujetos y en cada sujeto, así como también los procesos de enfermedad que afectan las estructuras del tracto respiratorio. (9)

PROPIEDADES FÍSICAS:

El tamaño de sus partículas es el principal determinante de donde habrá de depositarse esta medicación. El diámetro de las partículas que pueden existir en forma de aerosol cubre una magnitud desde 0,01 a 100 μm , pero, para los propósitos terapéuticos, las partículas que están en el rango "respirable", es decir, que penetran en el tracto respiratorio inferior y tienen alta probabilidad de depositarse, son las de entre 1 y 5 μm , aunque por consenso se acepta que el "rango respirable" puede llegar hasta las de 10 μm .

Entonces, el rango en los aerosoles es de 0,01 a 100 μm y de acuerdo a su tamaño van a ser exhalados o se depositarán en diferentes sitios de la vía aérea:

- ✓ 100 a 20 μm : boca y vía aérea superior
- ✓ 20 a 6 μm : tráquea y grandes bronquios
- ✓ 6 a 3 μm : bronquios medianos y pequeños
- ✓ 3 a 1 μm : bronquiolos terminales y alvéolos
- ✓ Menos de 1 μm : exhaladas al ambiente.



[*] Deberíamos tener en cuenta este punto en nuestro trabajo dado que de acuerdo a lo mencionado, existe la posibilidad de que los distintos propelentes incidan sobre nuestro tema de estudio. De considerarse, debería ser de acuerdo a la fecha de realización de los estudios que analicemos ya que lo más posible es que antes del año 2000, en la mayoría de los países todavía no se hubiera reemplazado el propelente.

MECANISMOS DE DEPÓSITO:

El tracto respiratorio está diseñado para excluir partículas a través de métodos tales como la filtración en la vía aérea superior, clearance mucociliar y tos.

Los aerosoles terapéuticos están en el rango de 1 a 10 μm y, en este rango, los dos mayores mecanismos de depósito son la impactación inercial y la sedimentación gravitacional.

Otros factores potencialmente relevantes comprenden interceptación, difusión (Movimiento Browniano), y atracción electrostática.

Impactación por inercia:

Una partícula que viaja a través de un gas tiene una inercia directamente proporcional a su masa y a su velocidad. Con cualquier cambio en la dirección del flujo, como en la faringe o en una bifurcación en la vía aérea superior, las partículas tienden a continuar en su dirección original. Por ello las partículas mayores 10 μm se depositan en boca y vía aérea alta. Las partículas más pequeñas, con menor inercia no se depositan por impactación, continúan con el flujo aéreo y lo hacen por sedimentación u otros mecanismos.

Sedimentación gravitacional:

La fuerza de gravedad es responsable de este mecanismo, más comúnmente observado en las partículas medianas que llegan a la vía aérea baja. Como el asentamiento de estas partículas es relativamente lento, la cantidad del depósito aumenta con el tiempo. Por esta razón se debe recomendar al paciente realizar una apnea mantenida 6 segundos luego de la inhalación con IDM.

Interceptación:

Cuando una partícula tiene un diámetro similar a la vía aérea a través de la cual pasa, se puede depositar por interceptación. Este mecanismo importa, no tanto para gotitas esféricas, sino para objetos elongados como fibras inorgánicas, pudiendo tener un potencial uso terapéutico.



Difusión browniana y carga electrostática:

El movimiento aleatorio y errático de las partículas a nivel molecular, (movimiento Browniano), permite la unión y consecuente aumento de la masa de dos o más micropartículas facilitando el depósito.

Además, los aerosoles tienen una carga eléctrica que puede inducir un cambio en la pared de la vía aérea a polaridad opuesta que los atrae.

Estos mecanismos adquieren relevancia en el depósito de las partículas más pequeñas sobre todo en bronquiolos terminales y alvéolos.

CONCLUSIONES:

El depósito de un aerosol no es uniforme y así se puede depositar por impactación en las bifurcaciones altas o por sedimentación y otros mecanismos de menor incidencia en vías aéreas más periféricas.

PATRONES RESPIRATORIOS:

Los flujos inspiratorios rápidos llevarán a que más partículas aumenten su inercia y se depositen en la vía aérea superior y central, por lo cual se aconsejan inhalaciones lentas.

Sostener la respiración, (apnea), luego de inhalar, permite mayor sedimentación de partículas, lo que mejora el depósito periférico.

A partir de los 6 años, la nariz deja de ser útil para las inhalaciones terapéuticas. A esta edad se ha completado la compleja estructura nasal, siendo un verdadero filtro para las partículas inhaladas. Esto se traduce en un menor alcance de la medicación a los pulmones.

Para un lactante que inhale de una máscara que adapte correctamente, en general la fuerza del flujo aportado excede su propio flujo inspiratorio, de manera que toda la respiración se compone de un aerosol derivado del nebulizador, es decir que la frecuencia y amplitud respiratoria del lactante incluyen el aerosol. (9-10-13-14-15)

GENERACIÓN DE AEROSOLES:

Se cuenta con tres tipos de aparatos generadores de aerosol:

1. nebulizadores, (ultrasónicos o de tipo Jet, presurizados con aire o con O₂)
2. inhaladores de dosis medida (IDM)
3. inhaladores de polvo seco (IPS)

Nebulizadores:

Los nebulizadores neumáticos a chorro tipo jet, presurizados con aire o con O₂, son los más utilizados.

El aerosol será generado a partir de una solución de la medicación, (soluta) en estado líquido en un solvente, (i.e, suero fisiológico).

Se genera haciendo pasar un flujo de aire a alta velocidad sobre un tubo inmerso en la solución a nebulizar, lo que produce un rápido ascenso del líquido a través del tubo que al llegar al extremo superior es fragmentado en micropartículas por un difusor.

Las condiciones de tiempo, flujo y volumen con que se operan los nebulizadores son fundamentales para que el aerosol producido tenga un diámetro de masa media aerodinámico (DMMA) que le permita ingresar al aparato respiratorio y llegar a los sitios donde se desea que el medicamento actúe.

Se ha demostrado que el tamaño de las partículas de un aerosol nebulizado es inversamente proporcional al flujo gaseoso que pasa a través del nebulizador por unidad de tiempo.

Entonces, en general, con flujos de 6 l/min o menores, se producirán aerosoles más grandes y en menor cantidad.

Por el contrario, si empleamos flujos de 8 l/min, o mayores, los aerosoles serán más pequeños pero su inercia será mucho mayor.

Por lo tanto, el flujo adecuado para nebulizar soluciones de baja viscosidad es de 7 l/min.

Las recomendaciones incluyen usar el nebulizador a volumen corriente.

La liberación del fármaco no es proporcional a la liberación de solvente, por lo que es posible que después de 5 minutos de nebulización, solo se libere solvente. (9-13-14)

Por otra parte, el suero fisiológico gradualmente va perdiendo sus propiedades. A partir del relativamente rápido descenso en la concentración de cloruro de sodio, se alteran algunas propiedades, (osmolaridad, ph), de manera que el suero comienza a comportarse como agua destilada (provocadora de la vía aérea). Esto explica las broncoobstrucciones paradójicas que se observan luego de una nebulización prolongada.

De todo esto la importancia de realizar nebulizaciones exclusivamente con una duración de 5 minutos. (9-15-16)

El volumen muerto de la mayoría de los nebulizadores es de alrededor de 1 ml. Consecuentemente, si se usa un volumen inicial de 2 ml., más del 50 % de la medicación colocada en el nebulizador permanecerá allí. Entonces, el volumen de inicio correcto es de 3 ml. Por lo tanto la técnica a emplearse en las nebulizaciones debería ser: flujo de 7 l/min volumen de inicio 3 ml y duración total de 5 minutos.

Esta técnica nos proporciona 50% de partículas mayores de 40 μm y 50% de partículas entre 10 y 40 μm . [**]

Todo lo antes expuesto explica, en parte, que la nebulización sea un procedimiento con tendencia mundial a dejar de utilizarse, más allá de que en nuestros países está muy arraigado y se sigue priorizando. Las nebulizaciones requieren equipo voluminoso y caro, fuente de energía, insumen prolongados tiempos de uso, pueden ser vectores de sobreinfección (ADV, VSR), son menos eficientes que otros sistemas, y lo más importante: el diámetro de masa media aerodinámico, DMMA de las partículas entregadas es inadecuado para un eficiente efecto terapéutico. (1-7-9-17-18-19-20)

Inhaladores de dosis medida (IDM):

Cada cartucho contiene medicación micronizada con tamaños de 2 a 5 μm . (rango respirable). Esta medicación (sólida) está suspendida en un propelente, ahora hidrofuroalkano (HFA), antes en clorofluorocarbonos (CFC), los cuales, por consenso deberían ya haber sido reemplazados.

Cada puff descarga una válvula dentro del caníster por lo que se libera siempre la misma dosis, (una vez descargada, la válvula vuelve a cargarse en un período de 5 a 8 segundos; por esta razón se debe realizar 1 disparo por vez).

La dosis es emitida a una temperatura de 0° y una velocidad cercana a los 100 km/hora, lo que hace imprescindible el uso de espaciadores o inhalocámaras en todos los casos y todas las edades, lo que no siempre sucede.

Para ser usados eficientemente, deben agitarse vigorosamente, porque están diseñados de forma que la medicación y el propelente se separen rápidamente en el IDM.

La mayoría de las recomendaciones aconsejan:

1. exhalar fuera del espaciador,
2. adaptar la pieza bucal o mascarilla facial,
3. inhalar lentamente (al menos en 2 segundos)
4. realizar el puff una vez comenzada la inhalación,
5. una vez completada la inhalación, retirar la inhalocámara y
6. mantener la respiración (apnea), por 6 segundos.

El inhalador de dosis medida tiene más ventajas que la nebulización: es eficaz y rápido, de costo inferior; entrega menor cantidad de droga por dosis, se obtiene igual o mejor respuesta broncodilatadora, hay mayor reducción de la frecuencia respiratoria y no se han encontrado diferencias significativas en el aumento de la frecuencia cardíaca entre las dos técnicas. Por otra parte el IDM con inhalocámara incrementa la disponibilidad de droga inhalada, reduce la impactación en la mucosa oral y permite

evitar la broncostricción paradójica que ocasionalmente se observa tras las nebulizaciones. (4-9-14-21-22-23-24) – **[**]**

[*] Posiblemente todos los corticoides administrados mediante nebulización, alcancen la laringe y queden allí dado los DMMA de las partículas generadas por el nebulizador.

[] Y - por qué no? - permitiría evitar las altas concentraciones de fármacos y propelente a nivel de la faringe.**

Inhaladores de Polvo Seco (IPS):

Estos dispositivos contienen el principio activo en forma de polvo. La generación del aerosol requiere del esfuerzo inspiratorio del propio paciente siendo necesario un flujo inspiratorio mínimo de 30-60 l/minuto, generandose una rápida liberación de la droga. Por este motivo estos dispositivos son útiles en adultos o niños mayores.

El aerosol que se genera es de tipo heterodisperso y el tamaño de las partículas originadas oscila entre 1 y 3 micras, (rango respirable).

Sin embargo producen gran impacto orofaríngeo lo que, por inercia, determinaría un mayor depósito de la droga en vías altas. (2-9-10-14-20-25)

COMENTARIOS FINALES

Sería interesante tener en cuenta en nuestro tema de estudio algunos aspectos de los aquí relatados:

Como vemos las técnicas inhalatorias y algunas características, ya sea de las diferentes medicaciones, de los propelentes y de los diferentes sistemas de administración pueden hacer más compleja la investigación dada la posibilidad de alta incidencia de estos factores en la dinámica de la administración de los corticoides.

Hasta qué punto las potenciales alteraciones de la voz se deben a los corticoides inhalados o a los propelentes?

En estudios anteriores a, digamos, el año 2000, tenemos la certeza de que los IDM ya usaban como propelente el Hidrofluoroalkano, o todavía Clorofluorocarbono?

Cuánto incide la aplicación de la técnica inhalatoria?

Y el uso o no de los espaciadores?

Cuánto el flujo imprimido a la inhalación por el paciente?

O el tiempo y/o volumen de las nebulizaciones?



Cuánto el diámetro de masa media aerodinámico de las partículas inhaladas?

En fin, tal vez esto pese o no en las conclusiones finales a que arribemos, de todos modos esta comunicación desde lo Fisiológico aporta un punto de vista desde las incumbencias profesionales propias apostando a la Multidisciplina en la Investigación.

BIBLIOGRAFIA

- 1 - Rubin BK, Fink JB. Aerosol therapy for children. *Respir Care Clin North Am* 2001; 7(2): 175-213
- 2 - Hanania NA, Wittman R, Kesten S, Chapman KR. Medical personnel's knowledge of and ability to use inhaling devices: metered-dose inhalers, spacing chambers, and breathactuated dry powder inhalers. *Chest* 1994;105:111-116.
- 3 - Fink JB, Dhand R. Aerosol therapy Preface. *Respir Care Clin North Am* 2001; xi-xii
- 4 - Dolovich MB, Fink JB. Aerosols and devices. *Respir Care Clin North Am* 2001; 7 (2): 131-73
- 5 - Fink JB, Rubin BK. Problems with inhaler use: a call for improved clinician and patient education. *Respir Care* 2005;50:1360-1374.
- 6 - Dean RH. Nebulizers: principles and performance. *Respir Care* 2000; 45:609-621.
- 7 - Laube BL. In vivo measurements of aerosol dose and distribution: clinical relevance. *J Aerosol Med* 1996; 9(suppl 1): S77-S91
- 8 - Hess D, Fisher D, Williams P, Pooler S, Kacmarek RM. Medication nebulizer performance: effects of diluents volume, nebulizer flow, and nebulizer brand. *Chest* 1996; 110(2): 498-505
- 9 - Acuña A, Casan P, Fernández M, Giner J, López A, López E, Neffen H, Plaza V, Rodrigo G, Tálamo C. Consenso SEPAR - ALAT sobre Terapia Inhalada. *Arch. Bronconeumol.*2013;49 (Supl.1) 2-14.
- 10 - Newman SP, Clarke SW. Therapeutic aerosols 1. Physical and practical considerations. *Thorax* 1983; 38(12):881-6
- 11 - PNUMA, Programa de las Naciones Unidas para el Medio Ambiente, Secretaría de ozono; Manual del Protocolo de Montreal relativo a las sustancias que agotan la capa de ozono; Séptima edición (2006)
- 12 - Lipworth BJ. Targets for inhaled treatment. *Respir Med* 2000; 94(Suppl D): S13-S16



- 13** - Dolovich MA. Influence of inspiratory flow rate, particle size, and airway caliber on aerosolized drug delivery to the lung. *Respir Care* 2000; 45(6): 597-608
- 14** - Fernández A, Casan P. Depósito pulmonar de partículas inhaladas. *Arch. Bronconeumol.* 2012; 48:240-6
- 15** -Sarachaga MJ, Capano A, Brea S, Akiki A, Moreira I, Estol P, Selios A, Musto T. Modificación de la obstrucción respiratoria mediante B2 agonistas y/o fisioterapia en niños menores de 2 años sibilantes. *Neumología Pediátrica* 2010; 5 (Supl1): 89
- 16** -Alvine GF, Rodgers P, Fitzsimmons KM, Ahrens RG. Disposable jet nebulizers. How reliable are they? *Chest* 1992; 101(2); 316-9
- 17**- Romero M. Fisioterapia respiratoria en Neumología- Edit. J Roa, M Bermúdez, R Acero. McGra-Hill Interamericana. Bogotá, 2000.
- 18** - Everlad ML, Hardy JG, Milner AD. Comparison of nebulized aerosol deposition in the lungs of healthy adults following oral and nasal inhalation. *Thorax* 1993; 48(10) 1045-6
- 19** - Rubin BK. What does it mean when a patient says, "My asthma medication is not working?" *Chest* 2004;126:972-981.
- 20** - Rau JL. The inhalation of drug: advantages and problems. *Respir Care* 2005;50(3):367-382.
- 21** - Ram FS, Brocklebank DM, White J, et al. Pressurised metered-dose inhalers versus all other and heldinhalers devises to deliver Beta2 agonist bronchodilators for non-acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev* (database on line). Issue 1,2002.
- 22** - Ram FSF, Wright J, Brocklebank D, et al. Systematic review of clinical effectiveness of pressurised metered-dose inhalers versus other hand held inhaler devices of delivering beta2-gonists bronchodilators in asthma. *BMJ* 2001;323:901-905.
- 23** - Ram FS, Brocklebank DM, Muers M, et al. Pressurised metered-dose inhalers versus all other hand-held inhalers devices to deliver bronchodilators for chronic obstructive pulmonary disease.
- 24** - Ram FS, Brocklebank DM, White J, et al. Pressurised metered-dose inhalers versus all other hand heldinhalers devises to deliver Beta2 agonist bronchodilators for non-acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev* (database on line). Issue 1,2002.
- 25** - Newman SP. Dry powder inhalers for optimal drug delivery. *Expert Opin Biol Ther* 2004;4:23-33



SINDROME DEL RESPIRADOR BUCAL

Dra Nora B. Adamowsky.

Dra en Fonoaudiología.

Ex Vicepresidente de la Asociación Argentina de ORL y

Fonoaudiología Pediátrica.

Coordinadora del Área Fonoaudiológica y co-editora del 1er. Manual de la Asociación Argentina de ORL y Fonoaudiología Pediátrica.

Asesora de Tesis del Doctorado de Fonoaudiología—Jurado de Tesis de Doctorado de Fonoaudiología

American Thoracic Society Membership.

Presidente de Honor del V Congreso Iberoamericano-1er congreso Iberoamericano de Fonoaudiología

Autora del Método de “Conciencia Propioceptiva-Propiocepción Conciente.” Foniatría sin ejercicios”

EL OBJETIVO de esta presentación es crear CONCIENCIA

Hablamos de SINDROME del Respirador Bucal porque la disfunción respiratoria trae aparejada un conjunto importante de síntomas que atentan a la salud integral del ser humano.

Si bien el Respirador Bucal como tal tiene evidencias que lo tipifican, es indudable la cantidad de consecuencias deletéreas que de la disfunción respiratoria se pueden observar.

Todo lo expresado avala el encuadrar en la categoría de **Síndrome** al respirador **bucal** por el gran número de signos y síntomas que presentan quienes portan esta disfunción.

Si bien este tema fue ampliamente plasmado en el trabajo presentado: “EL NIÑO RESPIRADOR CRONICO COMO **MATRIZ DE DISFUNCION**” publicado en ocasión del XX Aniversario en Actualidades en Alergia, Asma e Inmunología” Vol. XIV N° 1 AÑO 2013 considero de valía resaltar algunas consideraciones referidas tanto en el área pediátrica, hebiátrica, como del adulto.

Las causas que producen la respiración bucal se dividen en obstructivas y funcionales.

Dentro de las causas obstructivas encontramos con mayor frecuencia las adenoides o hipertrofia adenotisular, en igual proporción las rinitis alérgicas, desviación del tabique nasal (esqueletal o por accidente), hipertrofia idiopática de cornetes, rinitis vasomotora, pólipos, procesos tumorales etc



Frecuentemente las causas funcionales se instalan por la persistencia de la respiración bucal aún cuando la causa obstructiva fuera corregida, transformándose en un hábito deletéreo ya que con su persistencia se observan y con marcada frecuencia alteraciones a nivel **del crecimiento y desarrollo** del sistema cráneo-cérvico-mandibular a consecuencia de múltiples disfunciones como :falta de correcta ventilación (modelador del macizo facial) ,alteraciones en las praxias masticatorias y deglutorias (a causa de la pérdida de la tonicidad lingual producto de una posición baja de la misma necesaria para el ingreso del aire por boca) de los labios, en general el labio superior corto, incompetente y el inferior evertido ,hipotónico, de comisuras y mejillas, de la posición del hioides, de la columna cervical, dolor y/o disfunción de la articulación temporomandibular ,sin dejar de considerar las alteraciones, dentomaxilares, estéticas que de ello devienen, ni las alteraciones posturales , alteraciones generales a nivel corporal, de la atención, del intelecto ,del sueño, del proceso digestivo,del gusto ,del olfato, de la fonoarticulación, de la voz, de la audición (otitis serosas) etc., etc.

TODA ALTERACION FUNCIONAL DEJA SUS SECUELAS pero en el caso del respirador bucal cómo hemos señalado al enumerar las mismas se convierte en lo que he dado en rotular una verdadera y absoluta **MATRIZ de DISFUNCION**

122

Quienes bregamos por la prevención deseamos fervientemente que este sea un tema de difusión, que toda información sobre el tema sea transmitida en principio por el médico Pediatra a la familia, que todos los profesionales de la salud que intervenimos en la resolución de esta alteración realicemos una verdadera campaña de concientización a la población toda y muy especialmente a docentes, deportólogos, etc

Respirar es vivir pero la calidad, nuestra calidad de vida depende de **cómo** lo hagamos

Para la eufunción respiratoria, neurofisiológica correcta: RESPIRACION NASAL, es necesario contar con una vía aérea permeable.

Las características beneficiosas del pasaje del aire inspirado nasalmente se alteran cuando por alguna causa se obstruye la posibilidad del pasaje del aire a través del vestíbulo nasal de las coanas. Y entonces, la humidificación y calefacción del aire inspirado no se produce, la función bacteriostática se ve comprometida; la función olfatoria que tiene sus receptores en la porción superior de las



fosas nasales dónde se encuentran las células olfatorias bipolares va perdiendo los estímulos que la refuerzan y su consecuencia es la disminución del sentido del gusto y el olfato.

Nuevamente se pone de manifiesto la importancia de la transdisciplina ya que dependiendo de la causa que impida el pasaje aéreo por la vía aérea superior intervendrán distintos profesionales: ORL, Neumólogos, Alergólogos, etc.

En Pediatría uno de los cuestionamientos que debemos hacernos sobre todo con respecto al niño recién nacido sano es: porqué si está preparado natural y fisiológicamente para la respiración nasal espontánea desde su nacimiento cualquier causa que transitoriamente impida el pasaje aéreo por esa pequeña vía puede constituirse en basamento del **Respirador Bucal** si no se interviene tan pronto se haya conseguido la permeabilidad de la vía.-.



Durante los primeros meses de vida cualquier evento que impida la entrada del aire por la nariz producirá necesariamente “un aprendizaje forzoso” de respiración bucal porque el lactante no sabe usar la boca para respirar. Esto a su vez

123

alterará las praxias peri e intrabucales necesarias para la succión y la deglución indispensables para la alimentación

El bebé se fatiga porque debe realizar alternadamente dos funciones **antes** naturalmente coordinadas. Solemos también observar cómo consecuencia de lo expresado aerofagia que puede producir alteraciones funcionales en el tracto digestivo.

El amamantamiento, la succión y deglución son funciones instintivas que ponen en juego movimientos complejos y coordinados de los grupos musculares lingüo-mandibulares que constituyen la base del desarrollo normal de las futuras funciones orofaríngeas. La actividad de los músculos de los labios, lengua y carrillos que intervienen en la succión y posterior deglución son estímulos muy importantes ya que no sólo aportan información a los neurotransmisores sino que también lo son para el crecimiento armónico de la boca y las estructuras contiguas.

Como intervenir?

Una vez más destacamos el importante rol de Médico **Pediatra**, que con la sola demostración e indicación a los padres hará uso del reflejo

de prensión bilabial con los tiempos adecuados para una respuesta eficaz. En este caso serán los **propios padres** nuestros colaboradores para que la vía respiratoria retome su eufunción. Existe un período que va desde la desaparición d dicho reflejo hasta alrededor de los 2 a 3 años, dependiendo de las características de cada niño en que las posibilidades de intervención ludo terapéutica

Si consideramos que son dos mecanismos separados los que regulan la respiración, uno automático que depende de descargas nerviosas provenientes del encéfalo ,que mantienen el automatismo de la respiración estando el niño dormido o despierto, sobre la que no podemos



actuar y otro responsable del **control voluntario** localizado en la corteza cerebral que envía impulsos a las motoneuronas respiratorias a través de los haces corticoespinales con los que trabajaremos para **reinsaturar la eufunción respiratoria** en toda etapa etárea.

Un capítulo aparte se impondría para hablar de las **apneas nocturnas** y sus consecuencias, pero no dejaremos de insistir en los efectos muy beneficiosos registrados en los respiradores bucales que las padecen tanto niños, jóvenes y adultos cuando logran el uso de la respiración nasal y su control diurno

Breve síntesis de datos obtenidos en el tratamiento del Respirador bucal a ser considerados.

La respiración bucal afecta a lactantes, niños, adolescentes y adultos La lactancia materna favorece el establecimiento de la respiración nasal al ajustar la sincronía entre respiración y deglución, promueve el crecimiento y desarrollo máxilo facial.



Se registra entre los 3 y 8 años un factor con mayor incidencia: el tejido linfático adenoideo y palatino que ocupa un mayor espacio en el sector faríngeoilibrío que induce a la respiración bucal. Todas las alteraciones dento-maxilo esqueléticas se van insinuando

para hacerse más notorias cuando en la edad hábito respiratorio y todas las disfunciones ocasionadas no son tratadas adecuadamente. Entre los adolescentes los rasgos distintivos y sobresalientes son alteraciones faciales, dentomaxilares, posturales más acentuadas



Cómo adelantamiento cefálico con reducción de la lordosis cervical, hipercifosis torácica, adelantamiento de hombros, elevación y abducción de las escápulas, ocasionando el incremento de la lordosis lumbar y proyección anterior de la pelvis.

Facies típicas del respirador bucal: cara alargada; boca abierta, labios secos, rugosos, incompetentes, hipocrecimiento de los pómulos por falta de neumatización de los senos paranasales, hipotonía en la musculatura facial, mejillas “planchadas”, pigmentación suborbital más oscura, narinas estrechas por la falta de pasaje aéreo, menor crecimiento transvesal del maxilar superior (paladar alto estrecho que genera una mordida abierta anterior) apiñamiento dental, lengua baja adelantada para permitir el ingreso aéreo que además produce sequedad que se propaga a la zona faríngea, gingivitis, etc. Cansancio, fatiga, disminución atencional, entre los más frecuentes.



Si en esta etapa no se revierte la respiración disfuncional estaremos frente a un adulto que en caso de haber tratado las consecuencias causadas por la misma, infaliblemente se enfrentará a las recidivas. Dos experiencias que evidencian todo lo enunciado.

En relación a **pacientes adultos cardíacos** respiradores bucales tomados al azar que registraban fatiga, cansancio, a los que se les había indicado medicación acorde con la patología, "gimnasia respiratoria", caminatas, etc. sin solución efectiva a los síntomas mencionados, se los invitó a participar del tratamiento vivencial de Propiocepción Conciente-Conciencia Propioceptiva a fin de revertir el hábito respiratorio bucal. Todos ellos fueron informados sobre las ventajas que podrían experimentar, interesados asistieron a dicha experiencia registrándose sin excepción mejoría que también involucró a la parte anímica y a la calidad del sueño.

Con una población menor pero cuya evidencia merece mención fue el mejoramiento en calidad de vida con pacientes adultos con **enfisema pulmonar** que lograron revertir la respiración bucal.

"Es imposible revertir los síntomas definitivamente si no se corrigen las causas que los originan"

"Nuestra calidad de vida depende de cómo respiramos"

Bibliografía

- Adamowsky Nora B. "Aporte Fonoaudiológico al Tratamiento del Dolor y/o Disfunción Temporomandibular" Trabajo de investigación.
- Adamowsky Nora B. "Propiocepción Conciente-Conciencia Propioceptiva.Foniatría sin Ejercicios" Método Vivencial.
- Adamowsky Nora B. "El niño Respirador Crónico" 2º Manual de la Asociación Argentina de O.R.L y Fonoaudiología Pediátrica vol 2 año 2009
- Adamowsky Nora B. "Psiconeurobiología.Eufunción Respiratoria y sentido del olfato"3er.Manual de la Asociación Argentina de ORL y Fonoaudiología Pediátrica Vol 3 año 2010
- Adamowsky Nora B. "El niño Respirador bucal crónico.Diagnóstico y tratamiento.Actualidades en Alergia,Asma e Inmunología.Vol XI N° 5 año 2010
- Adamowsky Nora B. "El niño respirador bucal crónico como "Matriz de Disfunción" Fonopediatría y Prevención"Congreso XX Aniversario. Actualidades en Alergia,Asma e Inmunología.vol XIV N°1 año 2013
- De Vito, Eduardo Luis "Cómo evaluar las anomalías del control ventilatorio"XXXCongreso de Medicina Respiratoria octubre 2003ª
- García Vignolo L. "Crecimiento y desarrollo general y craneo-facial en Fundamentos y Principios de la Ortopedia Dento-Maxilo-Facial.Actualidades Médico Odontológicas Latinoamericana 2000
- Moreno de Calafell, Mirta "La respiración bucal como factor de riesgo para la enfermedad gingival en adolescentes" Tesis de Doctorado 2014.
- Moyers, R, Storey, A "Maduración de la musculatura orofacial" Manual de Ortodoncia Panamericana
- Narvaez de Grande, B "La respiración bucal y la atención selectiva" Revista Fund. Juan José Carraro 2012: 18 -31
- Villanueva P, Valenzuela S, Santander H, Zuñiga C, "Efecto de la postura de la cabeza en las mediciones de la vía aérea. Artículo Revista CE FAC 2004



SIMPOSIO CASASCO - INMUNOMODULACIÓN, INFECCIÓN, ALERGIA YMÁS ALLÁ DEL INFINITO

Coordinadora: *Dra. Ana M. Koatz*

Secretaria: *Dra. Alicia Maone*

Inmunomodulación, infección , alergia y mecanismos inmunológicos

Prof. Alberto Ciceran

Jefe de la Unidad de ORL y medico investigador del Hospital “Juan Fernandez”

Profesor adjunto de ORL de la Universidad Favaloro- Docente Asociado de ORL en la UBA –Colaborador docente en las carreras de Medico Especialista Universitario en ORL y en Alergia e Inmunología de la UBA.

Entendemos por **INMUNOMODULACION** el proceso que conduce a modular la respuesta inmune, ya sea para mejorarla (Inmunoestimulación) o para disminuirla (Inmunosupresión) siendo llamados las sustancias o fármacos que se utilizan para ello **Inmunoestimulantes** e **Inmunosupresores** respectivamente. Los primeros son usados para favorecer la respuesta inmune ante enfermedades infecciosas, tumores, inmunodeficiencias, etc, mientras que los inmunosupresores están indicados para amenguar la respuesta inmune en alergia, en las enfermedades autoinmunes, en el rechazo de transplantes, etc. Mientras la inmunización activa y la inmunoterapia hiposensibilizante actúan de una manera específica la inmunomodulación sería un ejemplo de acción inespecífica. Cuando la función inmune es inadecuada habrá infecciones recurrentes, como ocurre en los niños ante una inmadurez del sistema inmune o en los adultos ante un desbalance o disregulación inmune Ej. Rinosinusitis crónica, EPOC, Bronquitis Crónica, todos procesos donde coexiste la infección con la inflamación crónica. Para corregir esta disfunción inmune utilizamos los Inmunoestimulantes que son sustancias como extractos bacterianos, prebióticos, probióticos, extractos tímicos, glucanos, etc. que favorecen la regulación y la respuesta final integrada del Sistema Inmune. En la actualidad se prefiere el uso del término **INMUNOMODULARES (IMs)** en lugar de Inmunoestimulantes pues no siempre la acción del fármaco es exclusivamente inmunoestimulación. Los IMs más



usados en la profilaxis de las infecciones respiratorias son los **INMUNOMODULADORES BACTERIANOS (IMBs)** como los extractos bacterianos (lisados bacterianos, extractos ribosomales) que algunos llaman Vacunas Orales Bacterianas constituidos por gérmenes muertos sin virulencia pero con antigenicidad es decir con capacidad de estimular una respuesta inmunológica. Estos IMBs comenzaron a desarrollarse en los 70's, y actualmente están registrados y comercializados en más de 60 países del mundo.

Aunque se desconoce el exacto mecanismo de acción, los resultados de numerosos trabajos permiten inferir que los IMBs mimetizan el funcionamiento del **MALT** (Tejido Linfoideo Asociado a las Mucosas) favoreciendo tanto la **Inmunidad Innata** como la **Inmunidad Específica**. Luego de ser captados en el GALT (Tejido Linfoideo Asociado al Intestino) por las Células M, los gérmenes presentes en los IMBs, mediante sus PAMPs (Patrones Moleculares asociados a Patógenos), son reconocidos por los TLRs (Toll-like receptors) principalmente de las Células Dendríticas iniciándose en el **Sitio Inductor** el mecanismo inmunológico. Las Células Dendríticas migran hacia los ganglios mesentéricos y se activan los Linfocitos B y T que pasan a la circulación linfática primero y luego sanguínea donde se efectúa una extravasación y localización específica llamada Homing. Los Linfocitos alcanzan entonces el **Sitio Efector (Mucosa Respiratoria)** donde el Linfocito Th o CD4 estimula distintas células del sistema inmune innato y también favorece que los Linfocitos B pasen a Células Plasmáticas que producen IgA la cual uniéndose al componente secretor constituye la IgA Secretora (IgAs) que en la luz respiratoria es el efector principal de la función inmune específica.

128

A nivel de este sitio efector (mucosa respiratoria) los IMBs presentan una acción de **Inmunoestimulación** que podemos ejemplificar mediante distintos trabajos con OM 85:

- 1) Aumentan la concentración de CD4
- 2) Aumentan la concentración de distintas citoquinas como IFN- γ - IL2 – IL 8
- 3) Activan el número de células como Macrófagos – Natural Killer – Polimorfonucleares (sobre todo Neutrófilos)
- 4) Aumentan la expresión de Moléculas de Adhesión (MADs)
- 5) Aumentan la liberación de Péptidos Antimicrobianos como Defensinas
- 6) Estimulan la fagocitosis



Podemos deducir que los CD4 mediante la liberación de IFN- γ e IL 2 estimulan a las células (Macrófagos, Natural Killer y Polimorfonucleares). El aumento en la expresión de MADs permite un mayor pasaje desde la sangre hacia los tejidos de células (Neutrófilos mayoritariamente) y los Macrófagos activados liberan IL 8 la cual favorece la quimiotaxis de los Neutrófilos. Distintas células a su vez como Macrófagos, Neutrófilos y Células Epiteliales producen mayor cantidad de Péptidos Antimicrobianos como Defensinas. Todo ello se manifiesta con una mayor actividad antibacteriana, sobre todo fagocitaria, que en síntesis traduciría una estimulación por parte de los IMBs de la **INMUNIDAD INNATA**.

Pero también por acción de los IMBs:

- 1) Aumentan las concentraciones séricas y en secreciones de IgA e IgG
- 2) Aumentan las concentraciones de citoquinas como IL 6 – IL 11

Podemos deducir ahora que los CD4 mediante la liberación de IL 6 e IL 11 estimulan la transformación de los Linfocitos B en Células Plasmáticas las cuales producen IgA que uniéndose al componente secretor forma IgAs, es decir que también se estimula la **INMUNIDAD ESPECIFICA**.

129

Ultimamente se ha profundizado la investigación, también con OM 85, de la utilización de los IMBs en la profilaxis de la alergia respiratoria (Rinitis Alérgica, Asma), buscando recuperar el equilibrio perdido Th1/Th2. Diversos trabajos muestran que los IMBs provocan:

- 1) Aumento de la concentración de IFN- γ (de Th1) y disminución de la concentración de IL 4 (de Th2)
- 2) Expansión de las Células T Regulatoras (Tregs)
- 3) Disminución de la concentración de las citoquinas de Th2, de la infiltración eosinofílica y de la concentración de IgE
- 4) Activación de las Células Dendríticas

En función de lo anterior se puede presuponer que los IMBs participarían en la profilaxis de la alergia a través de la recuperación del equilibrio perdido entre Th1 y Th2, de favorecer la acción supresora de las Tregs, de contribuir a disminuir los marcadores alérgicos (eosinófilos, citoquinas de Th2, IgE) y fundamentalmente mediante la activación de determinados fenotipos de Células Dendríticas. En consecuencia los IMBs además de la Inmunoestimulación de la Inmunidad Innata y Específica serían capaces de iniciar una reacción de tolerancia a los alérgenos en



lugar de una reacción inmunológica ante los mismos: **INMUNOMODIFICACION**. El término Inmunodesviación de Th2 a Th1 no aclara si es total o solo hasta alcanzar el equilibrio como verdaderamente ocurre, por lo que se presta a confusión, de ahí que el término Inmunomodificación es más adecuado para explicar este proceso.

Si esta acción de Inmunomodificación se traduce por una atenuación o supresión de la alergia, podemos considerar a los IMBs con capacidad de ejercer una acción dual: inmunoestimulante de la inmunidad innata y adquirida e inmunosupresora de las reacciones alérgicas, por lo que reafirmamos el concepto de que el término más adecuado para este tipo de sustancias es el de **INMUNOMODULADOR** mejor que Inmunoestimulante.

Conclusión: Los IMBs ejercerían una acción dual: por un lado tendrían una acción Inmunoestimulante tanto sobre la Inmunidad Innata como sobre la Inmunidad Adquirida y por otro lado una acción inmunosupresora llamada Inmunomodificación buscando recuperar el perdido equilibrio Th1/Th2. En consecuencia por su acción de Inmunoestimulación son beneficiosos en la profilaxis de las infecciones respiratorias y podrían serlo también en la profilaxis de la alergia respiratoria por su acción de Inmunomodificación.

130

Bibliografía:

1. Ciceran A. Inmunología del Anillo de Waldeyer. *III Manual de Otorrinolaringología Pediátrica*. IAPO (Interamerican Association of Pediatric Otorhinolaryngology). Santiago de Chile (Chile). 2003.
2. Brandtzaeg et al. Terminology: nomenclature of mucosa-associated lymphoid tissue. *Mucosal Immunology* 2008; 1 (1): 31-37
3. Schraml, Reis e Sousa. Defining dendritic cells. *Current Opinion in Immunology* 2015, 32: 13–20
4. Josefowicz et al. Regulatory T Cells: Mechanisms of Differentiation and Function. *Annu Rev Immunol* 2012; 30: 531–564
5. Cella et al. Beyond NK cells: the expanding universe of innate lymphoid cells. *Frontiers in Immunology* 2014; 5(Art 282): 1-11
6. Wybran et al. Activation of natural killer cells and cytokine production in humans by bacterial extracts (OM-85 BV). *Lung* 1990; 168 Suppl: 720-725



7. Emmerich et al. Influence of OM-85 BV on different humoral and cellular immune defense mechanisms of the respiratory tract. *Respiration* 1992; 59 (S 3): 19-23
8. Mauel J. Stimulation of immunoprotective mechanisms by OM-85 BV. A review of results from in vivo and in vitro studies. *Respiration* 1994; 61 (S 1): 8-15
9. Keul et al. Induction of interleukin 6 and interleukin 8 expression by Broncho-Vaxom (OM-85 BV) via C-Fos/serum responsive element. *Thorax* 1996; S 1: 150-154
10. Bosch et al. Compensation of cyclophosphamide immunosuppression by a bacterial immunostimulant (Broncho-Vaxom) in mice. *J Immunopharmacol* 1984; 6: 323-328
11. Roth, Block. Distinct effects of Broncho-Vaxom (OM-85 BV) on gp130 binding cytokines. *Thorax* 2000; 55: 678-684
12. Quezada et al. Efecto of bacterial antigen lysate on IgG and IgA levels in children with recurrent infections and hypogammaglobulinemia *Invest Allergol Clin Immunol* 1999; 9: 178-182
13. Navarro et al. The oral administration of bacterial extracts prevents asthma via the recruitment of regulatory T cells to the airways. *Mucosal Immunology* 2011; 4 (1): 53-65
14. Huber et al. TH1-orientated immunological properties of the bacterial extract OM-85 BV. *Eur J Med Res* 2005; 10: 209-217
15. Parola et al. Selective activation of human dendritic cells by OM-85 through a NF-Kb and MAPK dependent pathway. *Plos One* 2013; 8(12): e82867
16. Fu et al. Broncho-Vaxom attenuates allergic airway inflammation by restoring GSK3 β -related T Regulatory cell insufficiency. *Plos One* 2014; 9(3): e92912
17. Han et al. A bacterial extract of OM-85 Broncho-Vaxom prevents allergic rhinitis in mice. *Am J Rhinol Allergy* 2014; 28: 110-116
18. Holt et al. Defective respiratory tract immune surveillance in asthma: a primary causal factor in disease onset and progression. *Chest* 2014; 145: 370-378
19. Lu et al. Bacterial Lysate Increases the Percentage of Natural Killer T Cells in Peripheral Blood and Alleviates Asthma in Children. *Pharmacology* 2015; 95: 139-144



Inmunomodulación, infección, alergia y..... vía aérea superior

Dra. Noemí A. Coe noemiaidaco@gmail.com

Especialista en Otorrinolaringología

Especialista en Alergia e Inmunología

Médica especialista en Alergia e Inmunología del Hospital Alemán

Coordinadora docente en el área otorrinolaringología de la carrera

de especialista en alergia e Inmunología de AAIBA (unidad

académica de la UBA)

Introducción

La incidencia de las infecciones respiratorias (IR) en niños y adultos es muy alta, especialmente en países en desarrollo. Desde el punto de vista del impacto en la morbilidad las infecciones de la vía aérea superior (VAS) son las más frecuentes y pueden estar solas o combinadas entre sí a otros segmentos respiratorios o a otros órganos a distancia. Los tratamientos de estas infecciones tienen sus límites y las medidas preventivas merecen prioridad.

La patología infecciosa de las VAS es más prevalente en los extremos de la vida, en los niños pequeños debido a la inmadurez de su inmunidad, y en los ancianos o pacientes con asma o EPOC en quienes también la inmunidad está alterada.

Además, existen suficientes evidencias señalando que la sensibilización precoz a aeroalergenos es un factor de riesgo para el desarrollo de atopía y de sibilancias persistentes durante la infancia, en particular si la sensibilización ocurre durante los primeros años de vida (lenta maduración post-natal de los mecanismos inmunorreguladores), este riesgo se amplifica si está acompañada de infecciones respiratorias recurrentes (IRr).

El tipo de infección respiratoria juega un papel crítico en la inducción del perfil de citocinas Th1 o Th2 en asociación con los factores genéticos del huésped y el momento biológico en el que ocurre la infección. Las enfermedades virales o bacterianas inducen una respuesta Th1 favoreciendo un microambiente rico en interferón γ ; por otra parte, las citoquinas (CK) producidas por los subtipos Th1/Th2, tienen la capacidad de retro-regular positivamente al fenotipo que las produjo y negativamente al fenotipo contrario, disminuyendo de esta forma, la respuesta Th2.

Padecen por lo menos un episodio de infección respiratoria aguda (IRA) al año el 60% de los niños menores de 1 año, y el 50% de los niños menores de 5 años. Los preescolares pueden sufrir por año de 6 a 8 infecciones respiratorias -virales o bacterianas-. En pacientes atópicos y no atópicos suelen desencadenar episodios de



sibilancias recurrentes. Es la principal causa de consulta e internación en los primeros y últimos años de vida (mayores de 65 años).

La inmunestimulación inespecífica con extractos bacterianos ha demostrado que evita las infecciones respiratorias recurrentes (IR) y que es muy segura. Desde hace varios años se está trabajando en inmunomoduladores que estimulen el sistema inmunitario humoral y/o celular. El OM 85 BV es un extracto liofilizado de biotecnología compuesto por ocho bacterias responsables de las infecciones respiratorias, cumple dichas condiciones por diversos trabajos que lo avalan, amplía las defensas antimicrobianas por liberación de IL-12 dependiente de la síntesis de IFN- γ por CD4 (aumentando la respuesta TH1).

Inmunomodulación, infección y alergia

Las infecciones de VAS más frecuentes son el resfrío común, la faringitis, la otitis media, la amigdalitis y la sinusitis. Mientras el resfrío común y la faringitis son usualmente de origen viral, la otitis media, amigdalitis y sinusitis pueden tener un componente bacteriano. En general son banales, en cambio cuando está involucrada la vía respiratoria inferior suelen causar serios problemas clínicos, como la bronquitis y la neumonía.

Representan el principal origen de las primeras consulta a los servicios de salud y se encuentran entre las primeras causas de mortalidad. Involucra tanto VAS como VAI y es una de las principales causas de internación en el anciano.

El riesgo de infección aumenta por el tabaquismo, la contaminación del ambiente, los factores climáticos, ambientes cerrados (guarderías infantiles u hogares de ancianos).

Las IRA son causadas fundamentalmente por virus, tienen una evolución menor a 15 días y se manifiestan con síntomas como: tos, rinorrea, odinofagia, obstrucción nasal, disfonía o dificultad respiratoria, acompañados o no de fiebre. Las manifestaciones clínicas más comunes que encontramos son: rinosinusitis, faringitis, otitis media aguda, exacerbaciones asmáticas y de la EPOC.

Es conocido que frente a la infección respiratoria se produce una respuesta inmune (niños y adultos) con intervención del sistema inmune innato, adaptativo y regulador.

El objetivo de la Inmunidad es ser esterilizante "Controlada" con la eliminación del patógeno y la finalización rápida de la propia respuesta inmune.

La infección respiratoria en niños pequeños presenta una inmadurez funcional variable, que lleva a una respuesta inmune inmadura con una eliminación lenta del patógeno y por consiguiente a

una finalización lenta de la misma RI con la aparición de patología colateral.

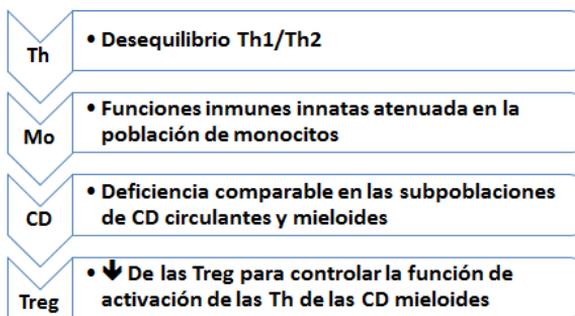
La principal causa de inmadurez en el niño neonato es la regulación inmune en la interfase feto-materna para proteger la placenta. El SI fetal está en estado quiescente, favorecida por CK Th2 con limitación de la respuesta Th1 por la necesidad de proteger la placenta contra los efectos tóxicos de las CK inflamatorias representadas por INF γ . Esta forma de homeostasis del desarrollo inmune se mantiene a través de múltiples mecanismos de control Th2-tróficos, el más directo es la hipermetilación transitoria del promotor IFN en células Th CD4 + que se liberan desde el timo durante este período y en la vida postnatal temprana.

En contraste, la producción de IL-17 por células Th muestra una relación inversa con la edad de desarrollo, y es máxima en el periodo neonatal.

La maduración Th2 comienza en la 1° infancia, siendo evidente a partir de los 4 meses de edad y la función Th1 (INF γ) se retarda hasta los 18 meses.

La estimulación por microorganismos presentes en las superficies mucosas sería equivalente a la inmunidad adaptativa en el adulto.

En los 1° años de vida la susceptibilidad a las infecciones es máxima: Existe rasgo paralelo para la atopía



Walker M, Holt E, et al Front Immunol. 2014; 5: 447. Published online 2014 Sep 23. doi:10.3389/fimmu.2014.00447

Infecciones Respiratorias Recurrentes

Se presentan más frecuentemente cuando se debilitan las defensas, causando pérdida constante de días de escuela/trabajo y aumentando el consumo de antibióticos, lo que a su vez lleva al gran riesgo de desarrollar resistencia bacteriana. Se define como infección



recurrente cuando se presentan al menos, 3 episodios de IRA/año (fiebre, inflamación local/regional, tos, sibilancias sin afectación severa de la función respiratoria). Son frecuentes en niños y adultos, es la principal causa de ausentismo laboral/escolar en época invernal. Involucra tanto VAS como VAI y es habitual que desencadenen exacerbaciones de rinosinusitis, amigdalitis, otitis media, asma y EPOC. Las infecciones más comunes son las virales y dentro de las bacterianas tenemos al *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pyogenes* y *Moraxella catarrhalis*

Por lo tanto nos hacemos la pregunta ¿Qué hacer para tratar un episodio IR aguda o recurrente? Utilizamos antiinflamatorios, antibióticos, antivirales, etc... U otras terapéuticas como los inmunomoduladores.

Inmunomodulación y OM-85 BV

Se define como Inmunomoduladores o Inmunoestimulantes a toda "Sustancia, proteína o vector químico que actúa favoreciendo el balance regulatorio y la respuesta final integrada del sistema inmune para prevenir o ayudar a corregir una disfunción del mismo".

Las vacunas bacterianas o inmuno-estimulantes bacterianos o lisados bacterianos son activadores policlonales inespecíficos que incrementan la producción de Inmunoglobulinas en especial IgG e IgA, este incremento se traduce en una disminución en la recurrencia de las infecciones bacterianas en sujetos con propensión a ellas. Tienen como objetivo mejorar la respuesta inmunológica y por consiguiente reducir significativamente los periodos de la enfermedad o bien prevenir la recurrencia. En general: Estimulan los factores celulares y humorales de manera inespecífica y No generan respuestas de memoria. Elaborados con microorganismos especialmente seleccionados que han sido modificados para retener el potencial antigénico suficiente para estimular la respuesta inmune, sin causar infección. El OM-85 BV es un preparado compuesto por: fracciones Inmunogénicas de 8 bacterias responsables de las enfermedades respiratorias más comunes: *Haemophilus influenzae*, *Diplococcus pneumoniae*, *Neisseria catarrhalis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella ozaenae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus viridans*, *Staphylococcus aureus*.

El OM-85 BV una vez que es ingerido por vía oral pasa a la luz intestinal y se pone en contacto con el tejido de las Placas de Peyer. Luego es transferido por las células M en el epitelio hacia las células presentadoras del antígeno (CPAs). Éstas lo presentan a las células y a los linfocitos TH2 y B.

Los linfocitos TH2 inducen a las células B productoras de IgG e IgM a cambiar su producción local a IgAs. Estos anticuerpos (IgAs) son originados sobre las superficies de las mucosas. En el inicio la



estimulación antigénica es a nivel local, sin embargo la respuesta inmune es generalizada en el resto del organismo, por lo tanto debemos hablar de una respuesta inmune secretora y generalizada. Por lo tanto los inmunomoduladores bacterianos estimularían tanto la respuesta de la Inmunidad Innata relacionada con el Linfocito T como la respuesta de la Inmunidad Adquirida de tipo secretor relacionada con el Linfocito B

En un estudio de cohorte retrospectivo a 5 años realizados por Bitar y colaboradores se evaluó la acción del OM-85, en el mismo se observó disminución de los episodios de amigdalitis recurrente y de la necesidad de tonsilectomía.

Además es importante resaltar que en la actualización de EPOS 2012 en el tratamiento de la RNSC el OM-85 aparece con recomendación A y nivel Ib.

Inmunomoduladores e Inmunomodificación

Además de la acción del OM-85 en la profilaxis de las IR se encuentra en terreno de investigación la relación de los Inmunomoduladores orales con la Alergia. Normalmente existe un balance entre Th1 y Th2 sin predominio de ninguno de los 2 patrones de citoquinas. De esta manera la respuesta inmune Th1-Th2 está balanceada y se reduce el riesgo de alergia/asma. La regulación funcional de los linfocitos Th y la influencia en el predominio de respuesta Th1 o Th2, está determinada por el papel que desempeñan las CPA que actúan sobre el linfocito Th0 (sin perfil de citoquinas definido). Si el Th0 produce IL 4 se convierte en Th1 y si produce IL 10-IFN- γ se convierte en TH2 existiendo un equilibrio en la producción de estas citoquinas.

Existe además una regulación funcional de los linfocitos Th por la función de las células T reguladoras de (Tregs) como Tr1 que produce IL-10 y Th3 que produce factor de crecimiento transformante beta (TGF- β). Este último ejerce un importante papel en el control de la inflamación, ya que regula la expresión de citoquinas y por ende la activación de Th0 a Th1 y Th2. Por esto al generarse una respuesta inmune antibacteriana tanto por anticuerpos como por células, se produce una respuesta pro-inflamatoria regulada (contrabalanceada) también por mecanismos inmunes que evitan la amplificación descontrolada de la misma respuesta inmune antiinfecciosa (Inmunoregulación).

En el caso de la alergia se produce un desbalance o polarización de la respuesta inmune con predominio de Th2 y por consiguiente de su patrón de citoquinas: IL4, IL5. Ha sido propuesto un defecto funcional de las Tregs como mecanismo patogénico de la alergia. Extractos orales bacterianos han demostrado inducir una respuesta inmune Th1 a través del estímulo de células dendríticas.



Como ejemplo se ha comprobado la inducción de la expresión en membrana de CD83, CD86, y moléculas HLA II como marcadores de maduración de células dendríticas (CDs) como así también un incremento en los niveles de IL-12 y de IFN γ . Esto provoca que se intente alcanzar nuevamente el equilibrio entre TH1 y TH2 con disminución del estado alérgico (Inmunomodificación o Inmunodesviación o Re direccionamiento).

Se destaca también, que en varios estudios clínicos, se observó un incremento de IgG sérica policlonal y disminución de los niveles de IgE total, como consecuencia de esta estimulación de la inmunidad innata global. Tal vez dentro de este aumento de IgG haya un aumento de los Ac bloqueadores tipo IgG4.

Según estudios realizados por Liao JY el OM-85 BV puede mejorar los niveles séricos de hBD-1 (β -defensina1), IgA e IgG, reduciendo la frecuencia de las infecciones agudas respiratorias, mencionando su seguridad y efecto terapéutico satisfactorio en el tratamiento de asma combinado con infección respiratoria recurrente en niños

Conclusiones:

Desde hace varios años se está trabajando en inmunomoduladores que estimulen el sistema inmunitario humoral y/o celular. El inmunomodulador por vía oral al llegar al intestino con sus antígenos bacterianos interactúa con el GALT e inician un camino que termina en la estimulación de la inmunidad innata y también de la adaptativa. El OM 85 cumple dichas condiciones por diversos trabajos que lo avalan, amplía las defensas antimicrobianas por liberación de IL-12 dependiente de la síntesis de IFN- γ por CD4, incrementando la respuesta TH1. Reduce la frecuencia de las IRA en atópicos y no atópicos (profilaxis de las infecciones respiratorias agudas recurrentes). Es efectivo durante el tratamiento y al menos 3 meses después de finalizado, reduce la duración de los episodios, la necesidad de ATB y otra medicación. Seguro en niños y con efecto terapéutico en el tratamiento de las IRr asociada a sibilancias.

Hay que considerar además la Inmunomodificación y la posibilidad del uso de estos inmunomoduladores para contribuir en el tratamiento de la alergia.

Bibliografía

1. Walker M, Holt E, et al. *Front Immunol.* 2014; 5: 447. Published online 2014 Sep 23. doi10.3389/fimmu.2014.00447
2. Bitar et al. *Int J Otorhinolaryngol* 2013;77(5):670-3
3. Liao JY, Zhang T, et al. 2014 May; 16 (5):508-12.
4. Cem Hasan Razi y colab. *J A. CLIN IMMUNOL Volume 126, Number 4 October 2010 Page 763 768*
5. *European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyposis. Rhinology, Fokkens WJ et al. Rhinology. 2012;supplement 23:1–299;*



Inmunomodulación, infección, alergia y..... vía aérea inferior

Dra. Ana M. Koatz

Especialista en Alergia e Inmunología

Directora de la Carrera y Curso superior a distancia de Médico

Especialista en Alergia e Inmunología AAIBA-Ministerio de Salud de la Nación

Las infecciones agudas recurrentes de las vías respiratorias superiores e inferiores son frecuentes y a menudo requieren múltiples tratamientos. Esto es especialmente cierto para las patologías tales como asma y / o la EPOC. La etiología de las infecciones recurrentes es generalmente viral, pero la complicación adicional de infección bacteriana empeora los síntomas de la patología subyacente. Por estas razones, las medidas preventivas deben ser consideradas cuando se tratan infecciones agudas y especialmente si son recurrentes.

Las Infecciones Recurrentes del Tracto Respiratorio y la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) son causas principales de morbilidad y mortalidad en todo el mundo. Se proyecta que la carga de estas enfermedades aumente en las siguientes décadas, debido a la exposición continua a los factores de riesgo y al envejecimiento de la población mundial. Estas enfermedades también están asociadas con una significativa carga económica¹.

En la historia natural tanto del asma como de la EPOC, las *exacerbaciones agudas* juegan un papel fundamental. Ellas son responsables del mayor riesgo de muerte, de la declinación más rápida en la función pulmonar y del empeoramiento de la calidad de vida.

Las investigaciones claves que han sido conducidas en los últimos años documentaron que las Infecciones del Tracto Respiratorio están relacionadas con alteraciones inmunológicas y anatómicas bien definidas de los bronquiolos terminales y en los septos alveolares.

Desde el punto de vista *anatómico*, es bien sabido que en el asma los pequeños bronquiolos y en la EPOC, además los alvéolos, sufren un gran daño por la inflamación crónica y las infecciones recurrentes. El engrosamiento de la pared bronquiolar y la afectación de los alveolos son responsables de las alteraciones en la ventilación pulmonar, del



empeoramiento de los síntomas respiratorios y de la oxigenación alveolar disminuida².

Desde el punto de vista *inmunológico*, las defensas pulmonares en las vías aéreas periféricas sufren modificaciones significativas; y las respuestas inmunes aparentemente son menos eficientes en comparación con lo observado en los sujetos sanos. Una gran cantidad de linfocitos T y B se encuentra dispersa alrededor de las vías aéreas más pequeñas y de los alvéolos; y se encuentran muchos folículos linfoides que contienen centros germinales alrededor de los bronquiolos, atestiguando el papel de las infecciones crónicas en las vías aéreas periféricas³.

En consecuencia, el denominado “*pulmón profundo*” es una gran superficie respiratoria, en donde tienen lugar muchos eventos inmunológicos; y en donde el microbioma pulmonar crece y se desarrolla normalmente en un equilibrio útil con la actividad inmune pulmonar. El daño anatómico en los bronquiolos y los alvéolos, el cual lleva a hipoventilación pulmonar y facilita el desarrollo de algunas cepas microbianas, es el principal responsable de los episodios recurrentes de las infecciones bacterianas y virales, así como de su cronicidad en los pacientes con infecciones del tracto respiratorio.

Teniendo en cuenta la etiología infecciosa (50 a 70% de los casos) en adultos saber que es:

Bacteriana:	50 - 60 %
Viral:	30 - 48 %
Organismos atípicos:	10 %
No infecciosa:	10 %

Factores ambientales desconocidos: hasta 30 %⁴

El Prof. Sethi plantea la teoría del círculo vicioso en la colonización bacteriana de las bronquitis crónica, donde el ingreso de las bacterias provocan aumento en la producción de moco a tiempo que disminuye el clearance mucociliar. Esto conlleva a la colonización bacteriana y la liberación de IL-8, LTB4 y otras sustancias quimiotácticas que dan comienzo al proceso inflamatorio con la presencia de polimorfonucleares, enzimas proteolíticas, elastólitas y radicales libres que, junto a las mucolisinas, lipopolisacáridos y ON, producen daño tisular, mayor producción de moco con disminución del clearance mucociliar. Este conjunto de reacciones cíclicas median por un lado la progresión de la enfermedad y por otro alteran los mecanismos de defensa dando lugar a una mayor colonización bacteriana. Esta colonización está entonces favorecida por enzimas que destruyen las inmunoglobulinas locales, el crecimiento en biofilms

y la adherencia y crecimiento de las bacterias en las células epiteliales.⁵

Las consecuencias de dicha colonización bacteriana e inflamación constituyen en Estados Unidos 13 millones de consultas al año debido a exacerbaciones de EPOC y demás Bronquitis crónicas (como en el asma). El 63% de ellas no son diagnosticadas y son la principal causa de muerte en ese país.⁶

Con respecto a los niños es sabido que éstos tienen un promedio de 6 a 8 infecciones del aparato respiratorio por año, La mayoría de los casos son causados por el virus sincicial respiratorio (RSV) y por los rinovirus. Los bocavirus, los virus de la influenza y los metapneumovirus también son agentes causales importantes.⁷

Las principales complicaciones de estas infecciones virales son las infecciones severas del aparato respiratorio inferior, las cuales se presentan como bronquiolitis severa y neumonía. A largo plazo, las citadas infecciones incluyen las siguientes secuelas: sibilancias recurrentes, bronquiectasias; y, raramente, bronquiolitis obliterans post-infecciosa.⁸⁻⁹

Los niños con condiciones especiales tienen un mayor riesgo para desarrollar infecciones severas del aparato respiratorio inferior. Dichas condiciones incluyen:

prematuridad, no haber recibido lactancia materna, exposición al humo del tabaco, edad menor de 6 meses, trastornos cardiacos o pulmonares subyacentes, un sistema inmune deprimido, una sobreexposición a patógenos de las vías aéreas, virus y bacterias, tal como ocurre en ambientes de hacinamiento, guarderías infantiles o en caso de tener hermanos que asisten a la escuela.¹⁰⁻¹¹

Por lo dicho, cuando revisamos las posibles causas de las infecciones en cuestión es importante tener en cuenta el rol de la inmunidad. Recordar que existe una inmunidad innata (inespecífica) y una adquirida (específica). Que la adquirida necesita de la innata para manifestarse y la importancia de la inmunidad de mucosas, quien teniendo como sitio inductor la mucosa fundamentalmente digestiva (GALT) tiene como sitio efector, entre otros, la vía aérea inferior en lo que en este punto nos atañe.

Existen muy pocas armas para luchar contra estas infecciones, salvo los antibióticos cuando las mismas ya están instaladas.

Con respecto a la prevención, los inmunomoduladores favorecen la regulación y la respuesta final del Sistema Inmune y son los más usados en la profilaxis de las infecciones recurrentes del aparato respiratorio. Existe una serie de estudios preclínicos y clínicos que se enfocan en los mecanismos inmunes básicos, los cuales sustentan el empleo de un lisado bacteriano, OM-85, para proteger contra las infecciones virales de las vías aéreas y contra las complicaciones bacterianas.

En el trabajo realizado por Parola et al., se demostró que OM-85 indujo la maduración de la función de las células dendríticas humanas mediante la activación de las vías NF- κ B y MAPK. También aumentó las quimioquinas y las citocinas que activan a los linfocitos B¹²

Un papel importante de las células dendríticas es la producción de interferón alfa (IFN- α) en respuesta a la exposición a virus. Se demostró el aumento de IFN- α en los pacientes medicados con OM85. En otro estudio realizado en un modelo de ratones infectados con influenza, OM-85 redujo la carga viral en el tejido pulmonar asociado con una mayor respuesta citotóxica adaptativa de los linfocitos CD8+.¹³

El meta-análisis de Schaad demostró que la población tratada con OM-85 tuvo significativamente menos casos de infecciones recurrentes del tracto respiratorio; y que el efecto fue mayor en los pacientes con mayor riesgo, o sea quienes tuvieron más infecciones durante el año anterior¹⁴.

Finalmente en un trabajo realizado recientemente a publicarse en Lung se concluyó que los pacientes tratados con lisados bacterianos tuvieron un menor riesgo de enfermedades respiratorias comparados con los que recibieron placebo. (8,9%) frente a 17,9% con un riesgo relativo de 0,52). Que hubo una importante mejoría en los síntomas de la patología de base (asma y EPOC) como disminución en el número de infecciones y exacerbaciones. Asimismo pudo demostrarse que el uso de OM 85 condujo a un aumento de los niveles de IgA sérica y secretora. Dicho aumento se produjo en pulsos que acompañaron las 3 etapas del tratamiento.¹⁵

Bibliografía

1. Vestbo J, et al. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. GOLD Executive summary. Am J Respir Crit Care Med 2013; 187: 347-65.
2. Hogg JC Pathophysiology of airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease Lancet 2004; 364: 709-213



3. Sethi S, Murphy TF Infection in the pathogenesis and course of chronic obstructive pulmonary disease *N Engl J Med* 2008; 359: 2355-65.
4. Sunyer J, 1993; Ball P, 1995; Connors AF, 1996; Sethi S, 2000; Wilkinson T, 2006; Papi A, 2006
5. Sethi S et al *Proc ATS*, 2009
6. Morbidity & Mortality 2012 Chart Book. www.nhlbi.nih.gov/resources/docs/2012_ChartBook_508.pdf. Accessed 9/17/13. b) CDC. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2012;61(46);938-943. c) Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2013. www.goldcopd.org. Accessed 9/22/13. d) ERS-ATS COPD Guidelines. 5. Mannino DM et al. *MMWR Surveill Summ*. 2002;51(1):1-13
7. Jain S, et al. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among U.S. children. *The New England journal of medicine*. 2015; 372 (9): 835-45
8. Jones MH, et al. Post-Infectious Bronchiolitis Obliterans. *Pediatric Pulmonology Supplement*. 2004; 26: 64-5.
9. Midulla F, et al. Recurrent wheezing 36 months after bronchiolitis is associated with rhinovirus infections and blood eosinophilia. *Acta Paediatrica*. 2014; 103 (10): 1094-9.
10. Arruda E, et al. The burden of single virus and viral coinfections on severe lower respiratory tract infections among preterm infants: a prospective birth cohort study in Brazil. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2014; 33 (10): 997-1003
11. Das L, Kovesi TA. Bronchiectasis in children from Qikiqtani (Baffin) Region, Nunavut, Canada. *Annals of the American Thoracic Society*. 2015; 12 (1): 96-100.
12. Parola C et al. Selective activation of human dendritic cells by OM-85 through a NF-κB and MAPK dependent pathway. *PLoS ONE* 2013 Dec 30; 8 (12)
13. Pasquali C et al. Enhanced Mucosal Antibody Production and Protection against Respiratory Infections Following an Orally Administered Bacterial Extract. *Front Med* 2014 Oct 30; 1: 41
14. Schaad UB. OM-85 BV, an immunostimulant in pediatric recurrent respiratory tract infections: a systematic review. *World J Pediatr* 2010; 6 (1): 5-12
15. Koatz, A et al. Evaluación de la recurrencia de infecciones respiratorias en grupos de pacientes con Rinitis alérgica, Asma y/o EPOC pre y pos tratamiento con vacunas de lisados bacterianos utilizadas como inmunomoduladores de la respuesta inmune.



CONFERENCIAS

Coordinador: *Dr. Alberto Cicerán*
Secretaria: *Dra. Ivana Preli*

La microbiota intestinal y el inicio de las enfermedades alérgicas, es igual en la vía aérea superior?

Dr. José E. Mori San Román

Presidente de la Fundación Peruana para el Asma Bronquial
Jefe del Servicio de Alergia e Inmunología de la Clínica Sanna San Borja en Lima, Perú.

Past-President de la Sociedad Peruana de Inmunología y Alergia
Autor o co-autor en diversos estudios de investigación en el área de reacciones adversas a fármacos, sensibilización a aeroalérgenos, y apnea del sueño.

Relator para OM-Pharma, Novartis y Mead Johnson.

Microflora o flora es el término que se usaba para referirse a las comunidades microbianas que se desarrollan en el cuerpo de un hospedador sano.

143

Actualmente se usa la palabra microbiota para referirse al conjunto de bacterias, virus y hongos presentes en el hospedador.

Las bacterias intestinales son un componente importante del ecosistema microbiota en el intestino humano, el cual está colonizado por 10^{14} microbios, diez veces más que las células humanas.

La mayor densidad de microorganismos en el cuerpo humano se encuentra en el tracto digestivo, especialmente en el intestino grueso.

En esta zona hay una gran diversidad de microorganismos como

- Bacterias (93%)
- Virus (5,8%)
- Arqueas (0,8%)
- Eucariotas (0,5%)



La microbiota adulta está representada por dos Filum principales: Firmicutes y Bacteroidetes. Firmicutes comprenden principalmente los géneros Clostridium, Faecalibacterium, Blautia, Ruminococcus, y Lactobacillus mientras Bacteroidetes están representados principalmente por Bacteroides y Prevotella. Menos abundantes son otros Filum tales como Actinobacteria (bifidobacterias) o Proteobacteria (Enterobacteriaceae).

Cumplen un Rol importante en la salud humana

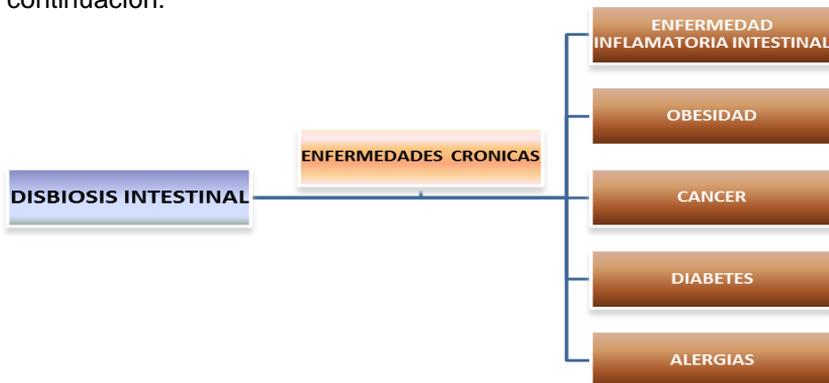
- Suministro de Nutrientes Esenciales
- Síntesis de Vitamina K
- Desarrollo del Sistema Inmune
- Ayudan a digerir la Celulosa

Aunque la microbiota intestinal es relativamente estable en adultos sanos, está influenciada por una variedad de factores ambientales. Probablemente, y no es sorprendente, que los alimentos que consumimos y las cantidades relativas de grasa, fibra o azúcar desempeñen un papel profundo en la configuración de nuestro microbioma e influyan en nuestro sistema inmunológico.

Las bacterias también pueden ser potencialmente dañinas debido al cambio de su composición cuando el ecosistema intestinal sufre variaciones anormales debido a:

- Uso de antibióticos
- Estrés
- Envejecimiento
- Malos hábitos alimenticios
- Estilo de vida

Las alteraciones en la microbiota podrían provocar una Disbiosis Intestinal y conducir a una serie de enfermedades como se ilustra a continuación.



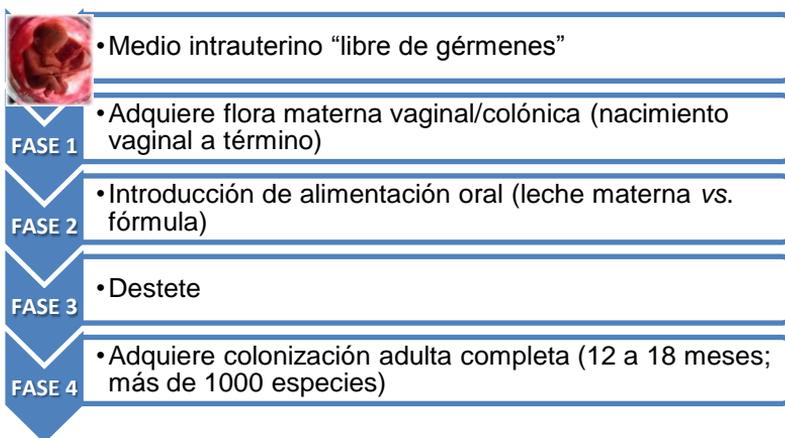
Colonización bacteriana inicial normal

Es muy probable que ocurra la colonización normal cuando el bebe nace a término por vía vaginal y se amamanta de manera exclusiva durante los primeros 6 meses de vida.

La colonización sobreviene en fases a lo largo de un año a 18 meses en el periodo del posparto.

El lactante a término deja el medio intrauterino libre de gérmenes y pasa a través del canal de nacimiento donde ingiere un bolo sano de microbiota vaginal y colónica de la madre

FASES DE LA COLONIZACION BACTERIANA



145

Un intestino humano totalmente colonizado puede funcionar como un órgano auxiliar en el cuerpo. Consta de 1 a 2 kg de peso corporal en el adulto y tiene un número de células 10 veces mayor que las células del cuerpo, lo mismo que 100 veces más genes que el genoma humano

Más aún, la actividad metabólica de las bacterias colonizadoras es mayor que la del órgano corporal más activo, esto es, que el hígado

En las primeras poblaciones bacterianas que colonizan el tracto intestinal de los neonatos se hallan las bacterias anaeróbicas facultativas como *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Enterococcus* y algunas especies de enterobacterias

Posteriormente el intestino es colonizado por bacterias estrictamente anaerobias del género *Clostridium*, *Bacteroides* y *Ruminococcus*, predominado el género *Bifidobacterium*



Nutrición de lactantes y colonización inicial

La nutrición es un importante factor ambiental que influye en la composición de bacterias colonizantes.

En ningún otro momento de la vida la nutrición influye tanto para determinar la colonización como durante el periodo neonatal, cuando el lactante establece, en un inicio, su estructura vitalicia de microbiota.

Ocurren diferencias asombrosas a corto plazo en las bacterias colonizantes si el lactante es amamantado en exclusiva, respecto a la alimentación con fórmula.

Bebes que se amamantan durante el primer mes de vida registran un aumento en las bacterias promotoras de la salud (*Bifidobacterium infantis*, *Lactobacillus acidophilus* y *Bacteroides fragilis*). Esto se demostró por primera vez mediante técnicas convencionales de cultivo hace casi 30 años.

En fecha más reciente, por medio del análisis metagenómico del contenido intestinal del lactante, se comprobó que los bebes alimentados con leche materna vs. los alimentados con fórmula presentan diferencias en grandes familias de bacterias (*phyla*) y más diversidad en las especies individuales.

Ahora, se ha sugerido que la influencia de la dieta (dieta occidental) sobre la colonización bacteriana puede ser un factor importante en el cambio de paradigma de la carga de enfermedades en los países desarrollados, de ser de predominio infeccioso a ser mediada por inmunidad (autoinmune y alergia)

El Viroma

El hábitat ecológico intestinal y pulmonar no sólo es colonizado por bacterias. Cabe destacar que los organismos no bacterianos, particularmente virus (principalmente bacteriófagos pero también los virus que infectan a células huésped) y hongos comensales, también se encuentran en este hábitat y comprender la viroma comensal y la microbioma, respectivamente.

Los bacteriófagos son el componente principal de la viroma.

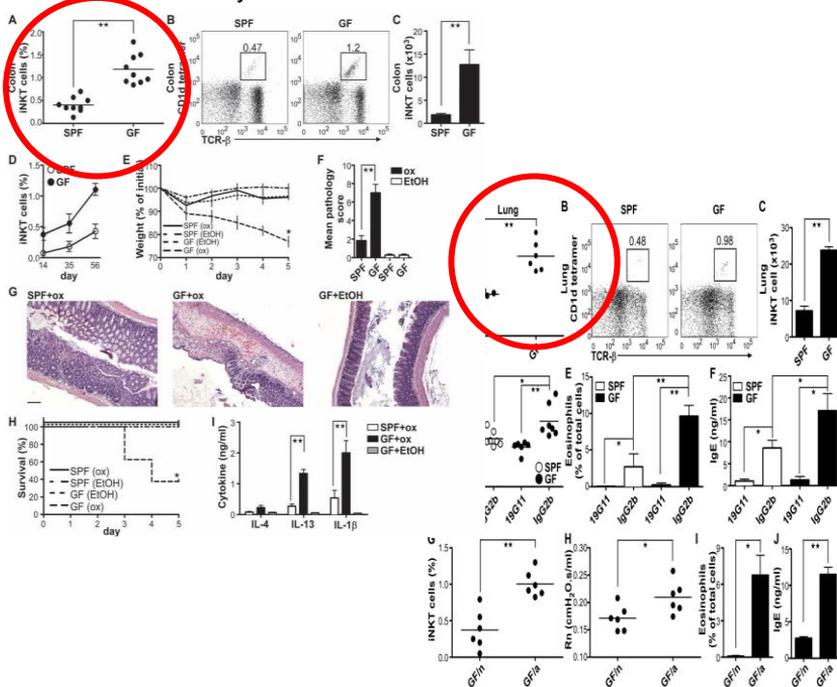
'Ventana de oportunidad' en Fase Temprana de la vida

La inestabilidad de la microbiota en fase temprana de la vida claramente marca el momento más sensible para insultos perjudiciales a la comunidad bacteriana. El cuadro que surge es que



las alteraciones que ocurren mientras se está estableciendo la comunidad, tienen profundas consecuencias irreparables para el microbioma y posteriormente para la inmunidad.

En un estudio, Olszak et al. demostraron que las células T asesinas naturales invariantes (iNKT) están aumentadas en número y frecuencia en la lámina propia del colon y los pulmones de animales libres de gérmenes. Una disminución en el número de células iNKT sólo podía ser restaurada si los ratones eran colonizados con microbios en las dos primeras semanas de vida, pero no en la etapa de adultos. Las células T asesinas naturales invariantes (iNKT) son un elemento crítico para la interacción entre las respuestas inmunes innata y adaptativa, y tienen una potente actividad inmunorreguladora debido a su capacidad para producir citocinas como el interferón gamma, la interleucina-4 y el factor estimulante de colonias de granulocitos y monocitos. El potencial de las células iNKT para modular la respuesta inmune adaptativa se ha documentado en los modelos de cáncer y autoinmunidad.



T. Olszak, et Al Microbial exposure during early life has persistent effects on natural killer T cell function, Science 336 (2012) 489–493.

Impacto de la Microbiota Intestinal en las Enfermedades Alérgicas

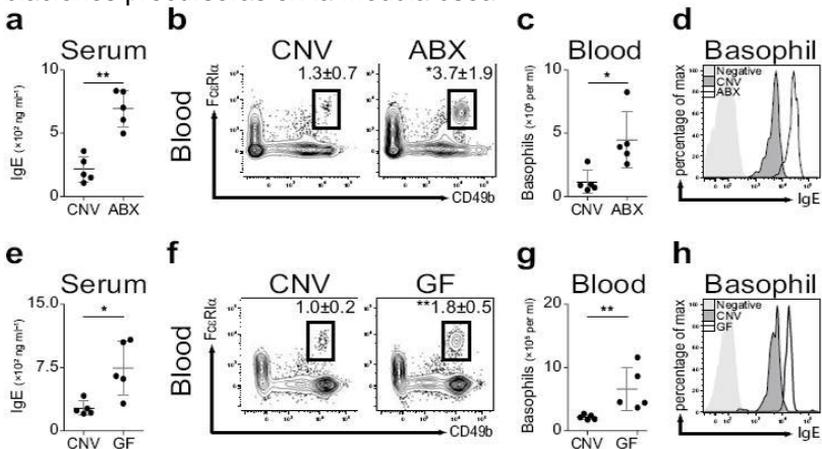
Estudios recientes con modelos animales han proporcionado algunos detalles mecanicistas que sugieren una relación causal entre las alteraciones en la microbiota y enfermedad, como lo sugieren estudios correlativos humanos. La ausencia completa de la microbiota tiene un claro impacto en la inmunidad, como se ilustra en ensayos con ratones libres de gérmenes.

De hecho, desde hace mucho tiempo sabe que animales libre de gérmenes desarrollan niveles elevados de IgE sérica total, un sello distintivo de alergia y atopia

Utilizando un modelo de inflamación alérgica de las vías respiratorias, Herbst et al. demostraron que, ratones libre de gérmenes, desarrollan una inflamación exagerada de las vías respiratorias en comparación a ratones colonizados con una microbiota diversa.

Una marcada reducción de la microbiota intestinal a través de la administración de antibióticos orales, también conduce a un aumento de los niveles de IgE en suero e inflamación alérgica exagerada.

Esta IgE elevada se correlaciona con aumento del número de basófilos circulantes y se observa que se requieren señales microbianas para limitar la inducción de IgE y la proliferación de poblaciones precursoras en la médula ósea



CNV Cepas de ratones convencionales **ABX** Cepas tratadas con Antibióticos **GF** Cepas libres de gérmenes

Hill et al Commensal bacteria derived signals regulate basophil hematopoiesis and allergic inflammation. Nat Med 2012 Mar (4) 538-46

El control microbiano del número de basófilos puede ser de particular importancia a la luz de un reciente estudio que demuestra que la IL-4 secretada de basófilos, controló la función de células auxiliares naturales ("helper") de pulmón y una mayor expresión de CCL11, IL-5, IL-9 e IL-13 en un modelo murino de inflamación de las vías respiratorias inducida por alérgenos.

VIA DE NACIMIENTO

Nuevas investigaciones han encontrado que la vía de nacimiento constituye un factor importante en el desarrollo de alergias en individuos susceptibles.

Existen estudios que señalan que los niños nacidos por cesárea tienen mayor riesgo en desarrollar alergias si se compara con los que nacen por vía vaginal.

Algunos autores señalan que la ausencia o la poca exposición de poblaciones bacterianas *Bifidobacterias* y *Bacteroides* durante el nacimiento altera la microbiota intestinal del neonato y en consecuencia induce un cambio en la respuesta inmune mediada por citoquinas y el balance de las poblaciones celulares Th1 hacia Th2.

Entre los primeros estudios que analizaron la relación entre cesárea y las alergias se encuentra la cohorte retrospectiva con 9722 niños de Bager y colaboradores quienes demostraron que los niños nacidos por cesárea tienen 1.16 veces más riesgo en desarrollar rinitis alérgicas que los nacidos por vía vaginal.

Estos hallazgos son apoyados por los resultados encontrados en dos estudios de meta-análisis que incluyeron 23 trabajos desde 1996 hasta el 2007, los cuales concluyeron que el nacer por cesárea incrementa el riesgo de padecer de alergias.

Recientemente investigadores de la Universidad de Copenhagen (con el apoyo de The Lundbeck Foundation) encontraron que la disminución de la diversidad bacteriana de la flora intestinal del lactante está relacionada con mayor riesgo en desarrollar rinitis alérgica y eosinofilia en sangre periférica, pero no asma ni dermatitis atópicas (Bisgaard H, JACI. 2011 Sep; 128(3):646-52 e1-5).

MICROBIOTA DE VIAS RESPIRATORIAS

Es sólo recientemente que la existencia de un microbioma en pulmón ha sido reconocido y las primeras publicaciones se han dirigido a encontrar una correlación entre la enfermedad pulmonar y la microbiota de pulmón en los seres humanos y en ratones. Al igual que la microbiota del intestino, la microbiota de pulmón se desarrolla



después del nacimiento con población sucesiva del tejido con especies bacterianas.

La microbiota pulmonar neonatal consiste casi exclusivamente en Firmicutes y Gammaproteobacteria, mientras los Bacteroidetes se van incrementando poco a poco con la edad hasta que superan el número de Firmicutes en adultos].

Una relación entre Bacteroidetes y Firmicutes que se desplaza hacia Firmicutes, y dando una microbiota similar a la neonatal, puede ser un marcador predictivo de susceptibilidad al asma y el desarrollo de alergias respiratorias

La colonización con una microbiota diversa en fase temprana de la vida, parece ser crítica para la regulación y desarrollo del sistema inmunológico.

La imposibilidad de lograr un cierto nivel de diversidad, o la ausencia de componentes microbianos clave, durante una ventana crítica de oportunidades en fase temprana de la vida, conduce a una desregulación del sistema inmune de manera similar a lo que se encuentra en ratones libres de gérmenes.

La comprensión de los mecanismos por los cuales los microbios educan el sistema inmune durante la vida temprana y cómo esto afecta el desarrollo de las enfermedades alérgicas, será clave para la justificación de un diseño de terapias basadas en la microbiota para tratamientos preventivos.

150

Bibliografía

- Medina M, Izquierdo E, Ennahar S, Sanz Y. Differential immunomodulatory properties of Bifidobacterium logum strains: relevance to probiotic selection and clinical applications. Clin Exp Immunol. 2007 Dec; 150(3):531-8.
- Arumugam M, Raes J, Pelletier E, Le Paslier D, Yamada T, Mende DR, et al. Enterotypes of the human gut microbiome. Nature. 2011 May 12; 473(7346):174-80.
- Schuijt TJ, van der Poll T, de Vos WM, Wiersinga WJ. The intestinal microbiota and host immune interactions in the critically ill. Trends in microbiology. 2013 May; 21(5):221-9.
- Greer JB, O'Keefe SJ. Microbial induction of immunity, inflammation, and cancer. Frontiers in physiology. 2011; 1:168.
- Honda K, Littman DR. The microbiome in infectious disease and inflammation. Annual review of immunology. 2012; 30:759-95.
- de Jong HK, van der Poll T, Wiersinga WJ. The systemic pro-inflammatory response in sepsis. Journal of innate immunity. 2010;



2(5):422-30.

- Biasucci G, Rubini M, Riboni S, Morelli L, Bessi E, Retetangos C. Mode of delivery affects the bacterial community in the newborn gut. Early human development. 2010 Jul; 86Suppl 1:13-5
- J.E. Koenig, A. Spor, N. Scalfone, A.D. Fricker, J. Stombaugh, R. Knight, L.T. Angenent, R.E. Ley, Succession of microbial consortia in the developing infant gut microbiome, Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 108 (Suppl. 1) (2011) 4578–4585.
- T. Yatsunencko, F.E. Rey, M.J. Manary, I. Trehan, M.G. Dominguez-Bello, M. Contreras, M. Magris, G. Hidalgo, R.N. Baldassano, A.P. Anokhin, A.C. Heath, B. Warner, J. Reeder, J. Kuczynski, J.G. Caporaso, C.A. Lozupone, C. Lauber, J.C. Clemente, D. Knights, R. Knight, J.I. Gordon, Human gut microbiome viewed across age and geography, Nature 486 (2012) 222–227.
- Weng M, Walker WA: The role of gut microbiota in programming the immune phenotype. J Dev Orig Health Dis 2013;4:203-214.
- Molloy MJ, Bouladoux N, Belkaid Y: Intestinal microbiota: shaping local and systemic immune responses. Semin Immunol 2012;24:58-66
- Penders J, Thijs C, Vink C, Stelma FF, Snijders B, Kummeling I, van den Brandt PA, Stobberingh EE: Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy. Pediatrics 2006;118:511-521.
- Ley RE, Hamady M, Lozupone C, Turnbaugh PJ, Fajen RR, Bircner S, Schlegel ML, Tucker TA, Schrenzel MD, Knight R, Gordon JI: Evolution of mammals and their gut microbes. Science 2008;320:1647.
- Yoshioka H, Iseki K, Fujita K: Development and differences of intestinal flora in the neonatal period in breast-fed and bottle-fed infants. Pediatrics 1983;72:317-321.
- Shanahan F: Host-flora interactions in inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis 2004;10(suppl 1):S16-S24.
- Dahl J, Myhr KM, Daltveit AK, Gilhus NE. Pregnancy, delivery and birth outcome in different stages of maternal multiple sclerosis. Journal of neurology. 2008 May; 255(5):623-7.
- Turrioni F, Peano C, Pass DA, Foroni E, Severgnini M, Claesson MJ, et al. Diversity of bifidobacteria within the infant gut microbiota. PLoS one. 2012; 7(5):e36957.
- Kathy D. McCoy, Yasmin Köller New developments providing mechanistic insight into the impact of the microbiota on allergic disease Clinical Immunology, May 2015
- Yoshioka H, Iseki K, Fujita K: Development and differences of intestinal flora in the neonatal period in breast-fed and bottle-fed infants. Pediatrics 1983;72:317-321
- Ogawa Kumiki, Ben RA, Pons S, dePaolo MIL, Fernandez LB: Volatile fatty acids, lactic acid, and pH in the stools of breast-fed and bottlefed



infants . J Pediatr Gastroenterol Nutr 1992;15:248-252.

- De Filippo C, Cavalieri D, Di Paola M, Ramazzotti M, Poullet JB, Massart S, Collini S, Pieraccini G, Lionetti P: Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010;107:14691-14696.
- Sjögren YM, Tomicic S, Lundberg A, Böttcher MF, Björkstén B, Sverre-remark-Ekström E, Jenmalm MC: Influence of early gut microbiota on the maturation of childhood mucosal and systemic immune responses. *Clin Exp Allergy* 2009;39:1842-1851
- Chichlowski M, De Lartigue G, German JB, Roybould HE, Mills DA: Bifidobacteria isolated from infants and cultured on human milk oligosaccharides affect intestinal epithelial function. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;55:321-327
- Björkstén B, Sepp E, Julge K, Voor T, Mikelsaar M. Allergy development and the intestinal microflora during the first year of life. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108:516–20.
- Penders J, Thijs C, van den Brandt PA et al. Gut microbiota composition and development of atopic manifestations in infancy: the KOALA Birth Cohort Study. *Gut* 2007; 56:661–7.
- Sjögren YM, Jenmalm MC, Böttcher MF, Björkstén B, Sverre-remark-Ekström E. Altered early infant gut microbiota in children developing allergy up to 5 years of age. *Clin Exp Allergy* 2009; 39:518–26
- Bornelov S, Saaf A, Melen E, Bergstrom A, TorabiMoghadam B, Pulkkinen V, et al. Rule-Based Models of the Interplay between Genetic and Environmental Factors in Childhood Allergy. *PLoS one*. 2013; 8(11):e80080.
- Caraballo L, Puerta L, Fernandez-Caldas E, Lockey RF, Martinez B. Sensitization to mite allergens and acute asthma in a tropical environment. *Journal of investigational allergology & clinical immunology*. 1998 Sep-Oct; 8(5):281-4.
- Acevedo N, Sanchez J, Zakzuk J, Bornacelly A, Quiroz C, Alvarez A, et al. Particular characteristics of allergic symptoms in tropical environments: follow up to 24 months in the FRAAT birth cohort study. *BMC pulmonary medicine*. 2012; 12:13
- Metsala J, Kilkkinen A, Kaila M, Tapanainen H, Klaukka T, Gissler M, et al. Perinatal factors and the risk of asthma in childhood—a population-based register study in Finland. *American journal of epidemiology*. 2008 Jul 15; 168(2):170-8.
- Bager P, Melbye M, Rostgaard K, Benn CS, Westergaard T. Mode of delivery and risk of allergic rhinitis and asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2003 Jan; 111(1):51-6
- Thavagnanam S, Fleming J, Bromley A, Shields MD, Cardwell CR. A meta-analysis of the association between Caesarean section and childhood asthma. *Clinical and experimental allergy* 2008 Apr; 38(4):629-33.



- Bager P, Wohlfahrt J, Westergaard T. Caesarean delivery and risk of atopy and allergic disease: meta-analyses. *Clinical and Experimental Allergy* 2008 Apr; 38(4):634-42.
- Pistiner M, Gold DR, Abdulkerim H, Hoffman E, Celedon JC. Birth by cesarean section, allergic rhinitis, and allergic sensitization among children with a parental history of atopy. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2008 Aug; 122(2):274-9.
- Bisgaard H, Li N, Bonnelykke K, Chawes BL, Skov T, Paludan-Muller G, et al. Reduced diversity of the intestinal microbiota during infancy is associated with increased risk of allergic disease at school age. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2011 Sep; 128(3):646-52 e1-5.
- Johansson MA, Sjogren YM, Persson JO, Nilsson C, Sverremark-Ekstrom E. Early colonization with a group of Lactobacilli decreases the risk for allergy at five years of age despite allergic heredity. *PLoS one*. 2011; 6(8):e23031
- van Nimwegen FA, Penders J, Stobberingh EE, Postma DS, Koppelman GH, Kerkhof M, et al. Mode and place of delivery, gastrointestinal microbiota, and their influence on asthma and atopy. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2011 Nov; 128(5):948-55 e1-3.
- Pulverer G, Koh L, Beuth J. Immunomodulatory effects of antibiotics in influencing digestive flora. *Pathol Biol* 1993; 41: 753–8.
- Midvedt T, Carlstedt-Duke B, Hoverstadt T, et al. Influence of peroral antibiotics on the biotransformatory activity of the intestinal microflora in healthy subjects. *Eur J Clin Invest* 1986; 16: 11–7.
- Droste JH, Wieringa MH, Weyler JJ, Nelen VJ, Vermeire PA, Van Bever HP. Does the use of antibiotics in early childhood increase the risk of asthma and allergic disease? *Clin Exp Allergy* 2000; 30: 1548–53.
- Wickens K, Pearce N, Crane J, et al. Antibiotic use in early childhood and the development of asthma. *Clin Exp Allergy* 1999; 29: 766–71.
- Cohet C, Cheng S, Mac Donald C, et al. Infections, Medication use, and the prevalence of symptoms of asthma, rhinitis, and eczema in childhood. *J Epidemiol Community Health* 2004; 58: 852–7.
- Anita L. Kozyrskyj, PhD; Pierre Ernst, MD; and Allan B. Becker, MD Increased Risk of Childhood Asthma From Antibiotic Use in Early Life *CHEST* 2007; 131:1753–1759
- Marra F, Marra CA, Richardson K et al. Antibiotic use in children is associated with increased risk of asthma. *Pediatrics* 2009; 123:1003–10
- Kusel MM, de Klerk N, Holt PG, Sly PD. Antibiotic use in the first year of life and risk of atopic disease in early childhood. *Clin Exp Allergy* 2008; 38:1921–8
- T. Olszak, D. An, S. Zeissig, M.P. Vera, J. Richter, A. Franke, J.N.



- Glickman, R. Siebert, R.M. Baron, D.L. Kasper, R.S. Blumberg, Microbial exposure during early life has persistent effects on natural killer T cell function, *Science* 336 (2012) 489–493.
- K.D. McCoy, N.L. Harris, P. Diener, S. Hatak, B. Odermatt, L. Hangartner, B.M. Senn, B.J. Marsland, M.B. Geuking, H. Hangartner, A.J. Macpherson, R.M. Zinkernagel, Natural IgE production in the absence of MHC Class II cognate help, *Immunity* 24 (2006) 329–339.
 - H.G. Durkin, H. Bazin, B.H. Waksman, Origin and fate of IgE-bearing lymphocytes. I. Peyer's patches as differentiation site of cells. Simultaneously bearing IgA and IgE, *J. Exp. Med.* 154 (1981) 640–648.
 - T. Herbst, A. Sichelstiel, C. Schar, K. Yadava, K. Burki, J. Cahenzli, K. McCoy, B.J. Marsland, N.L. Harris, Dysregulation of allergic airway inflammation in the absence of microbial T. Herbst, A. Sichelstiel, C. Schar, K. Yadava, K. Burki, J.
 - Cahenzli, K. McCoy, B.J. Marsland, N.L. Harris, Dysregulation of allergic airway inflammation in the absence of microbial colonization, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 184 (2011) 198–205.
 - D.A. Hill, M.C. Siracusa, M.C. Abt, B.S. Kim, D. Kobuley, M. Kubo, T. Kambayashi, D.F. Larosa, E.D. Renner, J.S. Orange, F.D. Bushman, D. Artis, Commensal bacteria-derived signals regulate basophil hematopoiesis and allergic inflammation, *Nat. Med.* 18 (2012) 538–546.
 - Y. Motomura, H. Morita, K. Moro, S. Nakae, D. Artis, T.A. Endo, Y. Kuroki, O. Ohara, S. Koyasu, M. Kubo, Basophil-derived interleukin-4 controls the function of natural helper cells, a member of ILC2s, in lung inflammation, *Immunity* 40 (2014) 758–771.
 - M. Hilty, C. Burke, H. Pedro, P. Cardenas, A. Bush, C. Bossley, J. Davies, A. Ervine, L. Poulter, L. Pachter, M.F. Moffatt, W.O. Cookson, Disordered microbial communities in asthmatic airways, *PLoS One* 5 (2010) e8578.
 - E.S. Gollwitzer, S. Saglani, A. Trompette, K. Yadava, R. Sherburn, K.D. McCoy, L.P. Nicod, C.M. Lloyd, B.J. Marsland, Lung microbiota promotes tolerance to allergens in neonates via PD-L1, *Nat. Med.* 20 (2014) 642–647.
 - Charlson ES, Bittinger K, Haas AR, Fitzgerald AS, Frank I, Yadav A, Bushman FD, Collman RG. Topographical continuity of bacterial populations in the healthy human respiratory tract. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;184:957–963.



Respirador bucal

Alteraciones orales y funcionales

Dra. De Maio Sonia

Médica de planta Servicio Otorrinolaringología Hospital Juan A Fernández

Jefa de trabajos prácticos del Departamento de Cirugía -Asignatura Otorrinolaringología Htal. Juan A Fernández -Facultad de Medicina Universidad de Buenos Aires y Universidad Favaloro .

Introducción:

La respiración bucal obedece a múltiples causas que alteran la función respiratoria nasal. Esta respuesta adaptativa si se prolonga en el tiempo crea una serie de disfunciones en cascada, afectando tanto a estructuras proximales como distales. Los pacientes respiradores bucales requieren de un abordaje multidisciplinario para prevenir y/o corregir las alteraciones morfológicas y funcionales.

Importancia de la respiración nasal:

Si bien las fosas nasales ofrecen un 50% de la resistencia total de la vía aérea, son múltiples las ventajas que ofrece la respiración por esta vía. No sólo permite acondicionar el aire inspirado, a través de la filtración, humidificación y calentamiento; función que puede ser suplida parcialmente en caso de una obstrucción nasal; sino que además presenta otras funciones que carecen de mecanismos compensatorios. De las cuales se destaca la entalpía, función que permite en cada acto espiratorio nasal recuperar energía y mantener la temperatura corporal, es por esto que el aire espirado por nariz es más frío y seco. La respiración nasal tiene una importancia fundamental en la regulación de la actividad bioeléctrica y de otras manifestaciones fisiológicas del cerebro. Esto tiene implicancias en la regulación de la conducta sexual y social, relacionada con el sistema límbico, determinante de emociones como el miedo y la ira a partir del órgano vómero nasal. También se regulan fenómenos endócrinos, metabólicos, de la conducta del placer y displacer, funciones reproductoras y de regulación del ciclo sueño-vigilia, el aprendizaje y memoria.

Por último, las fosas nasales constituyen el punto de partida de una serie de reflejos que traen como consecuencia un aumento de la secreción nasal y salival, el cierre glótico, estornudos, vasodilatación, entre otros.



Desde el punto de vista morfológico, la respiración nasal contribuye a un adecuado equilibrio de las estructuras estomatognáticas, en el desarrollo tridimensional de las fosas nasales y de los senos maxilares así como en su ventilación. Si bien es controversial la relación entre el tipo de respiración y morfología dentofacial, por lo cual han sido planteadas varias hipótesis; algunas de ellas se pronuncian a favor y otras en contra de dicha relación. De las cuales se concluye que no se puede negar la relación existente entre ambas así como no se puede atribuir toda la responsabilidad del desarrollo y crecimiento maxilofacial al tipo de respiración.

La respiración nasal implica un cierre inmediato de los labios, manteniendo una presión constante sobre los maxilares; elevación de la lengua ejerciendo presión sobre el paladar sumada la presión opuesta que ejerce la corriente de aire nasal sobre el mismo; todo esto favorece el desarrollo de los maxilares en el eje anteroposterior como transversal. La corriente de aire inspirado recorre en su mayor parte el meato medio y de allí a través de los complejos osteomeatales a los senos paranasales anteriores, estimulando procesos óseos remodelativos y manteniendo la ventilación de los mismos.

Causas que determinan sustituir la respiración nasal por respiración bucal:

156

Existen diversas causas que determinan una respiración bucal, siendo las más frecuentes aquellas que obedecen a obstrucciones de la vía aérea superior. Entre las mismas se distinguen: hipertrofia de la amígdala nasofaríngea o adenoidea, hipertrofia amigdalina, rinosinusitis crónica alérgica o no alérgica, desviación septal, poliposis nasales y otros procesos tumorales. Otras causas son las alteraciones esqueléticas (malformaciones craneofaciales) y afecciones neuromusculares (flaccidez e hipotonía de la musculatura perioral). También cabe mencionar el hábito de respiración bucal a pesar de haber resuelto la obstrucción nasofaríngea.

La obstrucción de la vía aérea superior, determina un aumento de la resistencia nasal la cual es captada por el organismo poniéndose en marcha la respiración por boca acompañada de cambios posturales adaptativos de la cabeza respecto al cuerpo generando un nuevo equilibrio patológico.

La respiración bucal

Implica una falta de sellamiento labial, descenso de la lengua, para permitir el pasaje de la corriente de aire, perdiendo el contacto de la



misma contra el paladar, sumado a la presión intrabucal elevada que determina el crecimiento del paladar en el eje vertical. Al no ingresar el aire por las fosas nasales, no llega a los senos maxilares con el consiguiente hipodesarrollo hasta atresia de los mismos.

Alteraciones orales:

La posición lingual incorrecta, baja con avance anterior e hipotónica y la falta de presión labial determinan:

1. Compresión de los maxilares con apiñamiento dentario e incisivos superiores protruidos
2. Mordida abierta anterior con o sin interposición lingual
3. Mordida cruzada posterior uni o bilateral, acompañada de mordida abierta anterior.
4. Mordida cruzada funcional unilateral por avance mesial de uno de los cóndilos
5. Mordida cruzada funcional bilateral con mandíbula en posición forzada de avance (falsa clase I)
6. Estrechez del eje transversal del paladar (paladar profundo)
7. Retrognatismo del maxilar inferior
8. Gingivitis crónica (encías sangrantes e hipertróficas)
9. Labio superior hipotónico, corto y labio inferior evertido con borla del mentón hipertónico.

157

Alteraciones funcionales:

Las estructuras estomatognáticas participan en las funciones de succión, masticación, deglución, fonación por lo tanto las repercusiones que se presentan son:

1. Deglución atípica: proyección anterior de la lengua, contracción exagerada del orbicular de los labios, acompañada de movimientos de compensación de la cabeza para impulsar el bolo alimenticio y ruido con la ingesta de líquidos.
2. Masticación incompleta: ante la falta de coordinación entre la respiración y la masticación, ésta última se torna rápida e ineficiente con atragantamientos frecuentes.
3. Dislalias: alteración en la articulación de fonemas, entre ellos, sigmatismo anterior por posición lingual adelantada.
4. Habla con exceso de saliva.
5. Voz hiponasal: debido a la obstrucción nasal.
6. Alteraciones del gusto y olfato.
7. Disfunción tubaria: insuficiente apertura de las trompas de Eustaquio debido a una deglución disfuncional que junto a la falta de aire en nasofaringe generan una disminución de la ventilación del oído medio con predisposición a desarrollar procesos infecciosos e hipoacusia conductiva.



8. Alteración conductuales: inquietud, ansiedad, cansancio, falta de concentración, trastornos en la memoria, bajo rendimiento escolar.
Conclusiones:

El crecimiento y desarrollo máxilo facial depende tanto de factores genéticos como ambientales. De esta interacción se establece la relación entre forma y función. Cuando una obstrucción de la vía aérea superior altera el patrón de respiración por vía nasal en forma prolongada, se habilita la vía bucal para respirar. Esta situación predispone a una serie de alteraciones en el crecimiento y desarrollo de estructuras estomatognáticas con las consiguientes repercusiones en su funcionalidad. El abordaje del paciente respirador bucal requiere de un equipo multidisciplinario (otorrinolaringólogo, ortodoncista, fonoaudiólogo, kinesiólogo) para establecer y tratar la etiología, así como instaurar un tratamiento oportuno para revertir las alteraciones asociadas, antes de que se instalen las anomalías esqueléticas.

Bibliografía:

- 1-Šidlauskienė M, Smailienė D, Lopatienė K et al. Relationships between Malocclusion, Body Posture, and Nasopharyngeal Pathology in Pre-Orthodontic Children. *Med Sci Monit*. 2015 jun; 21: 1765–1773. Disponible en: [//www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4484615/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4484615/)
- 3- Harari D, Redlich M, Miri S, Hamud T, Gross M. The effect of mouth breathing versus nasal breathing on dentofacial and craniofacial development in orthodontic patients. *Laryngoscope* 2010 Oct; (10):2089-93.
- 4- García de Paula F, Mussolino de Queiroz A, Díaz Serrano K. Alteraciones posturales y su repercusión en el sistema estomatognático. *Acta Odontológica venezolana* 2008; (46). Disponible en: actaodontologica.com/ediciones/2008/4/alteraciones_posturales_repercusion_sistema_estomatognatico.asp
- 5- García, G. Etiología y Diagnóstico de pacientes Respiradores Bucales en edades tempranas. *Revista Latinoamericana de Ortodoncia y Odontopediatría* 2011 Agosto. Disponible en: <https://www.ortodoncia.ws/publicaciones/2011/art18.asp>
- 6- Mateau ME, Bertolotti MC, Schweizer H. Disgnacias como respuesta al desequilibrio funcional producido por hábitos de respiración bucal y deglución atípica. *Revista Argentina de Rinología & Cirugía Facial* 2006, (2):11-21.



JORNADA DE ACTUALIZACION EN REACCIONES ADVERSAS A DROGAS

Reacciones alérgicas a antibióticos β -lactámicos en pediatría

Dra. Amalia Pasos

Jefa Unidad de Alergia, Hospital Santojanni. CABA

Para poder comprender más claramente la fisiopatología de las reacciones alérgicas a drogas, me gustaría comenzar con un cuadro que sintetice los distintos mecanismos implicados en las mismas y las diferentes manifestaciones clínicas.

TIPO DE REACCIONES ALÉRGICAS A BETA-LACTÁMICOS

Tipo	Denominación	Mecanismo	Característica clínica	Característica paciente	Severidad/comentario
I	Inmediata	Ig E	Hasta 6 hs. después de última dosis.		Puede comprometer la vida. Anafilaxia. Urticaria moderada. Angioedema. Broncoespasmo.
	Acelerada	Puede ser mediada por IgE	Hasta 4 días dentro del tratamiento pero entre 1-6hs después de última dosis		Urticaria/angioedema Sibilancias Edema laríngeo
II	Reacciones citotóxicas	Lisis de leucocitos, eritrocitos plaquetas, por IgG en presencia de complemento	Trastorno hematológico Agranulocitosis, Plaquetopenia, Anemia hemolítica	Pacientes que recibieron cursos prolongados de penicilina	



Tipo	Denominación	Mecanismo	Característica clínica	Característica paciente	Severidad/comentario
III	Reacciones por Inmunocomplejos	IgG o IgM Inmunocomplejos o manifestaciones no inmunodependientes desencadenadas por alguna Cefalosporina (Cefaclor)	3-4 semanas después inicio tratamiento Enfermedad del suero. Fiebre, artralgia Linfa adenopatías y Rush urticariano		
IV	Reacciones no inmediatas o retardadas	Reacciones mediadas por células T	3-4 días después de primer dosis ó 1-2hs desde la última dosis. Manifestaciones cutáneas. pueden aparecer 2- 4 semanas después del inicio del tratamiento o al finalizar el mismo		
IVa	Clásica reacción de contacto inducida por Hipersensibilidad	Célula T estimula IFN γ que activa macrófagos y monocitos	Eccema/ dermatitis	Uso tópico de penicilina, trabajadores de la salud e industria farmacéutica	

Tipo	Mecanismo	Característica clínica	Característica paciente	Severidad/comentario
IVb	Mediada por células Th2 que producen IL 4 Y 5 causando liberación de IgE y aumento de eosinófilos	Exantemas morbiliformes o maculopapulares. Ocasionalmente DRESS	En hasta 10% de pacientes con amoxicilina. En hasta 70-90% de pacientes con EBV O HPV virus, que están tomando aminopenicilinas. Intensificación de DRESS causado por otras drogas, con la toma de amoxicilina. Pacientes HIV o CMV positivos	Moderadas a severas
IVc	Activación de CD4 Y CD8 citotóxicos, produciendo masiva apoptosis de keratinocitos particularmente en NET	Exantemas bulloso SJS y NET		Reacción sistémica severa La droga responsable
IVd	Activación neutrofilos con aumento de producción de IL8	AGEP	Aminopenicilinas	

Las verdaderas reacciones alérgicas a estos medicamentos, son menos frecuentes en los niños que en los adultos. Frecuentemente los niños tratados con beta-lactámicos desarrollan rash maculopapulares o urticarianos, mayormente son debidos a enfermedades virales (comúnmente enterovirus) y no suelen ser reproducibles con los desafíos.

La alergia Beta-lactámicos suele ser sobre diagnosticada, pudiendo llevar a resistencia antibiótica, disminuir la efectividad del tratamiento por el uso de antibióticos menos efectivos, y también a aumentar los costos de la salud. El diagnóstico de alergia a beta-lactámicos esta usualmente realizado por los padres o por las consultas en servicios

de urgencia o pediatras, sin haberse realizado investigaciones específicas.

El antecedente de atopia no es predisponente de un mayor riesgo a presentar reacciones alérgicas a penicilina, pero el asma puede ser un factor de riesgo en reacciones que sean potencialmente capaces de comprometer la vida.

La historia familiar de reacciones alérgicas a beta-lactámicos, parece ser más relevante en aquellas reacciones no mediadas por IgE

La prevalencia de reacciones alérgicas a beta-lactámicos es de entre el 1.7% AL 5,2%. Las drogas que se reportan con mayor frecuencia son Amoxicilina (1,4%), otras penicilinas (1,2%) y cefalosporinas (0,7%). La mayoría de ellas son reacciones cutáneas no mediadas por IgE, y que ocurren generalmente después de 1 hora de la toma de la droga, suelen ser leves a moderadas y mayormente aparecen en menores de 4 años. Solo una minoría de los casos sospechosos (7-16%) es confirmada después de los procedimientos diagnósticos. Es sumamente importante el interrogatorio sobre la forma y tiempo de presentación de los síntomas.

Las formas más comunes son exantemas maculopapulares (55%) y urticarianos (35%).

162

El riesgo es mayor si la presentación fue inmediata o severa.

El exantema fijo es muy poco frecuente. Así como el Stevens-Johnson, eritema multiforme y la enfermedad del suero que están más relacionados con cuadros virales.

Métodos diagnósticos

Pruebas cutáneas

El prick test es de utilidad en aquellos pacientes que presentaron anafilaxia, para confirmar la sensibilización por IgE. En las reacciones no mediadas por Ige, como eritema multiforme y enfermedad símil suero su utilidad disminuye.

Las pruebas intradérmicas son más difíciles de realizar en niños, pero si el cuadro clínico lo justifica, pueden ser útiles.

El patch test tiene relativa utilidad en las reacciones no inmediatas.



Cuanto más cercanas en el tiempo se realicen estas pruebas es más probable encontrar positividad. Se ha comprobado que pasados 10 años de la reacción, con penicilina, solo un 20 a 30 % permanecen positivo. A los 5 años el 100% de los positivos a amoxicilina se negativiza. De todos modos, debido a la existencia de un periodo refractario, no deben realizarse antes de 15 días después de la reacción motivo de consulta. Si se realizan antes de las 4 semanas y da un resultado negativo es recomendable repetir las más adelante, por la posibilidad de encontrarnos en un periodo refractario más prolongado.

Se deben incluir histamina como testigo positivo y un testigo negativo. Las pruebas deben realizarse con MDM (mezcla de determinantes mayores y menores), Benzilpenicilina, Amoxicilina y el beta-lactámico relacionado con la reacción.

Evitar el uso de antihistamínicos 7 días antes y corticoides orales o tópicos.

La lectura 48-72 hs posteriores a la realización de prick test o patch test es utilizada para detectar reacciones mediadas por células

Si el prick test es negativo se debe continuar con pruebas intradérmicas.

163

Esta indicado realizar pruebas cutáneas en los siguientes casos

- Pacientes etiquetados como alérgicos a múltiples antibióticos.
- Pacientes con historia clara de reacciones inmediatas o no inmediatas, con penicilinas y/o cefalosporinas y que presentan una enfermedad de base que requiere uso frecuente de estos antibióticos como por ej. bronquiectasias, fibrosis quísticas, diabetes, asplenia.
- Pacientes con historia clara de reacciones inmediatas o no inmediatas, con penicilinas y/o cefalosporinas que requieren un tratamiento específico con beta- lacta micos
- Anafilaxia durante una anestesia general durante la cual se utilizo penicilina junto a otras múltiples drogas.

No está indicado realizar pruebas cutáneas

- Pacientes que han presentado reacciones mediadas por Ig G o Ig M, estos pacientes no deben recibir nuevamente el antibiótico causal.



- Pacientes con historia familiar pero no personal de alergia a penicilinas.
- Pacientes con una historia previa de reacciones alérgicas a penicilina, pero que luego la toleraron.
- Existen pocos datos sobre la seguridad de las pruebas cutáneas en pacientes que han sufrido trastornos cutáneos severos como SJS, NET, los patch test suelen ser más seguros.

Es de suma importancia la realización de estas pruebas ya que su positividad evita la realización de desafíos.

Dosaje de IgE específica en suero

Presenta buena especificidad pero poca sensibilidad en aquellas reacciones mediadas por IgE. No tiene utilidad en las reacciones no mediadas por IgE.

Desafío Oral

Es el gold standard en el diagnóstico de alergia a beta-lactámicos y especialmente en los exantemas benignos de los niños. Es seguro en aquellos pacientes que no han presentado signos de anafilaxia y deben ser considerados en los niños que presentaron rash. Las reacciones suelen ser leves a moderadas, de menor intensidad que la primera y fácilmente controlables con antihistamínicos y corticoides orales.

El rash suele aparecer en promedio 3 días después del inicio del desafío. Los niños que han presentado reacciones retardadas pueden necesitar continuar unos días más con una dosis terapéutica completa.

El desafío debe iniciarse en el hospital, manteniendo bajo control al paciente por al menos 3 hs.

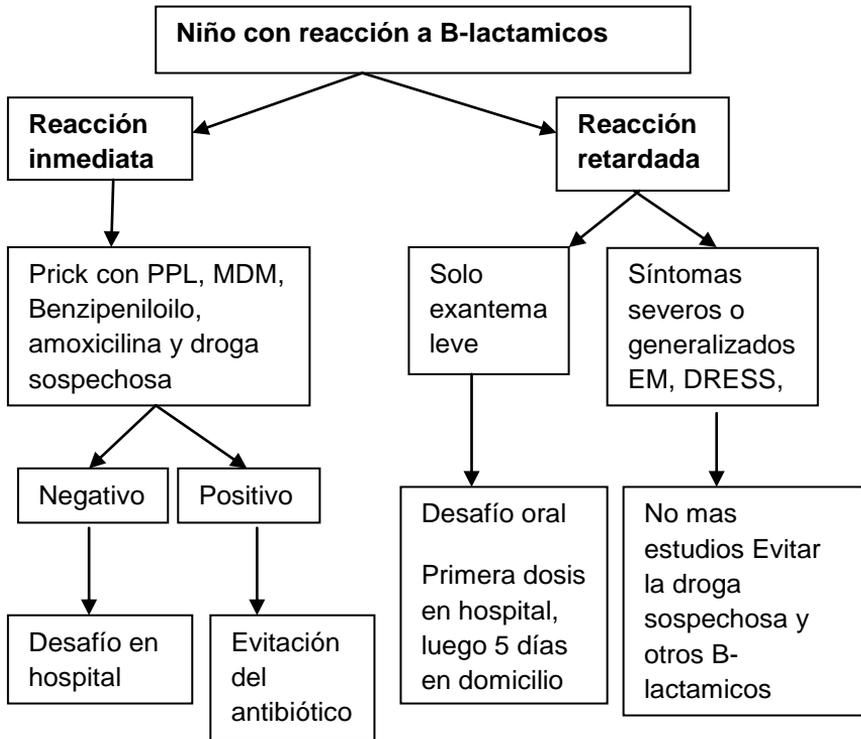
En niños con Anafilaxia, DRESS, NET y SJS el desafío está contraindicado.

La reactividad cruzada entre beta-lactámicos es más frecuente en pacientes que presentan reacciones de tipo inmediato



Manejo de niños con reacción sospechosa de alergia a β -lactámico

Con HC no bien documentada directamente desafío



165

BIBLIOGRAFIA

1. Management of allergy to penicillins and other beta-lactams R. Mirakian¹, S. C. Leech², M. T. Krishna³, A. G. Richter³, P. A. J. Huber⁴, S. Farooque⁵, N. Khan⁶, M. Pirmohamed⁷, A. T. Clark¹ and S. M. Nasser¹ Cambridge University Hospitals NHS Foundation Trust, Cambridge, UK, 2 Department of Child Health, King's College Hospital, London, UK, 3 Birmingham Heartlands Hospital, Birmingham, UK, 4 British Society for Allergy and Clinical Immunology, London, UK, 5 Imperial College NHS Trust, St Mary's Hospital, London, UK, 6 University Hospitals of Leicester NHS Trust, Glenfield Hospital, Leicester, UK and 7 The Wolfson Centre for Personalised Medicine, Department of Molecular and Clinical Pharmacology, Institute of Translational Medicine, University of Liverpool, Liverpool, UK.
2. Diagnosis of immediate allergic reactions to beta-lactam antibiotics TORRES, M.J.; BLANCA, M.; FERNANDEZ, J.; ROMANO, A.; DEWECK, A.; ABERER, W.; BROCKOW, K.; PICHLER, W.J.; DEMOLY, P.
3. Tratado de Alergología Pelaez Hernandez A, Davila Gonzalez I.J.



DIAGNÓSTICO IN VITRO EN ALERGIA A DROGAS: RAST

Dra. Miriam Patricia Pereiro

El diagnóstico de alergia debe ser realizado en base a una combinación entre la historia clínica del paciente y los tests: in vivo e in vitro existentes. La historia clínica, junto a los signos y síntomas, son los que definen el diagnóstico de alergia, confirmándose a través de tests diagnósticos in vivo como los tests cutáneos o in vitro como la IgE específica. Definitivamente, los tests in vivo e in vitro no son reemplazables entre sí, sino que son complementarios, brindando al profesional médico un mayor número de herramientas para el diagnóstico. Las pruebas celulares son útiles pero están disponibles en un número limitado de centros y puede ser un problema en la primera infancia, debido a los grandes volúmenes de sangre que se requieren.

En términos generales la utilidad de los tests in vitro es mayor cuando los tests cutáneos están contraindicados (en reacciones alérgicas severas o pacientes con historia de anafilaxia), cuando existen discrepancias entre la historia clínica y el test cutáneo, para iniciar inmunoterapia, y sobretodo, en el diagnóstico de lactantes y niños. Presentan ventajas muy importantes, por ejemplo no hay riesgo de efectos adversos, no hay necesidad de suspender los antihistamínicos, son mediciones cuantitativas objetivas, no invasivas para el paciente y con una sola muestra de sangre, se pueden obtener múltiples resultados.

Los menús de los equipos de segunda y tercera generación ofrecen paneles de hasta 400 alérgenos y cada vez son más los ensayos para alergia a drogas.

Las pruebas validadas para detectar IgE específica en el suero están disponibles para sólo un pequeño número de fármacos, los más requeridos son los beta lactámicos. No es posible detectar o excluir concluyentemente hipersensibilidad a fármacos únicamente sobre la base de las pruebas in vitro. Los resultados sólo puede interpretarse en conjunto con la historia clínica del paciente.

La IgE total en suero resulta de la combinación de inmunoglobulinas específicas y no específicas la relación entre la IgE específica y la total puede dar mayor información que un valor aislado de cualquiera de ambas.

La aplicación de la relación específica / IgE total mejora significativamente la relación y la probabilidad positiva de rendimiento diagnóstico global. Además, puso de manifiesto la capacidad de este



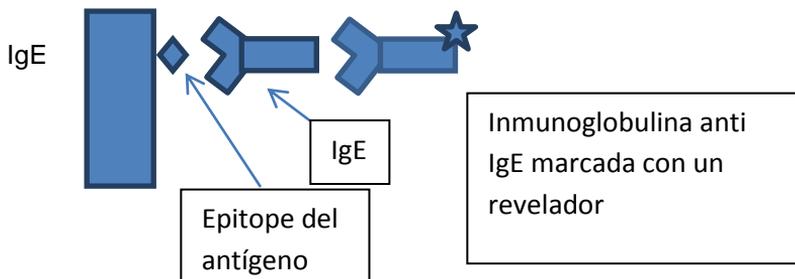
nuevo criterio para identificar a los pacientes reactivos verdaderos incluso entre los sujetos con altos niveles de IgE totales (>200 kU / L).

La detección de alergia a drogas mediadas por IgE específica sérica es relevante debido a su seguridad y facilidad, a pesar de que su sensibilidad es baja. Por otra parte, el resultado de la prueba, y en particular su especificidad, es en gran parte afectada por algunos factores adicionales, tales como los niveles totales de IgE en suero.

Es importante asegurar que los métodos de ensayo para IgE específica han sido validados para las drogas a evaluar. La comunidad europea requiere un mínimo de cinco años; en EE.UU. para ser aprobadas por FDA deben estudiarse al menos 30 sueros de pacientes positivos, así como los estudios sobre la estabilidad y la reproducibilidad. Cuando no se cumplen estos criterios, los reactivos de prueba se ofrecen con fines de investigación, pero no están validados para la práctica clínica.

La concentración sérica de IgE en el suero es muy baja y tiene una vida media corta de 2 días. Para que un ensayo sea adecuado este debe poder medir bajas concentraciones, por debajo de 2 ng/ml, no presentar reacciones cruzadas con otras inmunoglobulinas ni con otros alérgenos no homólogos, tener una calibración estable con un coeficiente de variación intraensayo menor al 10 % e interensayo menor al 15%. Estar estandarizado con calibradores de la OMS y que el ensayo sea compatible con una amplia detección de alérgenos

El pilar diagnóstico de la IgE específica es un ezimoinmunoensayo, hay diferentes metodologías pero todos se basan en presentar el antígeno a las inmunoglobulinas del paciente y si este está sensibilizado ya sea por un mecanismo mediado por IgE o IgG (generalmente IgG4), la inmunoglobulina en cuestión se unirá al alérgeno y se agregará una segunda inmunoglobulina que permita detectar a la IgE o IgG con alguna sustancia reveladora.



Hay diferentes sistemas de reveladores de la presencia de la unión de antígeno - anticuerpo, uno de los primeros fue el radio - inmunoensayo (RIA) y actualmente los que dominan el mercado son el FPia y los ensayos quimioluminiscentes, ya que es una tecnología automatizada que acorta mucho los tiempos con respecto al RIA y con igual o mayor sensibilidad y especificidad. Los diferentes métodos se diferencian entre sí según sea el antígeno lo que está en la fase sólida o si es la IgE la que está fijada y el antígeno en solución pero al final siempre hay una inmunoglobulina para detectar a aquella que está unida al antígeno que tiene conjugado algún sistema de revelado, fosfatasa alcalina, umbeliferona, etc.

Los niveles de cuantificación de los métodos específicos se basan en KUa/L (unidades arbitrarias) que están calibradas en base a los niveles de IgE, utilizándose para todos los métodos calibrados sobre los estándares de la OMS. En la siguiente tabla se observa cómo se definen los rangos.

Resultados cuantitativos (KUa/L)	Niveles de IgE específica	Resultados semicuantitativos en clases
Menor a 0.35	Ausente	0
0.35- 0.7	Bajo	1
0.7 – 3.5	Moderado	2
3.5 – 17.5	Alto	3
17.5 – 50	Muy alto	4
50 – 100	Muy alto	5
Mayor a 100	Muy alto	6

Un capítulo más nuevo es la alergia a fármacos biológicos, aquellos obtenidos por biotecnología que actúan en el propio sistema inmune. Engloban básicamente anticuerpos monoclonales, proteínas de fusión y citocinas. Aunque su indicación está restringida a determinadas enfermedades, su uso ha ido en aumento en los últimos años y en consecuencia también la comunicación de reacciones adversas, muchas de ellas observadas post comercialización.

Debido a sus características se ha propuesto una nueva clasificación para las reacciones adversas, en la que, las reacciones de hipersensibilidad corresponden a las reacciones de tipo b e incluyen reacciones de infusión y reacciones localizadas en el punto de inyección del fármaco. En algunas de estas reacciones se ha demostrado la participación de un mecanismo de hipersensibilidad

inmune, bien sea mediado por IgE, IgG o por células T. Los estudios diagnósticos se basan en pruebas cutáneas, y en pruebas in vitro (IgE específica). La mayoría de pruebas no están estandarizadas y están realizadas en pequeños grupos de pacientes, lo que no permite obtener valores de sensibilidad y especificidad. Se han utilizado varias técnicas de diagnóstico, aunque como se menciona más arriba no todos ellos están estandarizados. Los métodos utilizados son la detección de anticuerpos IgG que algunos pacientes presentan frente a la droga durante la administración. Estos anticuerpos fundamentalmente pueden actuar bloqueando el efecto del fármaco o participando en el desarrollo de reacciones. En estos casos la detección de anticuerpos IgE e IgE específica se cuantifica utilizando técnicas de enzimoinmunoensayo o de inmunocaptura

Cómo conclusión hay que destacar que estas técnicas son complementarias a la historia clínica de alergia del paciente y por si solas no tienen suficiente robustez para hacer el diagnóstico.

No está indicado utilizarlas como screening si no hay historia previa de alergia al fármaco a ensayar.

El momento más oportuno para evaluarla es entre 4 y 6 semanas posteriores al evento clínico

169

Valorar los niveles de IgE total y su relación con la IgE específica puede tener mayor relevancia para confirmar un diagnóstico.

La evaluación del paciente en equipo ayuda mucho a elegir los estudios más efectivos en cada caso para lograr excluir o no el estado alérgico de un paciente.

Bibliografía:

- Corominas M, Gastaminza G, Lobera T. Hypersensitivity Reactions to Biological Drugs J Investig Allergol Clin Immunol 2014; Vol. 24(4): 212-225
- Vultaggio A, Virgili G, Gaeta F, Romano A, Maggi E, Matucci A. Ratio Is Associated with Immediate Reactions to β -Lactams Antibiotics
- BROCKOW K, PRZYBILLA B, ABERER W, et al. Guideline for the diagnosis of drug hypersensitivity reactions. Allergo J Int 2015; 24: 94–105
- Khan DA, Solensky R (2010) Drug allergy. J Allergy Clin Immunol 125:S126–37.
- Torres MJ, Blanca M, Fernandez J, Romano A, de Weck A, Aberer W, et al. (2003) ENDA: EAACI Interest Group on Drug Hypersensitivity. Diagnosis of immediate allergic reactions to beta-lactam antibiotics. Allergy 58:961–72.



Utilidad del basófilo en el diagnóstico in vitro de reacciones adversas a medicamentos.

Elena Yeyati*

Responsable del área de diagnóstico de alergia a drogas de la Unidad de Alergia, Asma e Inmunología Clínica – Dr. Alejandro Malbrán. Profesora Asociada de Inmunología – Universidad J. F. Kennedy. Directora y docente de cursos de posgrado de inmunofarmacología (COFyBCF).

Las eventos fisiopatológicos donde los basófilos se activan se ubican dentro de la profusión de problemas relacionados con el uso de medicamentos.

Recordemos que, según la Organización Mundial de la Salud, se define como *Reacción adversa a medicamentos* (RAM) a: “*cualquier efecto perjudicial o indeseable que ocurre tras la administración de un fármaco a las dosis normalmente usadas en el ser humano para la profilaxis, el diagnóstico o el tratamiento de una enfermedad o para la modificación de alguna función fisiológica*”.

Según esta definición, las RAM se refieren a efectos producidos cuando se utilizan las dosis correctas, lo que excluye las sobredosis accidentales o los intentos de suicidio, pero incluye los efectos tóxicos que se producen con ciertas dosis terapéuticas debido a la presencia de factores fisiológicos, patológicos o iatrogénicos que reducen la eliminación del fármaco.

Siguiendo Rawlins y Thompson¹ se suele clasificar a las reacciones adversas según el mecanismo farmacológico implicado y, por ello, se las divide en RAM *predecibles* y RAM *impredecibles*.

Las *reacciones impredecibles* incluyen aquellas RAM no relacionadas con el efecto farmacológico, que son independientes de la dosis, generalmente infrecuentes, a veces mortales y que afectan a individuos genéticamente predispuestos. Dentro de ellas encontramos:

- ▶ Reacciones pseudoalérgicas o anafilactoides: dentro de esta categoría se describen respuestas adversas que simulan clínicamente una reacción alérgica (asemejan un mecanismo de hipersensibilidad inmediata o de tipo I, pero no son mediadas por la producción de anticuerpos de isotipo IgE). Afectan al mismo tipo

¹ Rawlins MD, Thompson JW. Mechanisms of adverse drug reactions. Davies DM, ed. Textbook of adverse drug reactions, 4.ª ed. Oxford: Oxford University Press, 1991: 18-45.



de células (basófilos y mastocitos), pero el desencadenante inicial es diferente, ya que no existe una base inmunológica demostrable.

Ejemplo: medios de contraste yodados (por liberación inespecífica de histamina).

- ▶ Reacciones alérgicas propiamente dichas o verdaderas reacciones de hipersensibilidad: dentro de este grupo se incluyen respuestas anormales a un medicamento producidas por mecanismos inmunológicos, ya sean de tipo humoral o celular.

Las reacciones de hipersensibilidad a drogas representan aproximadamente un 15% de las RAM, afectan a un 10-20% de los pacientes hospitalizados y alrededor de un 7% de la población general².

Toda RAM que incluya la activación de mastocitos y basófilos, trae aparejada la degranulación de estas células con liberación de la histamina preformada en sus gránulos, la síntesis *de novo* de metabolitos lipídicos derivados del ácido araquidónico, como los cisteinil-leucotrienos (o sulfido-leucotrienos), y el aumento de la expresión de determinados marcadores de membrana.

Estos cuatro eventos que ocurren durante la activación de basófilos pueden corroborarse *in vitro* mediante diversas metodologías que incluyen:

- El recuento, observado por microscopía óptica, de basófilos que han perdido sus gránulos luego de la exposición con el alérgeno, (test de degranulación de basófilos humanos - TDBH)³.
- El dosaje de la histamina liberada por basófilos desafiados con el alérgeno (test de liberación de histamina).
- La medición de la cantidad de cisteinil-leucotrienos secretados por basófilos enfrentados con el alérgeno (test de liberación de leucotrienos – Cellular Antigen Stimulation Test - CAST)
- La medición, por citometría de flujo del aumento en la expresión de marcadores de activación en la membrana de basófilos luego de incubarlos con el alérgeno (Test de activación de basófilos - TAB)⁴.

² Demoly P. Drug hypersensitivity - allergy passion. Allergy 2006; 61: 907–909

³ Yeyati E, Malbrán A. "Prevención de la anafilaxia por fármacos. Valor del TDBH". Actualidades en Alergia, Asma e Inmunología, 2010 Vol. XII N° 5: 98-101.

⁴ 1: Hoffmann HJ, Santos AF, Mayorga C, Nopp A, Eberlein B, Ferrer M, Rouzair P, Ebo D, Sabato V, Sanz ML, Pecaric-Petkovic T, Patil SU, Hausmann OV, Shreffler WG,



En términos globales, estas técnicas tienen un valor predictivo positivo confiable cuando el alérgeno origina una reacción de hipersensibilidad por interacción con su IgE específica.

En el caso de las reacciones pseudoalérgicas o anafilactoideas, estas técnicas presentan baja sensibilidad. Esto puede deberse a que:

- *el compuesto reactivo no sea la droga en sí misma sino uno de sus derivados metabólicos⁵;*
- *no exista una forma hidrosoluble de la droga disponible para ser incubada con los basófilos;*
- *el fármaco no actúe en forma directa en basófilos, sino que, por ejemplo, active el sistema de complemento o el sistema de quininas-bradiquinina plasmáticos que luego derivan en la activación del basófilo;*
- *la reactividad disminuya con el paso del tiempo, desde que el paciente experimentó la reacción adversa hasta el momento del análisis: se ha encontrado, por ejemplo, que la hipersensibilidad se va perdiendo gradualmente en test cutáneos para betalactámicos⁶.*

En estos casos, el TDBH ha quedado como una primera aproximación diagnóstica in vitro, de bajo costo, antes de efectuar la prueba de provocación, que sigue siendo el *gold standard* para este tipo de reacciones, con los riesgos evidentes que conlleva.

En esta charla actualizaremos la información disponible sobre la utilidad clínica del TAB y del TDBH, de acuerdo a nuestra experiencia⁷ y a la que se cuenta a nivel internacional documentada bibliográficamente.

* Unidad de Alergia, Asma e Inmunología Clínica Dr Alejandro Malbrán

Roque Sáenz Peña 1160 1° B (C.P. 1035AAT) Ciudad de Buenos Aires. Tel/Fax: 4382-8302 / 7093

Correspondencia a: Elena Yeyati. elenayeyati@yahoo.com.ar

Korosec P, Knol EF. The Clinical Utility of Basophil Activation Testing in Diagnosis and Monitoring of Allergic Disease. *Allergy*. 2015 Jul 21. doi: 10.1111/all.12698. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 26198455.

⁵ Torres MJ, Blanca M, Fernández J. Diagnosis of immediate allergic reactions to beta-lactam antibiotics. *Allergy* 2003; 58:961-972.

⁶ Blanca M, Torres MJ, García JJ, et al. Natural evolution of skin test sensitivity in patients allergic to β -lactam antibiotics. *J. Allergy Clin Immunol* 1999;103:918-924.

⁷ Malbrán A, Yeyati E, Rey GL, Galassi N. Diclofenac induce basophil degranulation without increasing CD63 expression in sensitive patients. *Clin Exp Immunol*. 2007 Jan;147(1):99-105.



ANESTESICOS LOCALES

Dra. Lidia Elena Tricio

Médica anestesióloga

Médica Especialista en Alergia e Inmunología

Los anestésicos locales son fármacos muy usados actualmente en Odontología y en ciertas áreas de la medicina. Se considera que se realizan más de 500.000 anestésias odontológicas por día en EE.UU.. Si bien habitualmente estos fármacos son bien tolerados, su uso puede generar reacciones adversas de diverso tipo y severidad. La verdadera incidencia de reacciones alérgicas se desconoce, aunque se consideran poco frecuentes. Aproximadamente las mismas corresponderían a menos del 1% de todas las reacciones. No obstante, es habitual en la práctica diaria, que cualquier reacción adversa posterior a una anestesia local sea atribuida en primera instancia a un problema de origen alérgico, lo cual puede generar tanto en el paciente como en el profesional situaciones de temor y angustia, y dificultar así el posterior tratamiento

ESTRUCTURA: Presentan una porción lipofílica, una cadena intermedia y una porción hidrofílica. De acuerdo a las características de la cadena lipofílica, los anestésicos se clasifican en 2 grupos:

173

GRUPO I o ESTER

GRUPO II o AMIDA

1) Del ácido paraaminobenzoico:

Lidocaína

Benzocaína

Carticaína

Procaína

Mepivacaína

Tetracaína

Prilocaína

2) Del ácido benzoico:

Bupivacaína

Piperoacaína

Ropivacaína

Proparacaína

Etidocaína

GRUPO ESTER: Es el grupo más alergénico. Tiene metabolización por esterases que se encuentran circulando en plasma (entre ellas la colinesterasa sérica) que rápidamente los hidrolizan desdoblándolos en PABA y otros metabolitos. Tener en cuenta que la mayoría de las



reacciones alérgicas provocadas por ellos obedecen a cuadros de hipersensibilidad frente a dicho ácido. Los anestésicos de este grupo presentan reacciones cruzadas entre ellos y con:

- colorantes diazoicos
- pomadas y cremas con parabenos
- parafenilendiamina (tinturas capilares, vulcanizados del caucho)
- sulfamidas
- ácido paraminosalicílico
- antidiabéticos orales
- ATB
- diuréticos tiazídicos

GRUPO AMIDA: Metabolización por amidasas a nivel hepático (metabolismo microsomal) por lo cual hay que tener en cuenta la función hepática del paciente.

174

En cuanto a la excreción, la mayor parte de los metabolitos de ambos grupos se eliminan por riñón; muchos pueden ser tóxicos, por lo que es necesario tener en cuenta siempre la función renal del paciente.

VÍAS DE ADMINISTRACION

1) Tópica:

Hay que tener precaución ya que los AL no se absorben por piel intacta, pero sí en zonas erosionadas y en mucosas, donde la velocidad de absorción es mayor que por vía IM.

2) En infiltraciones y bloqueos:

- de terminación nerviosa determinada (infiltrativa y troncular)
- de plexo
- de SNC (epidural, caudal y subaranoideo)

En estos casos se puede agregar un vasoconstrictor para:

- limitar la acción a un territorio determinado
- retardar la absorción del AL con lo que aumenta el tiempo de acción



y se disminuye el riesgo de que pase a circulación y genere un cuadro tóxico

-reducir la hemorragia en el campo operatorio.

Existen contraindicaciones absolutas y relativas para el empleo de AL.

En general, en los cardiopatías, excepto en los casos de contraindicaciones absolutas, la Asociación Americana de Cardiología recomienda el uso de vasoconstrictores con lo cual, el paciente recibe una mejor calidad de analgesia, con menores posibilidades de presentar reacciones por adrenalina endógena, y menor incidencia de cuadros de toxicidad.

Los vasoconstrictores más utilizados en Odontología son la adrenalina y el octapresin (con menores efectos adversos a nivel cardíaco) y el levarterenol.

3) Intravenosa

-Anestesia general

-Antiarrítmico

ANESTESICOS

175

Grupo ester:

PROCAINA

En anestesia general se usa en forma intravenosa, diluida mediante goteo.

La procaína se utiliza también en Odontología para el bloqueo de los puntos dolorosos en el Síndrome de disfunción miofacial (músculos masticatorios).

En Gerontología se administra en forma oral.

Otros productos del grupo se emplean para realizar anestesia tópica

GRUPO AMIDA

A éste pertenecen la mayoría de los AL utilizados actualmente en Odontología

LIDOCAINA (Xylocaína): Muy difundida su aplicación. Hay presentaciones para anestesia infiltrativa y bloqueos, con o sin vasoconstrictores, incluso sin conservantes. Para Odontología se presenta en anestubos con 1.8ml con o sin vasoconstrictores. Se utiliza en cualquier proceso que requiera anestesia de duración



intermedia (entre 1 y 3 horas). Es usada además en forma tópica como anestésico de superficie , y como antiarrítmico por vía endovenosa.

CARTICAINA (Totalcaína Forte): Muy utilizada en la actualidad. Se usa en Odontología, presentándose en anestubos de 1,8 ml, normalmente asociada con L- adrenalina, cloruro de sodio y metabisulfito de sodio. Su período de latencia es de 2 a 3 minutos y la duración del efecto aproximadamente de 105 a 420 minutos. No usar en menores de 4 años. .

MEPIVACAINA (Scandonest): Posee un inicio de acción más rápido y una duración de su efecto mayor que la de lidocaína. Para anestesia infiltrativa y bloqueos. Se presenta para Odontología también en anestubos. Puede asociarse a un vasoconstrictor, pero en general no es necesario por su efecto más prolongado. Por lo tanto, se usa particularmente en los pacientes en los cuales está contraindicado el uso de vasoconstrictores. Carece de propiedades tóxicas.

PRILOCAINA: En este momento no se dispone de ella en nuestro medio, excepto en preparaciones tóxicas. Tiene dos ventajas: posee acción parasimpaticolítica, y por causar poca vasodilatación puede emplearse sin vasoconstrictores. Su duración de acción es similar a la de lidocaína.

BUPIVACAINA: Es 4 veces más potente que la lidocaína. Su acción se inicia más lentamente pero persiste hasta 6 horas después. Acá se usa en anestesia infiltrativa y bloqueos. No disponemos de la presentación en carpules. Produce además un bloqueo más selectivo sobre fibras sensitivas que motoras. Es más cardiotoxica que la lidocaína, por ello puede provocar arritmias ventriculares graves y depresión miocárdica si se inyecta accidentalmente por vía intravenosa. En general se usa sin vasoconstrictores por su efecto prolongado.

ETIDOCAINA: Es de efecto prolongado como la bupivacaína pero de comienzo de acción más rápido. EL bloqueo motor es más importante y su cardiotoxicidad similar a la de Bupivacaína. No se dispone aquí de este producto.

ROPIVACAINA (Naropin): Se desarrolló buscando una droga similar a la bupivacaína pero con menos cardiotoxicidad. Es levemente menos potente, pero a la vez respeta aún más a las fibras motoras. No es necesario asociarla a vasoconstrictores por su efecto prolongado.



Etiología de las reacciones adversas El número de emergencias, en general aumenta en pacientes de edad avanzada, en sesiones odontológicas prolongadas y en pacientes que consumen fármacos. Andrés- Trelles y Timonella citan la posibilidad de potenciación de AL con fármacos que actúan sobre el SNC.

Las reacciones adversas pueden dividirse en

- 1) **No debidas al anestésico**
 - A) **Psicomotoras**
 - B) **Hiperestimulación simpática -endógena**
 - C) **Trauma operatorio -exógena**
 - D) **Sustancias asociadas**

- 2) **Debidas al anestésico**
 - A) **Tóxicas o por sobredosis**
 - B) **Idiosincrasia**
 - C) **Alérgicas**
 - D) **Pseudoalérgicas**

1) A) Psicomotoras. Son las más frecuentes. Algunos las sitúan entre el 1 ó 2% de los tratamientos odontológicos. Se presenta más habitualmente en pacientes jóvenes. Su origen se debe al temor del paciente ante la situación en que se encuentra. El stress es generalmente el que gatilla las 2 causas más comunes de dificultad respiratoria en adultos:

- a) Síndrome de hiperventilación
 - b) Síndrome vasopresor
- Son habitualmente leves y transitorios

- a) Cuadro clínico: Hiperventilación, obnubilación, dolor anginoso, acúfenos, parestesias, calambres, convulsiones.

Si el paciente pierde el conocimiento hay que colocarlo en posición supina, si no, conviene que su posición sea recta para que respire mejor. Se lo puede hacer respirar en una bolsa de papel pequeña para que aumente el CO₂. Medicar si es necesario con midazolam o diazepam.

- b) Corresponde a una pérdida de conciencia súbita y transitoria, secundaria a una isquemia cerebral que suele ser causada por una hipoventilación derivada de un predominio del tono parasimpático, que ocurre en situaciones de stress favorecido por las condiciones emocionales del paciente.

Cuadro Clínico: Hipotensión, bradicardia, palidez, vómitos, síncope

El cuadro normalmente desaparecerá al colocar al paciente en decúbito supino o en Trendelenburg.

- c) Además de los cuadros descriptos, puede presentarse por otras causas Hipotensión Ortostática, con síntomas similares a los de los cuadros anteriores.

B) Hiperestimulación simpática: De origen **endógeno** (ansiedad con liberación de adrenalina), o **exógeno** (por exceso de absorción del vasoconstrictor).

Cuadro Clínico: Ansiedad, temblor generalizado, taquicardia, hipertensión

C) Trauma operatorio: Son las reacciones locales que se producen por mala técnica de aplicación o por toxicidad local.

D) Sustancias asociadas: Las sustancias conservantes del anestésico, los parahidroxibenzoatos o **parabenos** (metilparaben y propilparaben), utilizados para mantener la estabilidad de la solución frente a la proliferación de hongos y bacterias, además de provocar reacciones irritantes, pueden determinar cuadros de hipersensibilidad retardada, como dermatitis eczematosa cerca o no del área de inyección, náuseas y vómitos, excepcionales casos de alergia verdadera (mediada por Ig E) y reacciones pseudoalérgicas, que son las más frecuentes, en algunos casos anafilaxia grave. Están estructuralmente relacionados con el PABA, por lo que van a dar reacción con otros preparados que lo contengan en su composición, ya mencionados. Los frascos multidosis y los anestésicos tópicos contienen parabenos. Los anestubos los contenían pero no en la actualidad. Hay que pensar en reacción adversa a los mismos cuando se presenta reacción a más de un anestésico local. Los **bisulfitos**, utilizados como estabilizantes del vasoconstrictor, pueden provocar intolerancia y menos frecuentemente cuadros de alergia verdadera.

2) A) Tóxicas: Por exceso de administración o por aplicación dentro de un vaso sanguíneo. Los factores predisponentes son: edad: menores de 6 años y mayores de 60 por disminución del metabolismo, absorción y excreción de las drogas; patologías previas como insuficiencia hepatorenal, hipoxia, acidosis; fármacos como la cimetidina, que pueden alterar la cinética de los AL; falta de vasoconstrictores, los cuales además de retardar el pasaje a sangre, contrarrestan la acción propia vasodilatadora del anestésico. Son reacciones muy frecuentes.

Cuadro Clínico: Síntomas cardiovasculares: Disminución de la excitabilidad, frecuencia, y fuerza contráctil, con vasodilatación arteriolar que lleva a: hipotensión, bradicardia, IAM. Síntomas del S.N.C.: inquietud y temblor, hormigueo de labios, alucinaciones,

logorrea, visión doble, nistagmus, náuseas, vómitos, mioclonías, convulsiones generalizadas, paro cardiorrespiratorio.

Las manifestaciones son variables según la cantidad de anestésico que pase a sangre. Tener en cuenta, además de las dosis correspondientes, la velocidad de administración, la posibilidad de una inyección intravenosa inadvertida, y si los tejidos están lacerados, por el nivel de absorción.

B) Idiosincrasia: Metahemoglobinemia por prilocaína, procaína y benzocaína.

Taquicardia e hipertensión por pequeñas dosis de lidocaína.

C) Alérgicas: Pueden ser:

-Reacciones Locales:

Por hipersensibilidad inmediata. Generalmente se trata de áreas induradas, eritematosas y pruriginosas que aparecen a los 10 a 15 minutos. A veces pueden comprometer también mucosas (glositis, estomatitis, etc).

En ocasiones se presentan cuadros de dermatitis y estomatitis de contacto por un mecanismo de tipo celular. Si el cuadro es severo, puede cursar inclusive con dificultad respiratoria y deglutoria.

-Reacciones Generales: Mediadas por IgE. Estos productos son compuestos de bajo peso molecular, que se comportan como haptenos.

Cuadro Clínico: Urticaria, angioedema, broncoespasmo y shock anafiláctico

D) Pseudolérgicas: Producidas por activación del complemento o por algún otro mecanismo que produzca liberación de mediadores celulares. El simple stress del paciente muchas veces puede provocar liberación de histamina en forma considerable. El cuadro clínico es indistinguible con respecto al anterior.

Diagnóstico

Para comenzar un estudio alergoinmunológico, primeramente se requiere un informe del Odontólogo o del Médico sobre la necesidad de requerir el anestésico y el motivo por el cual se solicita el estudio.

1) HISTORIA CLÍNICA: Debe tener en cuenta los antecedentes personales de los pacientes y debe estar dirigida a identificar el fármaco involucrado y el tipo de reacción adversa.

Antecedentes personales: enfermedades atópicas (rinitis, asma, eccema, etc); uso de AL en tratamientos anteriores; reacciones adversas previas a drogas; reacciones adversas en tratamientos previos con AL y tipo de reacción presentada; antecedente de otras patologías.



Detallar, si es posible, los datos vinculados al anestésico local administrado:

Nombre del anestésico; asociación con vasoconstrictores; dosis, si es conocida; técnica de anestesia utilizada; en Odontología, uso de anestésico tópico previo; exposición previa a ese anestésico local.

Y los datos vinculados a la reacción adversa: Síntomas; tiempo de aparición; duración de los mismos; gravedad de la reacción; terapéutica adoptada;

Otros factores causales posibles tales como: medicación concomitante y recibida en las 24 hs anteriores, por ej. ATB, analgésicos; uso de guantes de látex, soluciones desinfectantes, resinas de metacrilato usadas en Odontología.

Hay que reconocer primero qué tipo de reacción adversa se produjo. O sea que inicialmente se debe comprobar **responsabilidad** y luego **tolerancia**.

2) ELECCIÓN DE LA DROGA; Como ya vimos, los anestésicos del grupo I presentan más capacidad antigénica que los del grupo II y reacciones cruzadas entre ellos. En general, no existen reacciones cruzadas entre anestésicos de los grupos I y II. Los anestésicos del grupo II son como dijimos los más utilizados actualmente y los que tienen menor poder de sensibilización.

Si existió una reacción a un AL del grupo éster (poco utilizados en la actualidad), o a un AL desconocido, debe hacerse la prueba con un AL del grupo amida elegido al azar. Si el agente sospechoso es del grupo amida, se utilizará otro anestésico diferente perteneciente al mismo grupo. Siempre se sostuvo que los anestésicos del grupo II (amida) no presentan reacción cruzada entre ellos. No obstante, datos recientes han sugerido que la lidocaína, la prilocaína y la mepivacaína que comparten una estructura amídica pueden reaccionar de forma cruzada, lo cual habrá que tener en cuenta. Algunos encontraron también reactividad cruzada entre lidocaína y bupivacaína. Por el contrario, el riesgo de reacciones cruzadas entre lido y carticaína parece menos posible.

-Para realizar los estudios de Alergia se debe esperar como mínimo 4 a 6 semanas luego de una reacción adversa, porque existe un período refractario. -El paciente no debe tomar simpaticomiméticos, antihistamínicos, esteroides, xantinas, sedantes, etc.

1) PRUEBAS IN VITRO

TDBH. Test de transformación linfoblástica e IgE específica

2) PRUEBAS IN VIVO

-Deben realizarse en un lugar que cuente con todos los recursos humanos y materiales necesarios para reanimar a un paciente si se produce un accidente.

-Informar al paciente de los riesgos y beneficios y obtener el Consentimiento Informado.

a) Prick-Test e Intradermorreacción

No son demasiado confiables por los posibles falsos negativos y positivos.

Falsos negativos: Son bastante frecuentes.

Falsos positivos: Su frecuencia se ubica entre el 10 y el 15%. La I.D.R. con dosis no diluidas del anestésico puede resultar irritante y no tener valor. Se considera que no hay falsos positivos con Prick ni ID al 1/100.

181

El Prick se considera positivo si tiene 3mm de diámetro

b) Test de Provocación Controlada

Es la técnica más empleada, mediante la cual se va exponiendo al paciente a dosis progresivamente crecientes del anestésico.

Elegir la droga con la que los resultados anteriores fuesen negativos.

Siempre se dijo que el anestésico para la prueba nunca deberá llevar añadidos conservantes ni vasoconstrictores. Ahora muchos sostienen que las reacciones adversas a los vasoconstrictores o a los sulfitos que los estabilizan no son ni lo suficientemente frecuentes ni están tan bien documentadas como para recomendar la evitación de vasoconstrictores en el preparado utilizado para la provocación o para el tratamiento.

MODELOS DE PROTOCOLOS

A)



VÍA	VOLUMEN	DILUCIÓN
1) Prick	1 gota	sin diluir
2) S.C.	0,10cc	1:100
3) S.C.	0,10cc	1:10
4) S.C.	0,10cc	sin diluir
5) S.C.	0,20cc	sin diluir
6) S.C.	0,50cc	sin diluir
7) S.C.	1 cc	sin diluir
8) S. c.	2 cc	sin diluir

B) Si se presume una reacción por stress, convendría agregar antes del desafío subcutáneo un paso con placebo, como vemos en este otro protocolo.

182

1) Prick	1 gota	sin diluir
2) I.D.	0,025cc	1:100
3) I.D.	0,025cc	1:10
4) I.D.	0,025cc	sin diluir
5) S.C. con placebo	0,10 cc	
6) S.C. con placebo	0,30 cc	
7) S.C.	0,10 cc	1:10
8) S.C.	0,30 cc	1:10
9) S.C.	0,10 cc	sin diluir
10) S.C.	0,30 cc	sin diluir



11)S.C.	0,50 cc	sin diluir
12)S.C.	1 cc	sin diluir

El anestésico se administra con intervalos de 15 a 20 minutos y cada 30 minutos a partir de la concentración 1:10 subcutánea.

Hay que colocar una vía de infusión antes del desafío subcutáneo, y mantenerla como mínimo hasta 30 minutos después de la última inyección.

Si la reacción fue tardía, comprobar la reacción negativa de la prueba cutánea a las 24 ó 48 horas antes de proceder a la provocación incremental, y después de ésta antes de hacer uso clínico (Adelmam).

Se debe entregar al paciente un informe como el siguiente:

El paciente ha recibido cc del anestésico local sin presentar ninguna reacción adversa, y no muestra un riesgo mayor que la población general de reacción alérgica al mismo.

c) Patch test

Si se sospecha hipersensibilidad retardada realizar con el anestésico posiblemente involucrado para confirmar.

- Con respecto al diagnóstico de reacciones adversas a parabenos, se utilizan Prick-Test, I.D.R., y algunos equipos también TDBH.

Para el Prick se usan concentraciones de 1/100, luego 1/10, y finalmente la I.D.R. a razón de 1/100.

- Las reacciones a los bisulfitos utilizados como estabilizantes del vasoconstrictor se presumen por descarte, al resultar negativas las pruebas a A.L. y parabenos. Se confirman realizando provocación oral con dosis progresivas (15, 30, 60 mg cada 1/2 hora), o bien Prick-Test frente a estas sustancias. Si el paciente es asmático, se deben agregar pruebas de función respiratoria.



Alergia a Drogas en Pacientes Polimedicados **Metodología diagnóstica**

René A. Baillieu

El término "síndrome de alergia a múltiples drogas" se puede asignar a los individuos que han experimentado reacciones alérgicas a dos o más medicamentos que no tengan reacción cruzada entre sí, sean o no mediadas por IgE. Varios estudios apoyan la teoría de que los pacientes que desarrollan alergia a un medicamento son más propensos a reaccionar a un segundo compuesto relacionado.

De ahí que los pacientes que han experimentado incidentes alérgicos con medicamentos que no sean antibióticos betalactámicos suelen tener un mayor riesgo de reaccionar a las penicilinas. Si bien no se han identificado las razones por las que algunos pacientes tienen una propensión mayor para generar reacciones alérgicas a medicamentos, se sospecha que podría existir una predisposición genética, así como factores de exposición repetida.(1)

Mientras la alergia a medicamentos sostiene clásicamente algunos dogmas, como que generalmente es provocada por la unión de la IgE a un hapteno, que la Hipersensibilidad Retardada no se puede predecir, que no es dependiente de la dosis y que es necesario una exposición previa; los hallazgos de la clínica encuentran todo lo contrario: La mayoría de los efectos son mediados por Células T, muchos de ellos son claramente predecibles (abacavir, carbamazepina, allopurinol) por estar asociados a un marcador HLA.(2) Son dosis dependientes y muchas veces no mediados por IgE como en casos de anafilaxia a Medios de Contraste Iodados, Bloqueantes neuromusculares, Cefalosporinas con crisis ante la primera exposición.(3)

Ante datos clínicos que revelan que una gran mayoría de alergia a drogas son mediadas por Células T, se planteó la necesidad de identificar el mecanismo por el cual se efectuaba esa activación celular tan importante, capaz de provocar reacciones de hipersensibilidad graves, como el Síndrome de Steve Johnson, la Necrólisis epidérmica Tóxica o el DRESS, sin que hubiera antecedentes de exposición previa. La Teoría del P-i concep (Interacción Farmacológica con inmuno-receptores) parece explicar este fenómeno. Básicamente, consiste en que una droga químicamente inerte, incapaz de unirse a proteínas (haptenos) por uniones covalentes, si logra hacerlo con alguno de los muchos receptores inmunes polimórficos (TCR, HLA). Esta interacción puede,



bajo ciertas circunstancias, llevar a la activación y expansión de células inmunológicamente competentes imitando la respuesta inmune específica, aunque tiene características clínicas e inmunológicas particulares.(3)

Ante un cuadro de hipersensibilidad por drogas, el cambio de tratamiento y la continuación con un nuevo medicamento puede provocar la reaparición de los síntomas de hipersensibilidad. Esto no es raro en pacientes con infecciones crónicas que requieren antibióticos continuos y duraderos. Para el clínico, se plantea la cuestión de si estos síntomas se deben a reactividad cruzada, a una nueva sensibilización o son el indicio de un síndrome de hipersensibilidad a múltiples fármacos. Las reacciones cruzadas IgE mediadas se explican por la presencia de un Determinante Antigénico común mientras las celulares reconocen estructuras completas (células T) En el caso de las no alérgicas se deben a características farmacológicas comunes, como el efecto inhibitor sobre las Cox1 de los AINES. Johansson et Al. 2001

Basado en el concepto P-i (interacción farmacológica con los receptores inmunes), Pichtler propuso que la estimulación eficiente de las células T por un fármaco es la suma de la afinidad del receptor de células T de la droga y la disposición de la célula T para reaccionar, y por lo tanto no es constante, dependiendo del estado de activación inmune subyacente. En consecuencia, la hipersensibilidad a drogas que se asocian con estímulos inmunes masivos y valores de citocinas altos en suero, son en sí mismos factores de riesgo para una mayor hipersensibilidad a drogas. La estimulación inmune provocada por la hipersensibilidad medicamentosa, al igual que las infecciones de virus generalizadas, pueden disminuir el umbral de reactividad de células T a las drogas y causar la rápida aparición de síntomas de hipersensibilidad a la segunda droga. Esto es clínicamente importante, ya que en la mayoría de los casos, el segundo fármaco se puede tolerar si los cofactores faltan. Además, el segundo tratamiento es a menudo demasiado corto para causar una sensibilización relevante (4)

En la práctica, el diagnóstico de alergia a drogas se enfrenta a un doble desafío: establecer el mecanismo y encontrar el culpable, ya que es frecuente que consulten pacientes que toman múltiples fármacos por la aparición de un rash urticariano o cualquier otro signo de hipersensibilidad medicamentosa.

Si bien la clasificación de Alergia a Drogas clásica de Rawling y Thomson en dos tipos A (aumentada) y B (bizarra) mantiene su vigencia, la WAO recomienda establecer la distinción entre Inmediata y Retardada, como lo propusiera Levine (5), para garantizar la



identificación de las mediadas por IgE, ya que estas son capaces de provocar un shock anafiláctico mortal en contados minutos si se efectúa una re-exposición al fármaco.

El primer paso ante un cuadro de presunta alergia a drogas en un paciente polimedicado debe ser una correcta historia clínica con una anamnesis dirigida, que descarte pseudoalergia (hipersensibilidad no inmune mediada) tales como las provocadas por AINES, que pueden revestir igual gravedad que las alérgicas.

Se deben considerar los factores de riesgo: sexo femenino, historia de reacción previa, exposición repetida a la droga sospechada, factores genéticos y co-morbilidades. Una vez identificado el mecanismo fisiopatogénico más probable, se podrán considerar los estudios complementarios, que dependerán de la droga o drogas sospechosas. Dosaje de IgE específicas, TTL, TAB. Los Test cutáneos siguen siendo considerados el Gold Standard para muchos fármacos, como antibióticos betalactámicos, bloqueantes neuromusculares y algunas drogas anestésicas, como el Diprivan. Los test cutáneos no se recomiendan ante síntomas tipo III, como en la Enfermedad del Suero-Like, a pesar de que estos pacientes tengan síntomas como urticaria, mediatizados por IgE. Además, los Test Cutáneos, tanto Prick, ID como test de Parches están contraindicados ante reacciones cutáneas severas, como SJS, TEN, DRESS o dermatitis exfoliativas, así como ante reacciones organoespecíficas (hepatitis, nefritis intersticial, neumonitis) (6)

En los casos de Eritemas Pigmentados fijos, Fotodermatosis, Enfermedad Exantemática Generalizada Aguda (AGEP) o Rush Morbiliformes, el Test de Parche, con lectura a las 48/72 hs suele ser de utilidad.

En ocasiones, ante pacientes con bajas probabilidades de tener una verdadera hipersensibilidad mediada por IgE a un determinado fármaco, se puede intentar un reto graduado o Prueba de Provocación controlada que deberá ser llevada a cabo en un medio con equipamiento para afrontar un episodio anafiláctico. Este procedimiento se hará cuando no pueda ofrecerse una droga alternativa o deba confirmarse ausencia de reactividad cruzada con fármacos que comparten estructuras (pacientes alérgicos a penicilina que deban utilizar cefalosporinas de 4ta generación) El procedimiento consiste en dar una fracción de la droga ($\frac{1}{4}$ de la dosis oral o $\frac{1}{10}$ de la dosis IV) y mantener al paciente en observación durante una hora antes de administrarle la dosis farmacológica completa (6) En algunos pacientes con alergia a múltiples drogas puede estar indicado efectuar un reto graduado con placebo, para descartar falsos positivos, no infrecuentes, sobre todo en mujeres.



Si la historia es altamente sugestiva de mecanismo IgE, la administración de la droga solo puede hacerse mediante inducción de tolerancia (desensibilización), existiendo protocolos disponibles para múltiples drogas, incluyendo antibióticos, insulina, agentes quimioterápicos y biológicos.(7) Estos procedimientos deben realizarse en Centros equipados con Terapias Intensivas a fin de garantizar una asistencia inmediata de ocurrir un episodio anafiláctico severo. El paciente deberá ser ilustrado sobre todas las alternativas y firmar un Consentimiento Informado.

En ocasiones, ante pacientes polimedicados que sufren un episodio alérgico suele ser imprescindible la supresión de todos o algunos de los fármacos que recibe, por lo que el Alergólogo deberá comunicarse con el médico de cabecera y solicitarle autorización para suspender momentáneamente los remedios prescritos. Normalmente esto es autorizado sin cuestionamientos, pero en ocasiones, la suspensión de una droga puede ser peligrosa para la salud del enfermo, por lo que deberá buscarse, con el auxilio del colega, una droga alternativa, de diferente composición química.

No debemos olvidar que el estudio de la alergia a Drogas puede ser muy exacto en las de mecanismo IgE, pero mucho más aleatorio cuando el mecanismo es celular o no inmunológico y que los pacientes y los médicos que los mandan esperan que seamos concluyentes y exactos. Términos como “Puede usarse” o “Evitar su uso” tranquilizan a ambos, pero comprometen nuestra responsabilidad profesional, por lo que deberá sopesarse cuidadosamente el diagnóstico de alergia a drogas, en todos los casos

1. - Chung WH, Hung SI, Chen YT. Human leukocyte antigens and drug hypersensitivity. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2007; 7:317
2. - Genin E, Chen DP, Hung SI, et al. HLA-A*31:01 and different types of carbamazepine-induced severe cutaneous adverse reactions: an international study and meta-analysis. *Pharmacogenomics J* 2014; 14:281.
3. - Pichler WJ, Daubner B, Kawabata T Drug hypersensitivity: flare-up reactions, cross-reactivity and multiple drug hypersensitivity
- 4.- Pichler WJ, Daubner B, Kawabata T Drug hypersensitivity: flare-up reactions, cross-reactivity and multiple drug hypersensitivity. *J Dermatol.* 2011 Mar;38(3):216-21. Epub 2011 Feb 1
- 5.-Levine BB. Immunochemical mechanisms of drug allergy. *Annu Rev Med* 1966
- 6.-Kimberley G. Blumenthal,MD. Rebeca R. Staff,MD.,PhD., and Aleena banerji,MD. Evaluation and management of a patient with multiple drug allergies
- 6.-Kimberley G. Blumenthal,MD. Rebeca R. Staff,MD.,PhD., and Aleena banerji,MD. Evaluation and management of a patient with multiple drug allergies
- 7.- Solensky R, Khan D. Drug allergy: An Updated practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol* 105:259-273,2010



Aspectos legales en alergia a drogas. certificados. jurisprudencia. consentimientos informados para los estudios in vivo

Dr. Rodolfo Leveroni

Médico Especialista en Traumatología – Especialista en Medicina Legal

Dr. Manuel Ruda.

Médico Especialista en Clínica Médica, Auditoría Médica y Medicina Legal

En los últimos tiempos y con las nuevas leyes donde los derechos de los pacientes han sido jerarquizados, como lo indica la LEY 26529, en desmedro de la medicina de no hace mucho tiempo, donde el médico ejercía la potestad casi como un dios, y el paciente no tenía injerencia alguna en las decisiones, ha surgido otra problemática. El aumento de los juicios de mala praxis que han obligado a los médicos a tomar una postura defensiva y que por lo tanto obligan a extremar todas las medidas de seguridad. Esto produce un temor que lleva muchas veces a solicitar estudios innecesarios y al pedido en ocasiones injustificado, sea por parte del médico generalista o de otras especialidades, de estudios de alergia a fármacos, sin haber realizada una buena historia clínica.

El médico alergólogo se encuentra a menudo con estos pedidos y con la dificultad de las condiciones de trabajo que se deben afrontar en general en este país.

Nadie está exceptuado de tener que pasar por una demanda legal por mala praxis, pero si se realizan los procedimientos como corresponden, los riesgos se minimizan y en el caso de llegar a una instancia judicial la defensa tiene más armas a su favor.

La relación médico paciente es fundamental, pero ante procedimientos de riesgo como pueden ser las pruebas para determinar reacciones adversas a drogas hay que extremar los recaudos necesarios para no perjudicar al paciente y que el médico pueda descansar tranquilo.

De la calidad de la información, de las competencias de comunicación y de lograr empatía con el paciente, dependerá el tener una muy buena relación médico paciente, lo que fomentará la necesaria



confianza, o bien puede resultar en una mala relación donde las dudas y la desconfianza pueden arriesgar el resultado del acto diagnóstico o terapéutico y agreguen además un mayor riesgo de demandas.

REQUERIMIENTOS PARA REALIZAR UNA PRUEBA DE REACCIONA DROGAS

- Se debe contar con medios suficientes para diagnosticar y tratar una reacción anafiláctica.
- Espacio físico adyacente a una Unidad de Cuidados Intensivos o a una Unidad de Reanimación.
- Presencia física de un médico y una enfermera entrenada en este tipo de pruebas.
- Acceso inmediato a un médico experto en reanimación y material necesario para la misma.
- Es obligado disponer de una hoja de consentimiento informado, firmada por el paciente, sus padres o tutores, antes de iniciar las pruebas.

189

No se debe administrar premedicación con antihistamínicos o corticoides, que pueden enmascarar síntomas precoces. El paciente debe estar clínicamente estable, especialmente en enfermos respiratorios y en caso de recibir tratamiento con betabloqueantes se deben retirar 24 h. antes si es posible

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Cada paciente tiene derecho a “informarse sobre riesgos y beneficios de procedimientos, diagnósticos y tratamientos que se le indiquen, para decidir respecto de la alternativa propuesta

El propósito más importante del Consentimiento Informado (CI) es que obliga a una interacción basada en la información, lo que fomenta la confianza en el médico y calma la angustia y el temor por parte del paciente y su núcleo familiar, generalmente gatillados por desinformación, prejuicios e ignorancia.

El Consentimiento Informado (CI) es un derecho del paciente.



El derecho del paciente a rechazar total o parcialmente una prueba diagnóstica o un tratamiento deberá ser respetado, debiendo el médico en todo caso, informar al paciente de manera comprensible las consecuencias que puedan derivarse de su negativa

En los casos que fuera terapéuticamente necesario recurrir a tratamientos que entrañen riesgos ciertos o mutilación grave para el paciente, el médico deberá contar con el consentimiento expreso, dado con conocimiento de causa por el enfermo, o sus familiares responsables cuando sea menor de edad o esté incapacitado para decidir.

El profesional que va a ejecutar los procedimientos al paciente es el que debe entregar la información y conseguir el Consentimiento del enfermo.

El consentimiento forma parte del acto médico y en consecuencia debe ser obtenido por el médico tratante. Este acto debe ser definido como un contrato de medios (servicios) y no como un contrato de resultados o fines.

El médico, después de informar verbalmente al paciente sobre el procedimiento al que va a ser sometido, le entregará un documento escrito en el que se refleje dicha información. La elaboración de informes específicos referidos a procedimientos diagnósticos o terapéuticos que involucren algún grado de riesgo, deberá ser realizada por los profesionales que corresponda. No se puede pedir CI al paciente y/o familiar directo o representante legal, sin haber existido previamente esta información.

- Se adjuntará un formulario de CI, con el fin de obtener la autorización firmada por el usuario. Este documento se extenderá en duplicado, incluyéndose el original en la ficha clínica y entregándose la copia al paciente.

- En el caso que el paciente rechace el procedimiento, se dejará constancia de la negativa en este documento, el que será firmado por el paciente o su representante legal, adjuntándose a la ficha clínica.

- Si el paciente decide revocar su autorización anterior, deberá hacerlo constar en este documento mediante su firma y la de un testigo

- Si el paciente prefiere solicitar una segunda opinión o tomarse un tiempo antes de aceptar el procedimiento diagnóstico o terapéutico



propuesto, podrá posponer la firma y llevarse el documento que contenga la información médica recibida junto con el formulario de CI

- Se debe informar al paciente que en cualquier momento puede negarse al procedimiento indicado o revocar su autorización en el supuesto de haberlo firmado con anterioridad.
- En el caso de pacientes menores de edad, **aún cuando a juicio del médico reúne las condiciones de madurez suficientes para recibir la información**, el documento de CI será firmado por sus padres o su representante legal.
- En el caso de un paciente incapacitado judicialmente, debe requerirse el consentimiento informado de los parientes o allegados más próximos, a quien legalmente correspondería la representación.
- En el caso de pacientes con deficiencias de comprensión, es el médico quién tiene que determinar el alcance de la capacidad de comprensión de la información, previo al consentimiento. Si éste lo cree conveniente podrá consultar con el Servicio de Psiquiatría el grado de incapacidad del paciente. De esta manera si, a juicio del facultativo y/o del Servicio de Psiquiatría consultado, el paciente, aun siendo mayor de edad, no tuviera capacidad de discernimiento para decidir acerca de un procedimiento, debe requerirse el consentimiento informado de los parientes o allegados más próximos, a quienes legalmente correspondería la representación.

191

Con respecto a las excepciones

- Sólo los casos que se mencionan a continuación constituyen las excepciones a la obtención de la firma del documento de Consentimiento Informado. Sin perjuicio de lo anterior, se deberá dejar constancia en la ficha clínica de las circunstancias que impidieron el procedimiento, junto con la documentación que la respalda:

Cuando la no intervención ponga en riesgo la salud pública y el ingreso del paciente haya sido obligado por orden o autorización judicial. Cuando el caso implique una urgencia que no permita demoras por la posibilidad de ocasionar lesiones permanentes o riesgo de muerte. Cuando un procedimiento venga dictado por orden judicial

La **Superintendencia de Servicios de Salud** ha dictado el 26 de marzo de 2014, publicada en el Boletín Oficial el 3 de abril de 2014, la Resolución N° 561/2014 en la cual establece un modelo obligatorio de **consentimiento informado** para ser utilizado por "todos los



prestadores, efectores y profesionales médicos que participan en los subsistemas de Empresas de Medicina Prepaga y Obras Sociales.." lo cual otorga más contundencia al formulario.

Más allá de considerar que la obligatoriedad se ciñe más a la confección de cualquier consentimiento informado que a la utilización de este modelo es bueno tenerlo presente y adoptarlo por cuanto contempla todos los requisitos que dispone la Ley 26.529.

El Ministerio de Salud de la Nación, a través de la Superintendencia de Servicios de Salud, ha emitido la Resolución no 561/2014, publicada en el Boletín Oficial el 3 de abril del corriente año (por lo tanto vigente desde esa fecha), la cual en sus considerandos expresa:

1. Toda persona recibe como garantía lo dispuesto en la Ley de Derechos de pacientes sin distinción alguna;
2. El consentimiento informado es considerado un derecho que surge ante toda actuación profesional en el ámbito médico sanitario, adquiriendo rango constitucional por ser parte integrante del derecho a la salud,
3. el objeto del Consentimiento es proteger el derecho del paciente a participar en la adopción de decisiones sobre su salud,
4. Las decisiones son el resultado de la previa información la cual, por su parte debe ser, adecuada, accesible y comprensible en una forma que le permita a este participar inteligentemente en la toma de una decisión acerca del tratamiento propuesto,
5. Se admite la condición de acto bilateral entre el médico y el paciente (modelo de relación contractual típica) y no debe transformarse en un mero trámite burocrático, sino que el médico, experto en la relación, es quien detenta el conocimiento técnico, "lo que conlleva una mayor responsabilidad estando obligado a suministrar la información sanitaria acorde con la capacidad de comprensión del paciente"

Producto de ello se dispone la aprobación de un Modelo de Consentimiento Informado Bilateral para ser utilizado por los profesionales e instituciones de salud inscriptos en el Registro Nacional de Prestadores (es decir que deberá ser utilizado obligatoriamente por todos los prestadores, efectores y profesionales médicos que participan en los subsistemas de Empresas de Medicina Prepaga y Obras Sociales), en los casos de internación, intervención quirúrgica, procedimientos diagnósticos y terapéuticos invasivos, procedimientos que implican riesgos y revocación.

Este Modelo expresa una modalidad típica de contrato de locación de servicios. Recuerda en si mismo, la naturaleza contractual del acto médico consentido, acuerdo de partes expresado en un formulario a



completar, donde quedan incluidos los puntos exigido por la Ley de Derechos de Pacientes para el consentimiento en su forma escrita. Este contrato bilateral abre una puerta con efectos jurídicos claros: su adecuado cumplimiento es la mejor defensa del médico en cuanto a la observación diligente de su deber. Por el contrario, su falta, parcialidad, alteración o cualquier forma de objeción que sobre el pueda volcarse, representan una atribución de responsabilidad inobjetable: incumplimiento del contrato estipulado. La pregunta que se impone, sin respuesta por el momento, dado que configura un hipotético precoz es: ¿surge una nueva forma de interpretar la responsabilidad que no sea consecuencia del daño?. En otros términos, si el acto médico es adecuado y sin daño resultante pero hay objeciones al modelo que vamos a analizar a continuación, ¿podrá configurarse incumplimiento contractual como consecuencia de lo obviado o no realizado (por ejemplo el otorgamiento de una copia al paciente)?.

MODELO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO BILATERAL

Entre la Sr./Sra.....,DNI....., domicilio real, Historia Clínica N°....., representada en este acto por en adelante "EL PACIENTE" por una parte, y por la otra el Dr., Matrícula, DNI, domicilio real, el Dr., Matrícula....., DNI, domicilio real, el Dr., Matrícula, DNI....., domicilio real, en adelante "EL PROFESIONAL O EQUIPO MÉDICO", se conviene la celebración del presente acuerdo de consentimiento informado de acuerdo a lo dispuesto por la Ley N°. 26.529, Ley N° 26.657, Ley N° 26.742 y su Decreto reglamentario N° 1089/2012 sujeto a los siguientes cláusulas.

PRIMERA: EL PROFESIONAL, luego de la evaluación de EL PACIENTE le informa que este padece:(Explicar la naturaleza de la patología y su evolución).

SEGUNDA: EL PROFESIONAL propone para el tratamiento de la patología detallada en el artículo primero, realizar el siguiente procedimiento:(Explicar en qué consiste procedimiento propuesto y como se llevará a cabo)

Los beneficios razonables del tratamiento propuesto consisten:(Detallar los cuidados anteriores y posteriores que el paciente tendrá que realizar)

Las consecuencias de la denegación por parte de "EL PACIENTE" son..... (El profesional deberá explicar qué consecuencias tendrá el paciente si no se realiza el tratamiento propuesto)



Los riesgos del tratamiento, probables complicaciones, mortalidad y secuelas son
(Se deberá describir las complicaciones comunes de cualquier intervención y las potencialmente serias en función

Como alternativa de tratamiento EL PROFESIONAL ha propuesto

EL PROFESIONAL informa que el tipo de anestesia o tratamiento o pruebas que se va a aplicar y sus riesgos son

TERCERA: EL PROFESIONAL informa que cuando el paciente presente una enfermedad irreversible, incurable o se encuentra en estadio terminal tiene el derecho a manifestar su voluntad en cuanto al rechazo de reanimación artificial o al retiro de medidas de soporte vital cuando sean extraordinarias o desproporcionadas en relación a la perspectiva de mejoría o produzcan un sufrimiento desmesurado.

EL PACIENTE ACEPTA/RECHAZA la reanimación artificial (tachar lo que no corresponde)

EL PACIENTE ACEPTA/RECHAZA el retiro de medidas de soporte vital (tachar lo que no corresponde)

CUARTA: EL PROFESIONAL también informa que EL PACIENTE podrá rechazar procedimientos de hidratación o alimentación cuando los mismos produzcan como único efecto la prolongación en el tiempo de ese estadio terminal irreversibles o incurables

EL PACIENTE ACEPTA/RECHAZA procedimientos de hidratación (tachar lo que no corresponde)

EL PACIENTE ACEPTA/RECHAZA procedimientos de alimentación (tachar lo que no corresponde)

QUINTA: EL PROFESIONAL informa que la persona internada bajo su consentimiento podrá en cualquier momento decidir por sí misma el abandono de la internación.

Los pacientes con padecimiento mental tienen derecho a ser informados de manera adecuada y comprensible de los derechos que les asisten y de todo lo inherente a su salud y tratamiento.

Ante la imposibilidad o la incapacidad de brindar el consentimiento informado a cualquier actuación profesional podrán hacerlo el

cónyuge o conviviente, los hijos mayores de 18 años, los padres, los hermanos, los abuelos, otros familiares directos o el tutor.

EL PACIENTE designa aen 1° lugar y aen 2° lugar .(nombrar a los familiares designados)

SEXTA: EL PACIENTE en este acto OTORGA /NO OTORGA, el consentimiento para que se le realice el procedimiento propuesto.

SEPTIMA: El consentimiento que por este acto emite EL PACIENTE para los procedimientos médicos indicados es revocable hasta el mismo momento en que se comiencen a realizar los tratamientos sugeridos.

El paciente SI/NO AUTORIZA a EL PROFESIONAL obtener fotografías, videos o registros gráficos para difundir resultados o iconografía en Revistas Médicas y/o ámbitos científicos.

El paciente SI/NO AUTORIZA a EL PROFESIONAL ser objeto de investigaciones clínicas y/o tratamientos experimentales.

OCTAVA: EL PACIENTE reconoce que ha sido acompañado por EL PROFESIONAL en la explicación y redacción del presente consentimiento informado que comprende perfectamente su contenido, que está satisfecho por la información recibida, que han sido evacuadas sus dudas y que ha podido tomar una decisión respecto de los procedimientos que realizaran en sus zonas de reserva.

NOVENA: EL PROFESIONAL se constituye en depositario del presente consentimiento informado que incorpora a la historia clínica N°.....que se encuentra guardada bajo fieles medidas de seguridad que personalmente ha supervisado en

DÉCIMA: EL PROFESIONAL por este acto entrega el segundo ejemplar de un mismo tenor al Sr./Sra.

DÉCIMA PRIMERA: Las partes declaran que el lugar donde se llevo adelante la redacción del presente consentimiento informado es en(ciudad, sanatorio, hospital y consultorio) ubicado en calle..... y que el lugar de cumplimiento del presente contrato es

DÉCIMA SEGUNDA: Para el caso de suscitarse diferencias en la interpretación o ejecución de este acuerdo las partes se



comprometen con carácter previo a elegir un mecanismo o método consensuado de prevención y solución de conflictos. Las partes constituyen domicilios en el encabezado del presente donde serán validas todas las comunicaciones.

En prueba de conformidad con las cláusulas precedentes, siendo las horas, se formaliza el presente convenio en dos ejemplares, de igual tenor y a un solo efecto en la Ciudad de, a losdías del mes de del año.....

FIRMA DEL PACIENTE.....

ACLARACION.....

FIRMA DEL TESTIGO O RESPONSABLE DEL PACIENTE.....

NOMBRE DEL TESTIGO O RESPONSABLE DEL PACIENTE.....

FIRMA DEL PROFESIONAL

NOMBRE DEL PROFESIONAL.....

Lugar y fecha:.....

Bibliografía

Rev Med Uruguay, 1999

Revista médica de Chile, 2004

<http://www.senado.gov.ar/>

Manual de medicina legal 4ª ed. Abeledo Perrot Buenos Aires :1994



JORNADA DE ACTUALIZACION EN ALERGIA Y ASMA EN PEDIATRIA

Aspectos Psicodermatológicos en pacientes adolescentes con acné vulgar

Lic Leandro Bevacqua

Integrante del Comité Psique de AAIBA. Auxiliar docente y colaborador en investigación de la cátedra Diagnostico y Tratamiento de Adultos y Gerontes de la Universidad del Salvador

El acné vulgar es un desorden multifactorial de la unidad pilosebácea, siendo además una de las afecciones dermatológicas mas frecuentes en el mundo, especialmente dentro de la población infantojuvenil durante el periodo de la adolescencia.

Es posible concebir a la piel como aquel órgano cuya función es la de mediatizar la relación entre el cuerpo y el ambiente, pero dicha función conlleva a su exposición social permanente e involuntaria. Es por esto que se puede pensar de que modo aquellas afecciones dermatológicas como el acné, que se desarrollan por lo general durante un periodo crítico de la constitución psíquica y de la construcción de la imagen corporal, generan alteraciones en el desarrollo psicosocial de los pacientes observándose un alto grado de comorbilidad con trastornos psicopatológicos, volviendo beneficioso de este modo el abordaje de dicha dermatopatía desde un enfoque interdisciplinario

197

Vinculo entre Acné y Estrés

El acné vulgar es un desorden de la unidad pilosebacea cuyo desarrollo depende de la interacción de múltiples factores, entre los mas destacados se encuentran la hiperqueratosis por retención e hiperproliferación de las células del conducto folicular, el aumento de la producción sebácea, la colonización y proliferación de *Propionebacterium acnes* (*P. acnes*) y la respuesta inflamatoria inmune. De acuerdo a múltiples estudios es además es una dermatopatía que afecta al 80-85 % de las personas entre los 12 y 25 años de edad manifestándose por lo general en el rostro y torso superior de los pacientes (Consenso sobre Acné SAD 2005).

Dada su ubicación podemos observar que el acné presenta un alto grado de visibilidad y exposición inevitable, convirtiéndose así en un estresor recurrente para la población adolescente que son aquellos en que más se manifiesta. Esto se debe a que estas marcas



involuntarias que los pacientes llevan en su piel son percibidas como verdaderos estigmas al momento de su interacción social entre pares, lo que logra convertirse en un agravante de su sintomatología debido a la influencia que presenta el estrés en dicha patología.

Puede observarse en múltiples trabajos la relación que existe entre el acné y el estrés debido a la acción de los receptores para neuropéptidos que poseen las glándulas sebáceas de la piel que se encuentran vinculadas a vías equivalentes del eje hipotálamo hipofisario suprarrenal. Este vínculo se establece mediante la síntesis, determinada por el hipotálamo ante situaciones estresantes, de la hormona liberadora de corticotrofina que es biológicamente activa en las células sebáceas generando un aumento en las síntesis de lípido sebáceo, lo que promueve la formación de acné (Calzada G 2009).

Podemos determinar así una relación cíclica entre los estados de estrés y el agravamiento del acné especialmente en los pacientes adolescentes, debido el impacto que la exposición de su sintomatología genera, a partir de la concepción que poseen este tipo de pacientes sobre su propia apariencia, al momento de interactuar socialmente produciendo un aumento en sus niveles de estrés.

Psicopatologías vinculadas al adolescente con acné

Podemos concebir a la adolescencia como el periodo de transición entre la niñez dependiente de los adultos e instituciones a la edad adulta y autónoma del individuo, en este pasaje de lo familiar a lo extrafamiliar cobran importancia los referentes sociales como indicadores y soporte de este pasaje. Es por ello que durante este periodo los infantes intentan lograr constituir su propia identidad en relación a sus experiencias anteriores resignificadas y la aceptación de sus cambios corporales y libidinales, buscando diferentes modelos identificatorios así como también grupos sociales de pertenencias que le posibiliten su propio desarrollo subjetivo. Esto se observa en sus tendencias a identificarse con sus pares llegando a conformar estereotipias de sí mismos, de sus ideales e incluso de sus adversarios. Es por ello que la concepción que desarrollen los pacientes adolescentes sobre su propia imagen corporal repercute de un modo tan crítico en su desarrollo y estado psíquico. Es debido a este proceso de pasaje y la importancia que cobra el vínculo entre pares durante este periodo que se observa además una cierta oposición a la intrusión paterna e institucional afectando con ello el vínculo médico-paciente, siendo necesario que el mismo sea considerado detenidamente al momento de establecer un tipo de tratamiento y corroborar su adhesión al mismo.

Pero considerando la relevancia que cobran las identificaciones sociales durante el proceso de reorganización subjetiva en que se



encuentran este tipo de pacientes, es posible preguntarse de qué modo los afectan los referentes identificatorios sociales que se establecen de ellos mismos en publicidades televisivas y anuncios especialmente dedicados a la temática del acné. En las mismas se puede observar que la imagen presente del adolescente normal establece un estándar donde el acné es “casi” inexistente oponiéndose a la generalidad poblacional de acuerdo los porcentajes establecidos por la SAD siendo posible incluso inferir en estos referentes que solo aquellos individuos que cumplan con este requisito podrán socializarse adecuadamente. Por lo tanto si consideramos los sentimientos de frustración y angustia que se encuentran vinculados a la posibilidad de segregación a la que aluden estas referencias sociales se puede concebir cómo estas marcas en su piel se convierten en verdaderos estigmas para estos pacientes, llegando incluso a producir alteraciones en la constitución psíquica de su propia imagen corporal.

De este modo se puede observar el alto grado de influencia que presenta este tipo de dermatopatía en la constitución psíquica y social de los pacientes infantojuveniles dado su carácter prolongado, la inevitable exposición de su sintomatología y la consecuente alteración en la calidad de vida de los mismos. Algunos de los trastornos psicopatológicos que suelen presentar estos pacientes son el desarrollo de fobias sociales así como también sentimientos de vergüenza en relación a su imagen corporal, baja autoestima, irritabilidad, pensamientos depresivos y alteraciones en los procesos de sociabilización. En ocasiones más graves se pueden presentar trastornos dismórficos, donde se suele observar una percepción exagerada del padecimiento cutáneo que presentan, encontrándose asociado a comportamientos obsesivos e incluso conductas autoagresivas o estados de depresión clínica

Vínculo médico-paciente adolescente

Dadas las características del paciente adolescente y el carácter prolongado que tiene una patología como el acné, el vínculo entre médico y paciente cobra vital relevancia al momento de establecer un tratamiento determinado. Se puede observar así en ciertos desarrollos que el recurso más habitual para lograr una buena adhesión al tratamiento es el de obtener resultados rápidos y visibles en la reducción de la sintomatología con el fin de alcanzar la confianza del paciente (Ulnik J 2011). Sin embargo si tenemos en cuenta las características que presentan este tipo de pacientes vinculadas a una cierta oposición a los aspectos propios de las instituciones y las alteraciones psíquicas relacionadas a este tipo de dermatopatía, se puede pensar que sería posible un mayor



compromiso con el tratamiento si se elaboraran lazos vinculares más comprometidos entre médicos y pacientes que permitan asegurar una continuidad y desarrollar una concepción de la cura como un proceso y no ya solo como el alcance de resultados (Ulnik J 2011)

Para ello se vuelve necesario comprender que toda enfermedad somática le ocurre a un sujeto singular que se encuentra marcado por su historia y las características de su ambiente. Siendo así posible realizar un abordaje desde los desarrollos alcanzados por la Medicina Narrativa en estos últimos años, iniciada de la mano de la Dra Rita Charon en EEUU y buscando acortar la distancia que existe entre el saber que se posee sobre la enfermedad que presenta cada paciente y comprender la comprensión que presenta el mismo sobre sus síntomas (De Cunto C 2012). De este modo se intentan unir dentro de una misma perspectiva tanto los aspectos biológicos y fisiológicos que presentan los pacientes como los aspectos contextuales y experienciales, buscando determinar que representaciones se encuentran asociadas con su padecimiento y que sentido personal le otorga a su sintomatología.

Sin embargo es comprensible que no es función del dermatólogo efectuar interpretaciones psicoterapéuticas, por lo que podemos establecer de este modo el beneficio de un abordaje efectuado por equipos interdisciplinarios que ya no le soliciten solamente al paciente que muestre sus marcas sino que pregunten sobre que es aquello que le está ocurriendo al mismo (Ulnik J 2011)

Conclusión

A partir de estos desarrollos podemos establecer que se puede observar la conformación de un círculo vicioso dada la relación que existe entre el estrés y el acné vulgar, debido al carácter agravante que posee el primero sobre la sintomatología del segundo y el efecto estresante que produce el desarrollo de dicha dermatopatía en los pacientes adolescentes. Llegando incluso a afectar la concepción que los mismos construyen sobre su propia imagen corporal así como también sus procesos de sociabilización, viéndose incluso perjudicados por los estándares impuestos por los referentes identificatorios sociales que logran convertir a estar marcas en su piel en verdaderos estigmas para los pacientes, produciendo alteraciones en su constitución psíquica. Es por estos desarrollos que se vuelve necesario un abordaje clínico desde una concepción integrada del paciente que incluya los aspectos orgánicos y subjetivos del mismo mediante la conformación de equipos interdisciplinarios



BIBLIOGRAFIA CONSULTADA

Carrio, S. (2014). *Aproximaciones a la medicina narrativa*. Revista Hospital Italiano. Disponible en la web:

http://www.aeten.es/mediapool/103/1038089/data/Aproximaciones_a_la_medicina_narrativa.pdf

Emma Escalante-Jibaja (2007) *Acné y Estrés* Rev Dermatología Peruana Vol. 17. Supl 1 Lima

Gilabert Calzada Y (2009) *Dermatología pediátrica: ¿que hay de nuevo en el acné?*. Rev Pediatría Atención Primaria v. 11. Supl 17 Madrid

Maglio, F. (2012). *El “Escuchatorio” en la relación medico-paciente*. Disponible en la web:

<http://www.intramed.net/contenidover.asp?contenidoID=74516>

Muus R (1966) *Teorías de la Adolescencia*, Paidós Buenos Aires

Saracena E, Kaminsky A, et al (2005). *Consenso sobre Acne 2005*. Sociedad Argentina de Dermatología; Buenos Aires

Ulnik Jorge. (2011) *El psicoanálisis y la piel*. Paidós Buenos Aires

Vazquez-Lopez F, Rodriguez-Vigil B, Col (2012) *La literatura como recurso didáctico complementario en la enseñanza y aprendizaje de la dermatología*, Rev Educación Medica Vol 15 Num 1 Barcelona



Eritema Polimorfo o Multiforme

Autores: *Setien, C. Luna, D. Crescentini, N. Mácula, B. Espinola, H. Muiños, I. Tarifa, L. Vaccarello, M.*

Definición: Síndrome que abarca un grupo heterogéneo de enfermedades inflamatorias de la piel y mucosas. De curso agudo y autolimitado. Con o sin afectación sistémica. Más frecuente en adultos jóvenes. Desencadenado por múltiples causas (mayormente infecciosas o farmacológicas). Obedece a mecanismos inmunes o de hipersensibilidad.

Etiología: Fármacos: Antibióticos: Penicilina, ampicilina, tetraciclinas, sulfamidas. Antituberculosos: Rifampicina, isoniasida, tiazetazona. Anticonvulsivantes: difenilhidantoína, fenobarbital, carbamacepina, Ac. Valproico. Antiinflamatorios: Ibuprofeno, piroxicam, salicilatos. Otras: Allopurinol. Infecciosas: Viral: Herpes simple Epstein Barr. Varicela Zoster. Bacterianas: *Mycoplasma Pneumoniae*, *Enterococos hemolíticos*, *Proteus*, *Tuberculosis*. Otras Causas: Neoplasias, Vacunas, Enfermedad del colágeno, Alimentos, Enf. Injerto contra huésped, Quimioterápicos, Desconocidos.

Fisiopatología: Reacción de hipersensibilidad de la piel ante diferentes estímulos. Los rayos UV inducirían un aumento en la liberación de los mediadores de la inflamación, aumentando la permeabilidad capilar y llevando a un incremento de los antígenos cutáneos a la circulación general, provocando un aumento de los anticuerpos circulantes en zonas fotoexpuestas, contribuyendo al desarrollo de las lesiones. Los antígenos de agentes infecciosos o metabolitos de fármacos llegarían a la epidermis y quedarían atrapados allí, desencadenando una reacción citotóxica. El mecanismo sería la apoptosis de los queratinocitos quienes presentan, en su superficie, receptores Fas (CD45), los cual son activados e inducen la muerte celular programada.

Clínica: Lesiones Cutáneas Múltiples. Comienzo exantemático, las lesiones pueden diseminarse, ser simétricas. Nódulos, pápulas o máculas y pueden lucir como urticaria. Pueden aparecer como máculas eritematosas o purpúricas. Lesiones típicas: redondeadas con un núcleo central rodeada de 3 o 2 anillos concéntricos palpables de palidez y enrojecimiento, también denominada "diana", "iris", "tiro al blanco" o en escarapela. Pueden tener vesículas y ampollas flácidas de diferentes tamaños. Estar localizadas en la parte superior del cuerpo, piernas, brazos, palmas, manos o pies.



Pueden comprometer la cara o los labios. Lesiones atípicas: Lesión sólo con los anillos concéntricos, el centro es más claro que la lesión típica y el anillo externo papuloso o eritematoso y contorno difuso.

Formas Clínicas: Eritema Polimorfo Menor: Compromete menos del 10% de la superficie corporal. Lesiones escasas típicas, atípicas, eritemato-purpúricas o ampollares en rostro y extremidades de forma simétrica. Se respeta las mucosas. Estado general conservado. Ligeros prurito y ardor. Curso benigno. Tratamiento sólo sintomático. Si la causa es por herpes simple se utiliza Aciclovir. Eritema Polimorfo Mayor: Mayor compromiso de la superficie corporal. Lesiones típicas escasas, atípicas, eritemato purpúricas o ampollares en rostro y extremidades de forma simétrica. Puede haber compromiso de mucosas. Afectación del estado general con síndrome febril y leve decaimiento. Tratamiento: prednisona (vo) en primeras 24 horas a 0,5 a 1 mg/kg/día. Síndrome de Stevens Johnson: Cuadro caracterizado por fiebre, odinofagia, cefalea y malestar general, de una a dos semanas de duración. Afectación de piel y mucosas. Lesiones pueden ser atípicas, purpúricas o eritematosas en rostro, tronco, muslos, nalgas, palmas y plantas de distribución simétrica.

Afectación de la superficie corporal menor al 30%. Signo de Nikolsky + o -. Compromiso importante de mucosas oral, genital y ocular. Puede haber afectación de vísceras huecas. Más frecuente en la infancia. Pronóstico: Mortalidad del 5%. Síndrome de Lyell: Expresión más severa. Mal estado general. Áreas eritematosas, extensas, ampollares flácidas, algo hemorrágicas. Desprendimiento de la epidermis, dejando grandes zonas de erosiones exudativas (signo de Nikolski) en especial tronco posterior, hombros y cara. Afecta más del 30% de la superficie corporal. Evolución grave. Mortalidad del 30%. Otros signos y síntomas: Ojo rojo. Resequedad ocular. Secreción ocular. Dolor ocular. Úlceras bucales. Fiebre. Astenia. Prurito. Artralgias. Linfadenopatía generalizada. Rinitis. Cefalea. Hepatoesplenomegalia.

Diagnóstico: Clínico. Signo de Nikolsky (Afección cutánea por la cual las capas superiores de la piel se desprenden de las capas inferiores cuando se frota ligeramente). Biopsia de lesión de piel: Evidencia en la epidermis de necrosis de los queratinocitos basales. Laboratorio: Hemograma, orina, hepatograma, ionograma y los títulos de fijación de complemento para mycoplasma ayudan a identificar la etiología infecciosa y el compromiso de los órganos internos. Test de Zank de raspado de vesículas en fresco : Para determinar la presencia de VHS.



Factores de mal pronóstico: Afectación visceral. Edad del paciente. Extensión de piel afectada. Hipoalbuminemia. Neutropenia persistente (+ de 5 días). Niveles de uremia aumentados.

Escala específica de severidad para NET (SCORTEN): Predice las posibilidades de sobrevida de un paciente basado en 7 factores: Bicarbonato de sodio menor a 20 mEq/l. Coexistencia de una enfermedad maligna. Edad mayor a 40 años. Glucosa mayor de 252 mg/dl. Porcentaje de desprendimiento epidérmico mayor al 10% en el momento de la internación. Uremia aumentada. Taquicardia.

Tratamiento: Los objetivos del tratamiento comprenden: Controlar la enfermedad que está causando la afección. Prevenir la infección. Tratar los síntomas. El tratamiento de los síntomas leves puede abarcar: Antihistamínicos para controlar el prurito. Compresas húmedas aplicadas a las lesiones cutáneas. Antivirales orales si es causada por herpes simple. Anestésicos tópicos. Analgésicos y antitérmicos. Evitar exposición solar. Tratamiento de los síntomas graves: Corticoides sistémicos: uso discutido, de manera precoz en EMM, SSJ y NET a 1 mg/kg/día hasta resolución del cuadro. Suspender fármacos sospechosos. Internar al paciente en unidad de cuidados intensivos o unidad de quemados (para SSJ y NET). Controlar el desequilibrio hidrosalino, calórico y de parámetros de laboratorio. Debridamiento quirúrgico y uso de Mb de Silicona semipermeables y flexibles. Inmunoglobulinas intravenosas (IgG IV) dosis de 0.75-1 g/kg/día por 4 días o 2,5-3 g/kg/día por 3 días. Otras posibles terapéuticas: Antibióticos: Solo si hay infección asociada. Ac. monoclonales dirigidos contra el FNT (Pentoxifilina, Infliximab, etc). Plasmaféresis (En NET de rápida evolución). Inmunosupresores de uso controvertido (micofenolato mofetil, ciclosporina A, ciclofosfamida). Se puede necesitar injerto de piel si hay grandes áreas del cuerpo afectadas.

Complicaciones: Sepsis. Shock. Ocasionalmente lesiones en órganos internos que producen: Miocarditis. Neumonitis. Nefritis. Hepatitis. Estenosis. Daño y cicatrización permanente de la piel. Simbléfaron, cicatrices corneales, entropión. Celulitis.

Conclusión: El Eritema Multiforme es una dermatosis relativamente infrecuente que puede afectar a sujetos de ambos sexos y de todas las edades. Se ha relacionado con fármacos en SSJ y NET, Micoplasma y reactivaciones del virus Herpes simple en su forma menor. Con evidencia de reactivación ante estímulos lumínicos. El diagnóstico se basa en la anamnesis, la exploración física, la

histopatología y el estudio fotobiológico. Su curso es benigno y autolimitado en las formas menores y con mortalidad que llega hasta el 30% en el NET. Existen diversas formas clínicas según el compromiso general, según la superficie corporal, y de las mucosas afectadas. Se trata de forma sintomática evitando los desencadenantes y adoptando medidas de fotoprotección. En pacientes con NET se maneja como un gran quemado con medidas de sostén.

	EM menor	EM mayor	SSJ	NET
Etiología	VHS, <i>Mycoplasma Pneumoniae</i> , otros	VHS, <i>Mycoplasma Pneumoniae</i> , otros	Fármacos (80-95%)	Fármacos (80-95%)
Lesiones típicas	Escarapela típica (raro ampollar)	Escarapela típica (ampollar) Escarapela atípica de tipo papuloso	Escarapela atípica y máculas <i>eritematopurpúricas-ampollares</i>	máculas <i>eritematopurpúricas</i> y grandes napas de piel denudadas con escarpapela atípica plana o sin ella
Distribución de lesiones	Escasas, simétricas y localizadas en extremidades (+distal)	Más numerosas y localizadas en extremidades y cara	Amplia distribución en el tronco	Distribución muy amplia en tronco. Lesiones generalizadas
Compromiso de mucosas	No	Sí	Sí (gran compromiso mayormente bucal y ocular)	Sí gran compromiso mayormente bucal y ocular)
Compromiso general	No	Sí (leve a importante)	Sí e importante	Sí y grave
Extensión	< 10% superficie corporal	< 10% superficie corporal	< 10% superficie corporal	>30% superficie corporal
Compromiso interno	No	No	Sí (renal, respiratorio, <i>gastrohepático</i> y cardíaco)	Sí (renal, respiratorio, <i>gastrohepático</i> y cardíaco)
Histopatología	Patrón inflamatorio liquenoide con <i>exocitosis</i> y mínima necrosis de c° Basales	Patrón inflamatorio liquenoide con <i>exocitosis</i> y mínima necrosis de c° Basales	Necrosis epidérmica	Necrosis epidérmica
Evolución y Pronóstico	Autoresolutivo en 1-3 semanas. Puede ser recurrente Favorable	Autoresolutivo en 1-3 semanas. Puede ser recurrente Favorable	Autoresolutivo en 2-6 semanas o más Grave mortalidad hasta de un 5%	Autoresolutivo en 2-6 semanas o más Grave, mortalidad hasta de un 30%
Tratamiento	Aciclovir x tiempo prolongado en caso de recurrencia	Corticoide precoz a dosis intermedias asoc. a medicación del agente desencadenante	Cuidados generales + corticoides en altas dosis hasta resolución	Cuidados generales: tratar como un gran quemado Inmunoglobulinas, <i>plasmáferesis</i>

Bibliografía:

Bologna JL, Jorizzo JLy Col. Dermatología. Ed Elsevier. Madrid, España 2004
 Valle LE. Dermatología Pediátrica. Enfoque Práctico; Ed. Dunken, Buenos Aires. Argentina. 2014
 MássimoJA, Dermatología Pediátrica Freedberg, Irwin. Fitzpatrick Dermatología en Medicina General 6° ed. 2005 Cap. 58 Fritsch, P y col. pág 616-633
 Larralde de Luna, Margarita. Dermatología Pediátrica. 2° ed. Journal, 2010 Cap. 14.1
 Marini, Mario. Pág 451-457 Magaña García M. Guía de Dermatología Pediátrica Arch. Argent. Pediatr. vol.111 no.1 Buenos Aires ene./feb. 2013;
 Bettina A, Cervini, Buján MM, Pierini MM. Farmacodermias en la infancia. Childhood cutaneous drug reactions.



Alergias Alimentarias, cuándo debe sospecharla el pediatra?

Dres. Ciucio, Sandra; Flores, Mariela; Lobo, Analía; Nogueira, Germán; Oviedo, Laura; Vaccarelli, Claudia.

Médicos especialistas en Pediatría.

Las alergias alimentarias (AA) son reacciones adversas de patogenia inmunitaria comprobada, que tienen lugar como consecuencia de la ingestión, contacto o inhalación de alimentos.

La alergia a los alimentos en la infancia se asocia con deterioro de la calidad de vida, interacciones sociales limitadas, y condiciones atópicas de comorbilidad.

Ciertas moléculas inofensivas (proteínas o glicoproteínas, denominadas alergenos alimentarios) presentes en los alimentos o vehiculizadas por ellos, hacen que el sistema inmunológico de algunos pacientes reaccione de forma exagerada y dañina. Los efectos adversos a los alimentos incluyen un amplio espectro de reacciones locales y sistémicas. El patrón y la intensidad de las manifestaciones clínicas son muy variables, y en general no patognomónicas.

Epidemiología

Los datos de prevalencia en la población son limitados, debido a la disparidad conceptual y a los diferentes criterios diagnósticos utilizados. Hay pocos estudios que señalan cual es la verdadera prevalencia de las alergias alimentaria.

Según la OMS la prevalencia estimada de las alergias alimentarias es del 1% al 3% en los adultos, y del 4% al 6% en los niños. Afortunadamente entre 80% y 90% superan estas alergias antes de los tres años.

Una de las particularidades de la A.A. en pediatría es su probable regresión espontánea, tanto más cuanto aparece de forma más temprana. Ello es muy claro en el caso de la Alergia a las Proteínas de la Leche de Vaca (APLV), donde la gran mayoría se resuelve antes de los 2 años y de forma excepcional puede ser persistente. (3)

Mientras que las alergias al huevo y la leche de vaca pueden desaparecer, las alergias a los frutos secos, las legumbres, el pescado y los mariscos suelen permanecer durante toda la vida del individuo.

Por otra parte, hay evidencia de que las hospitalizaciones por anafilaxia han aumentado más de 4 veces entre los jóvenes, siendo la causa más común la anafilaxia inducida por alimentos.



Existen **factores que incrementan** la posibilidad de alergia alimentaria como causante de enfermedad gastrointestinal:

- Niños menores de 3 años.
- Reacción aguda próxima a la ingestión de un alimento en particular.
- Asociación a enfermedades atópica como dermatitis atópica (eczema), asma.
- Historia familiar de atopía.
- Reacción aguda alérgica a otro alimento

Etiología

La mayor parte de las alergias alimentarias mediadas por Ig E pueden atribuirse a un pequeño grupo de ocho alimentos, que algunos han llamado **“los grandes ocho”**: leche de vaca, huevo, pescado, mariscos, maní, soja, nueces y trigo. Estos alimentos son responsables de más del 90% de las reacciones alérgicas moderadas y graves a los alimentos.

La causa más común de alergia en lactantes es la leche de vaca, ya que es la primera proteína extraña introducida en la dieta. (3) La segunda causa es el huevo que revierte generalmente antes de los 6 años. (5)

La lactancia materna exclusiva, promueve el desarrollo de la tolerancia oral a los alimentos.

Clasificación según fisiopatología

Reacciones adversas provocadas por alimentos				
Hipersensibilidad no alérgica (Intolerancia)		Alergia		
Dependientes del individuo	Dependientes del alimento	Mediadas por IgE	Mixta	No mediadas por IgE
Enzimáticas	Farmacológicas	Anafilaxia	Dermatitis atópica	Dermatitis de contacto
(Intolerancia a la lactosa)	(Tiramina – Cafeína)	Urticaria	Esofagitis eosinofílica	Enf celíaca
Fenilcetonuria)		Angioedema	Enteritis eosinofílica	Dermatitis herpetiforme
Psicológicas (Aversión)	Tóxicas (botulismo)	SAO	Asma	SEIPA
		Rinitis		Proctocolitis
		Conjuntivitis		Sme de Heiner
		Asma		
		Hipersens. Gastrointest. inmediata		



Reacciones mediadas por IgE

Reacción de hipersensibilidad tipo I de Gell y Coombs. Pueden ocurrir dentro de los 30 minutos de la ingestión y en su mayoría dentro de las 2 hs. Cualquier alérgeno puede estar implicado. Es la forma más frecuente de AA.

Síntomas más frecuentes: erupción morbiliforme o urticariana, edema de labios y cara, prurito nasal, estornudos, broncoespasmo, o excepcionalmente, pueden debutar como shock anafiláctico.

Reacciones no mediadas por IgE

Reacción de tipo retardada, mediada por células T. Aunque es más común la forma de inicio tardío, existen formas de inicio inmediato (SEIPA). Los síntomas más frecuentes son los gastrointestinales (diarrea) y los cutáneos (eccema). Se puede presentar a cualquier edad.

Formas clínicas de presentación

• Mediada por IgE

Anafilaxia: Es la manifestación más importante y severa, se estima 1-2% de los casos de hipersensibilidad inmediata a alimentos; siendo la alergia alimentaria la primera causa de anafilaxia en niños y adolescentes.

Los síntomas se inician dentro de los primeros 30 minutos luego de la exposición al alimento, generalmente se acompañan de urticaria y/o angioedema. Pueden tener manifestaciones gastrointestinales (dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea), respiratorias (disnea, cianosis, dolor torácico), o cardiovasculares (arritmia, hipotensión y shock).

Alérgenos más comúnmente involucrados en niños: leche, maní y pescado.

Hipersensibilidad Gastrointestinal Inmediata:

De aparición brusca con náuseas, dolor abdominal de tipo cólicos, vómitos dentro de 1 a 2 horas de la ingesta del alérgeno y diarrea dentro de las 2 a 6 hs. Puede ir asociado a síntomas respiratorios o cutáneos. Los alimentos implicados son: leche, huevo, soja, cereal, pescado o maní.

Urticaria: lesiones cutáneas generalmente eritematosas, edematosas y pruriginosas, de localización, forma y tamaño variables, puede persistir minutos, días o semanas. La lesión típica es el habón o roncha. Se limitan a la dermis superior.

Angioedema: Edema no pruriginoso y generalmente indoloro, suele ser asimétrico y afecta sobre todo a la cara, genitales, manos y pies. Las lesiones comprometen a la dermis profunda y al tejido celular subcutáneo.

Síndrome de alergia oral (SAO) Aparece inmediatamente al contacto con el alérgeno. Se da con la ingesta de frutas frescas y verduras en pacientes con alergia a pólenes, por reactividad cruzada entre los antígenos contenidos en los pólenes y frutas o vegetales (proteínas homólogas). Sus síntomas más frecuentes son prurito y sensación de quemazón en labios, boca y garganta.

Rinitis y asma: En la mayoría de los pacientes con alergia alimentaria asociada a asma y rinitis, la **dieta mejora todos los síntomas**.

- Mediada por células e IgE (mixto)

Dermatitis atópica: Se manifiesta por prurito marcado, rash eczematoso con distribución clásica, xerosis o sequedad de la piel.

Esofagitis eosinofílica

Clínica: RGE que no responde al tratamiento habitual

Diagnóstico: Endoscopia con biopsia donde se observa infiltrado eosinofílico en la lámina propia, con más de 15 a 20 eosinófilos por campo.

Enteritis eosinofílica

Enfermedad poco frecuente, se caracteriza por el infiltrado eosinofílico en los tejidos gastrointestinales. Se manifiesta con náuseas, vómitos, diarrea, síndrome de malabsorción, fallo de crecimiento.

- No mediado por IgE

Dermatitis De contacto: Síntomas: prurito intenso, rash eczematoso

Dermatitis Herpetiforme: prurito intenso, máculo pápulas eritematovesiculosas urticarianas, distribución simétrica, en superficies de extensión.

Enfermedad celíaca: Enfermedad autoinmune (mediada por linfocitos T). En individuos genéticamente predispuestos. Intolerancia permanente y de por vida al gluten, revierte con la dieta libre de gluten y recaen con la introducción.

Puede ser asintomática o presentar síntomas digestivos (diarrea o esteatorrea, distensión abdominal) y extradigestivos (pérdida de peso, baja talla, anemia).

Síndrome de enterocolitis inducida por proteínas alimentarias

(SEIPA): es una forma más severa de AA gastrointestinal mediada por células T, los niños con síntomas agudos de SEIPA, pueden tener vómitos repetidos (a veces se agrega diarrea), generación de un tercer espacio y respuesta inflamatoria sistémica que pueden llevar a la deshidratación y, en el 15% a 20% de los casos, incluso al shock. Los niños con SEIPA que regularmente ingieren el alimento alérgico se presentan con síntomas gastrointestinales crónicos

graves, como vómitos, diarrea, retraso del crecimiento, anemia e hipoproteinemia.

Hemosiderosis pulmonar inducida por alimentos (Síndrome de Heiner): es un síndrome de hipersensibilidad pulmonar inducido por alimento que afecta principalmente a niños y se caracteriza por una hemosiderosis pulmonar, hemorragia digestiva, anemia y crecimiento pobre, que mejora con la eliminación de la leche.

Diagnóstico

- Diagnóstico de sospecha: Historia Clínica (Anamnesis y examen físico)
- Diagnóstico patogénico: Pruebas cutáneas, dosaje de IgE total e IgE específica al alimento sospechado.
- Diagnóstico de confirmación: Prueba de provocación oral.

Exámenes Específicos (a cargo del especialista)

- In vitro: Ag-Ac (IgE sérica / IgE Antígeno Específico, RAST)
- In vivo: Pruebas cutáneas (Prick Test), Pruebas intradérmicas (en desuso, riesgo de reacciones alérgicas sistémicas)
- Pruebas de Provocación Oral: Gold Standard

Manejo Terapéutico

El único tratamiento disponible para la alergia alimentaria es la exclusión absoluta del o los alimentos implicados o cualquier preparado alimenticio que pueda contenerlo, aún en pequeñas cantidades.

Tratamiento inmediato de los síntomas:

Valoración del compromiso cardiorrespiratorio. En Anafilaxia dar adrenalina (IM en la cara externa del muslo, en el vasto lateral). Dosis: Adultos (1mg = 1ml de adrenalina en solución acuosa 1/1000) 0,3 a 0,5 mg en dosis única; Niños 0,01 mg/kg, máximo 0,3 mg. Según la evolución del paciente puede repetirse la dosis de adrenalina cada 10-15 min hasta un máximo de 3 dosis.

Para urticaria y/o angioedema: Los antihistamínicos son efectivos en el control de los síntomas. En *cuadros agudos*: Antihistamínicos de 1ra generación (ej: difenhidramina). Más efecto sobre el prurito y efecto sedativo. Urticarias *más prolongadas* se dan antihistamínicos de segunda generación (ejemplo: cetirizina, loratadina) por menor efecto sedante. Urticaria aguda que responde mal a antihistamínicos, se puede usar una dosis inicial de 1-2 mg/kg de prednisona (ciclo corto: menos de 10 días) y suspender, o bien seguir en una pauta descendente.

Corticoesteroides: administración temprana después de la adrenalina y del antihistamínico, para prevenir la recurrencia de síntomas y fase tardía. No discontinuar por 3 o 4 días.

En caso de broncoespasmo dar broncodilatadores (salbutamol).



En el caso de APLV la mejor alternativa es la lactancia materna. También pueden utilizarse fórmulas extensamente hidrolizada, y para aquellos niños que no las toleren utilizar fórmulas de aminoácidos.

Calidad de vida

La alergia alimentaria puede tener un profundo efecto social y psicológico en la vida cotidiana de los niños afectados y de sus familias. Muchas veces se produce disrupción de actividades diarias, dificultades en la compra y preparación de alimentos, problemas al asistir a eventos sociales, o salidas a restaurantes.

Bullying o acoso entre pares: 24-32% niños y adolescentes en EEUU sufren acoso por alergia alimentaria (1, 2). En Argentina carecemos de estadísticas.

Estrategias para mejorar calidad de vida en pacientes con AA:

- Consultar a nutricionistas para buscar sustitutos de platos o alimentos
- Uso de utensilios exclusivos e higiene (evitar contaminación cruzada)
- Uso de viandas para jardín, escuela. En restaurantes PREGUNTAR ingredientes o comidas preparadas por familiares o amigos.
- Llevar los fármacos a mano para tratar urgencias (epinefrina autoinyectable Ej: EPIPEN, y antihistamínicos)
- Lectura minuciosa de las etiquetas (*ley 26.588 de celiaquía, Ley de Etiquetado*)
- Consultar al alergista y redes o asociaciones de pacientes

211

Bibliografía

- (1) PEDIATRICS 2013; 131 (1), e10-17. *Child and Parental Reports of Bullying in a Consecutive Sample of Children With Food Allergy.* Eyal Shemesh, MD et al.
- (2) Ann Allergy Asthma Immunol. 2010;105(6):410–411. Oppenheimer J, Bender B. The impact of food allergy and bullying.
- (3) Arch Argent Pediatr 2009;107(5):459-470. Alergia a la proteína de la leche de vaca. Dres. Marina Orsi, y otros.
- (4) PRONAP 2010, mod2, cap3 Alergias Alimentarias. Dra. María Graciela Saieg.
- (5) Asociación Española de Pediatría. Protocolos. Alergia al huevo en el niño. 2013
- (6) Asociación Española de Pediatría. Protocolos. Manejo del niño con sospecha de alergia a alimentos
- (7) Allergy 2001;56:813-24. The EAACI nomenclature task force.
- (8) Informe del Comité Científico de la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN) sobre Alergias Alimentarias. Feb 2007
- (9) Pediatr Emer Care 2013; 29: 527-536. Recognition and Management of *Pediatric* Food Allergy in the *Emergency* Department. Sharma, Hemant P. MD, MHS; Mansoor, Darlene K. MD, MS; Mikhail, Irene J. MD; Nguyen, Cindy MD; Klein, Bruce L. MD



Patología relacionada a enfermedad por reflujo gastroesofágico

Coordinador: Dr. Sandler Ricardo

Trabajo presentado por el *Dr. Lucio Gonzalez*
Jefe de Gastroenterología Hospital de Niños de San Justo

- ALTE
- Laringitis recurrente
- Microaspiración
- Broncoespasmo inducido por ácido
- Patología O.R.L.
- Patología digestiva
- Sandifer
- Otros

Condiciones especiales

- EFQP
- ECNE
- Síndromes de hipotonía
- Esclerodermia
- Postquirúrgicos

212

ALTE

“Evento repentino, atemorizante para el observador y caracterizado por la combinación de APNEA, CAMBIO DE COLORACIÓN, CAMBIOS MARCADOS EN TONO MUSCULAR (hipotonía o rigidez), AHOGO, CONVULSIONES y TOS; que REQUIEREN la intervención del observador.”

Requiere un manejo inmediato que incluye:

- Manejo de la vía aérea, evitando compromiso vital.
- Decisión sobre diagnóstico real de ALTE versus otro proceso benigno.
- Determinación de la probable etiología.
- Internación y OBSERVACIÓN.

Historia clínica

- . Actividad en el momento del evento (dormido o despierto).
- . Coloración en el momento del evento.
- . Necesidad de maniobras de resucitación.



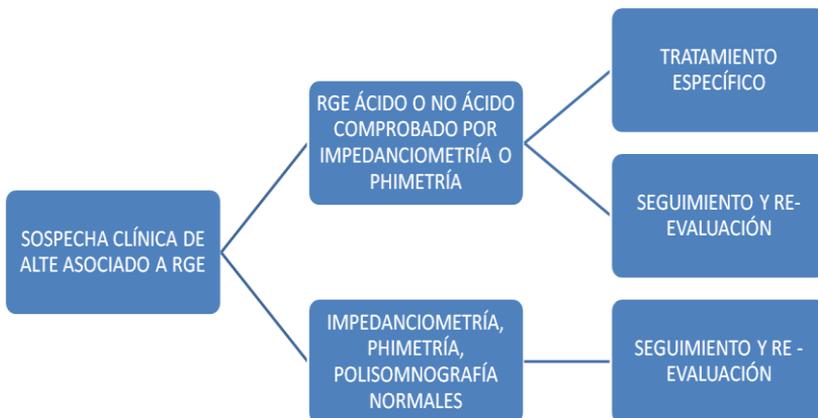
- . Duración del mismo.
- . Posición al dormir.
- . Lugar de ocurrencia.
- . Historia de vómitos previos (particularmente en los 30 min. posteriores a la alimentación).
- . Relación del evento con la alimentación (tiempo transcurrido post-alimentación).
- . Antecedentes relevantes: prematurez, vacunas, historia familiar de muerte súbita.

Etiología

- **50% SON IDIOPÁTICOS**
- Puede haber relación con infecciones, maltrato, obstrucción de vía aérea superior, cardiopatía, enfermedad metabólica, enfermedad respiratoria y desórdenes neurológicos.
- En estudios realizados en los años 80, la regurgitación se asoció hasta un 70% al ALTE. La evidencia actual correlaciona al Reflujo gastroesofágico con menos del 30% de los mismos.
- En la mayoría de los niños con apnea o ALTE, el Reflujo gastroesofágico (RGE) no es la causa.
- En la poco usual circunstancia de relación entre síntomas de ALTE y RGE, o en pacientes con síntomas recurrentes, se indica la realización de Impedanciometría y/o phimetría en combinación con estudio polisomnográfico.
- El ALTE asociado a RGE puede no ser patológico, sino una exageración de los mecanismos normales de protección reflejos que inhiben la respiración mientras el niño regurgita o mientras la faringe toma contacto con contenido gástrico.
- En la actualidad no hay evidencia que las características del ALTE o el registro polisomnográfico puedan predecir que paciente tiene un riesgo incrementado de muerte súbita o de recurrencia de episodios.



Guía de manejo propuesta:



Hay varias situaciones en las que se asocia el reflujo gastroesofágico a infiltración eosinofílica del esófago:

- a) ERGE primario con leve infiltrado eosinofílico como consecuencia de la injuria esofágica de carácter péptico (generalmente no más de 7 eosinófilos / CAM)
- b) ERGE co-existiendo con Esofagitis eosinofílica (EEo), pudiendo ambas patologías estar relacionadas entre sí ó no.
- c) ERGE secundario al proceso inflamatorio - alérgico en un paciente con EEo.

Mecanismos:

- La exposición al ácido puede inducir la expresión de VCAM-1 (moléculas de adhesión), factor activador de plaquetas y un aumento del flujo sanguíneo todo lo cual puede traducirse en un mayor reclutamiento de eosinófilos a nivel esofágico.
- También se ha postulado que el epitelio esofágico dañado en casos de ERGE es altamente permeable a grandes moléculas como péptidos que normalmente no atravesarían la mucosa normal. Estos péptidos podrían funcionar como alérgenos contribuyendo al desarrollo de enfermedades alérgicas y esofagitis alérgica.

- En niños con alergias alimentarias y EEO se observa disfunción esofágica, dismotilidad, relajación del esfínter esofágico inferior y alteraciones en el clearance esofágico todo lo cual puede conllevar a ERGE.

Fig.1:

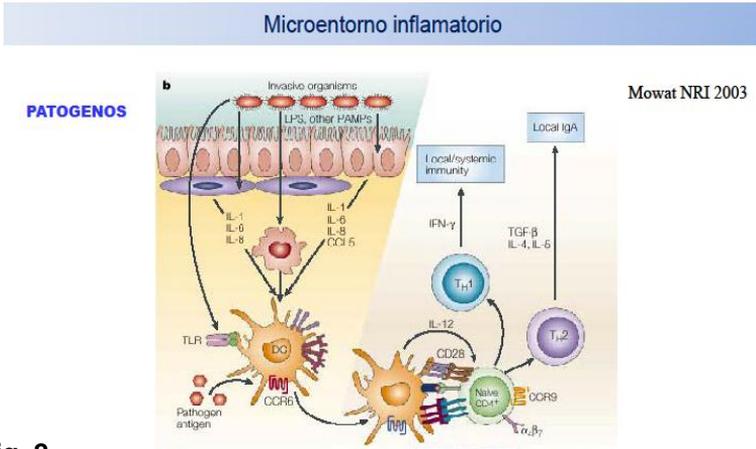
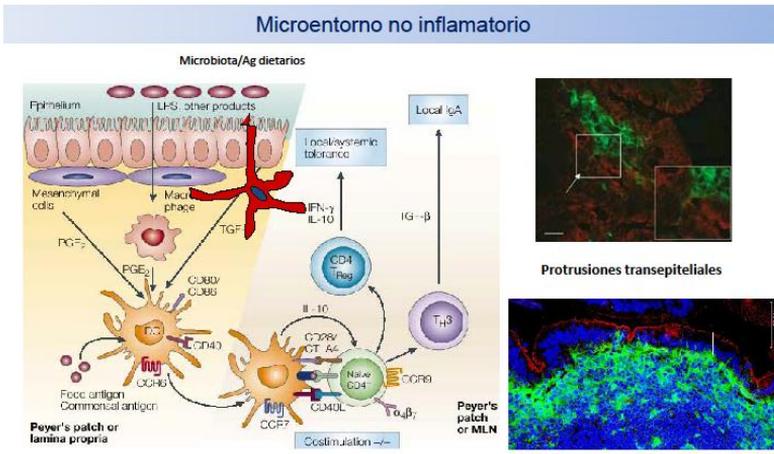


Fig. 2



En el microentorno tolerogénico de intestino se inducen Treg para mantener la homeostasis intestinal

Fig. 3

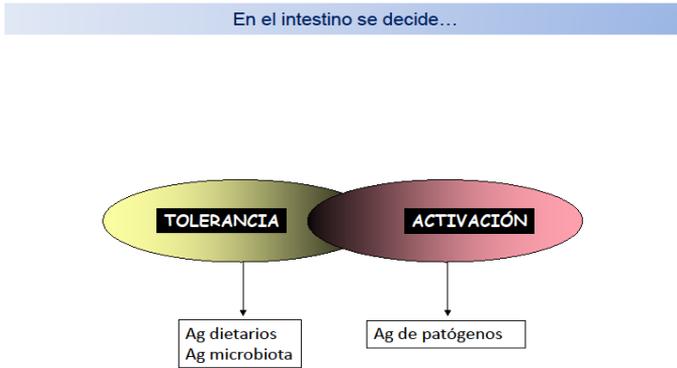
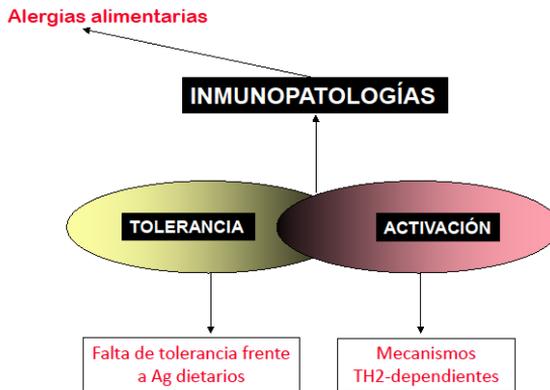


Fig. 4



Tratamiento:

- La terapéutica médica del ALTE, relacionado con RGE no ha sido adecuadamente estudiada. La ocurrencia de episodios disminuye significativamente con la edad y sin tratamiento en la mayoría de los casos, sugiriendo que la terapéutica antirreflujo no es necesaria. La evidencia disponible sugiere que en la vasta mayoría de los niños, el RGE no está relacionado con apneas o ALTE.

Tratamiento conservador:

- Enfatizar la alimentación al pecho, desaconsejando el uso de fórmulas
- Tener en cuenta que en ocasiones, la alergia a las proteínas de leche de vaca (APLV) se presenta con síntomas símil RGE
- Reducir el volumen de las ingestas y aumentar la frecuencia entre tomas
- El uso de espesantes en la fórmula, puede disminuir la regurgitación. No se ha comprobado que disminuya el número de episodios de RGE, ni su duración.
- El RGE disminuye al adoptar la posición prona, pero epidemiológicamente el odds ratio de mortalidad asumida como muerte súbita del lactante es 10 veces mayor que en decúbito supino. Ello avala la recomendación de esta última posición durante el sueño. El decúbito prono puede ser recomendado mientras el niño se encuentre despierto y pueda ser vigilado.

217

Tratamiento farmacológico:

- Anti H2Ranitidina a 2mg/kg/dosis, en tres tomas; ha demostrado utilidad en disminuir el PH. Dado que puede producir taquifilaxis, no se recomienda el uso crónico. Puede ocasionar irritabilidad, cefalea, y otros efectos, que al ser interpretados como persistencia de RGE, llevan a inapropiados incrementos en la dosis. Es menos eficaz que los inhibidores de bomba de protones (IBP).
- IBP: en USA se han aprobado el esomeprazol, el lanzoprazol y el omeprazol. Pese a su prescripción abundante, no cuentan con aprobación para uso en menores de un año. Hay pocos datos farmacocinéticos pero algunos estudios han indicado que los menores de 6 meses requieren dosis menores que niños y adolescentes. La dosis usual es 1,5 mg/kg/día durante tres meses. El máximo efecto supresor del ácido se alcanza en promedio, luego de 4 días. Pueden provocar: cefalea, diarrea, constipación, náuseas, hiperplasia de células parietales, poliposis gástrica, hipergastrinemia, hipoclorhidria (con mayor predisposición a neumonías y gastroenterocolitis), nefritis intersticial en el adulto.



- Cisapride: debido a su potencial producción de prolongación del intervalo QTc, su uso se ha restringido a estudios científicos, estudios de seguridad o programas de acceso limitado y vigilado por especialistas en gastroenterología.
- Domperidona: no hay evidencia de la eficacia de la misma en RGE. Puede causar extrapiramidalismo y otros efectos adversos sobre el sistema nervioso central (SNC).
- Metoclopramida: si bien puede reducir los síntomas, no normaliza el PH; y se ha asociado a múltiples efectos adversos: letargo, irritabilidad, ginecomastia, galactorrea, extrapiramidalismo, disquinesia.
- Eritromicina: utilizada en la gastroparesia y en trastornos motores, no se ha estudiado su uso en RGE.
- Antiácidos: el uso prolongado de productos que contengan Aluminio como hidróxido pueden incrementar el Al plasmático, con riesgo de osteopenia, anemia microcítica y neurotoxicidad.
- La ingesta prolongada de carbonato de Calcio puede provocar hipercalcemia, alcalosis y fallo renal.
- No existen datos que avalen o contraindiquen el uso de sucralfato en pacientes con RGE en edad pediátrica.

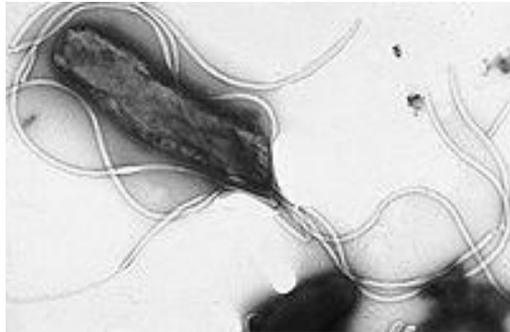
Cirugía:

- Se indica en pacientes con enfermedad por RGE confirmada, que han demostrado un fracaso en el tratamiento farmacológico, no han logrado adherencia, se han hecho crónicamente dependientes al mismo; o aquellos que presentan complicaciones que pueden poner en riesgo la vida. También en aquellos con enfermedades subyacentes que predispongan a enfermedad por RGE crónica o más severa.

Helicobacter pylori en Pediatría su importancia en ORL, Neumonología y Alergia

Coordinador: *Dr. Ricardo Hector Sandler*

Trabajo presentado por la *Profesora Dra. Mirta Robles*.
Microbióloga Infectóloga.



Clasificación científica:

219

Reino:	<i>Bacteria</i>
Filo:	<i>Proteobacteria</i>
Clase:	<i>Epsilon Proteobacteria</i>
Orden:	<i>Campylobacterales</i>
Familia:	<i>Helicobacteraceae</i>
Género:	<i>Helicobacter</i>
Especie:	<i>H. pylori</i>

Características

- El Hp es un bacilo Gram (-) , espiralada, de 4 a 6 flagelos polares, antes se lo consideraba perteneciente al genero Campylobacter

- Microaeròfila, oxidasa y catalasa (+)
- Forma curva en los tejidos, de bastón en cultivos
- Puede producir infección en niños y dar lugar a gastritis crónica y con menor frecuencia úlcera gástrica y duodenal aunque en menor proporción que en adultos.

Historia

- Ya se sabe de su existencia en 1875 por científicos Alemanes pero como no podían ser cultivadas quedó en el olvido.
- En 1899 el profesor JAWORSKI de Cracovia investigó sedimento de lavado gástrico y lo llamó VIBRIO REGULA y fue el 1º en sugerir la participación de éste en la enfermedad gástrica pero en esa época no tuvo mucho impacto.
- En 1979 el Patólogo australiano WARREN Y COLABORADORES logran aislarla y cultivarla por 1ª vez.

Epidemiología

- En países desarrollados la infección es excepcional
- En el primer año de vida, baja en la infancia y aumenta posteriormente con la edad
- En países en vías de desarrollo la prevalencia ya es alta al final del primer año de vida
- Y puede afectar a la mayor parte de la población al final de la adolescencia.
- Se ha observado que la colonización por H.PYLORI depende de varios factores relacionados con la virulencia de la bacteria, del huésped y condicionantes ambientales, como el nivel socioeconómico.
- Las 2/3 partes de la población mundial se encuentra infectada
- En el 3º mundo, mucho más
- Atención, se esta viendo cepas resistentes, aproximadamente en un 30% a CLARITROMICINA
- En Reino Unido ya se vio resistencia al METRONIDAZOL

Otras Enzimas:

- Forma LIPASAS, PROTEASAS que disminuyen la viscosidad del moco gástrico.
- La catalasa y la superoxido de dismutasa, protegen al Hp. de la respuesta inflamatoria.



Alteración del potencial antioxidante:

- La bacteria deprime la concentración de AC. ASCÓRBICO.
- Incremento de la secreción de GASTRINA, la acción inflamatoria disminuye la cantidad de células D que sintetizan SOMATOSTATINA

Diagnostico

- DETECCIÓN DE ATC. específicos con Mtra. de SANGRE o en HECES de pacientes utilizando Atg.
- PRUEBA DEL ALIENTO : El paciente bebe urea marcada con C14,C13 produciendo posteriormente (debido al metabolismo realizado por la bacteria) CO2 marcado, el cual es detectado en la respiración
- BIOPSIA : en la cual se mide la ureasa activa en la Mtra. extraída (el denominado test rápido de la ureasa)
- OTRAS FORMAS DE DEMOSTRAR INFECCIÓN : Mtras. histológicas, cultivos celulares.

La prueba mas sensible : PCR, la cuál permite identificar:

- Gen asociado a VIRULENCIA (cagA y vacA)
- Gen asociado a ADHESIÓN (BAbA)
- Gen asociado a la RESISTENCIA (claritromicina)
- Tener en cuenta que ninguno de estos métodos es infalible

221

Implicancia en la Patogenia

- Con sus flagelos y su forma espiral, la bacteria TALADRA , la mucosa del estomago.
- Puede quedar SUSPENDIDA en la mucosa o ADHERIRSE a la mucosa epitelial (ya que produce adhesinas)
- También produce una enzima (ureasa), que transforma la urea en amoniaco y CO2 . Y es el amoniaco el encargado de neutralizar la acidez gástrica.
- Lamentablemente el amoniaco es tóxico para la célula epitelial provocando ULCERAS

Fisiopatogenia

- Dos MECANISMOS relacionados con la Rta. y la capacidad de producir cáncer :
1. involucra la capacidad de formar radicales libres ,por esta bacteria lo cuál produce una taza de mutación de la célula



huésped.

2. Ha sido llamada RUTA PERIGENÉTICA, que involucra la transformación del fenotipo de la célula huésped, por alteración en proteínas celulares
 - Se ha propuesto de que el Hp. Induzca inflamación y niveles locales altos de TNF alfa y/o IL6
 - Estas moléculas señaldores de inflamación alterarían la capacidad de adhesión de las células epiteliales del estómago y producirían una dispersión de estas sin alterar los genes supresores de tumores

Factores de adherencia:

- La bacteria tiene varios elementos que van a permitir implantarse en determinados receptores específicos de la célula gástrica.
- Algunos de estos receptores son: -FOSFATIDI-ETANOL-AMIA -N ACETIL-NEURAMINIL-LACTOSA
- El Hp. Anida únicamente en el epitelio gástrico y esto esta determinado por la especificidad de los receptores

222

Liberación de lipopolisacáridos:

- La liberación de esta sustancia atrae leucocitos PMN, macrófagos y linfocitos hacia la parte sup. de la lámina propia (quimiotaxis) este infiltrado celular caracteriza la **1º etapa de la inflamación**
- También produce ACTIVACIÓN DE COMPLEMENTO

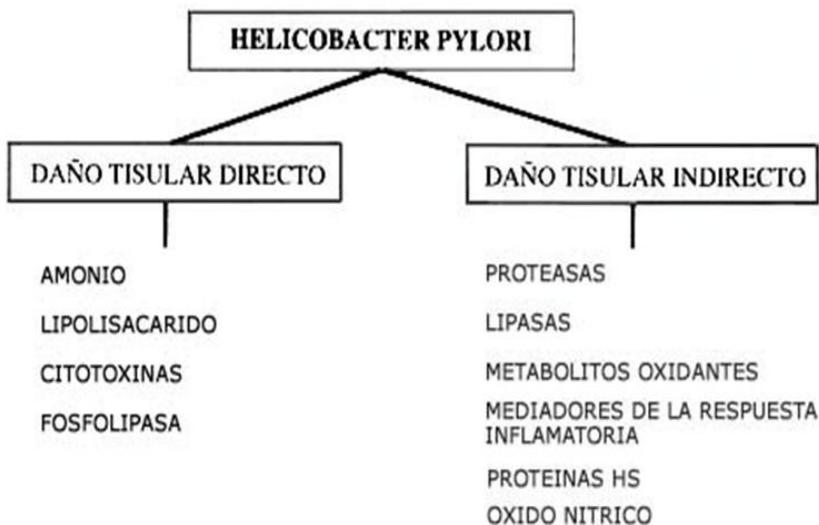
Liberación de citotoxinas:

- La mas conocida es la citotoxina que forma vacuolas, esta citotoxina está asociada al Gen cagA, como también la capacidad de inducir la síntesis de interleukinas.

Inducción de la síntesis de óxido nítrico:

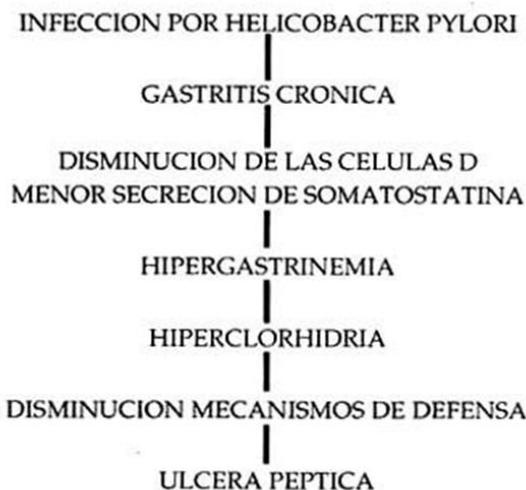
- La infección por Hp. Induce la expresión de una sintetaza de O. nítrico este óxido generado actuará sobre los radicales superóxidos formando metabolitos citotóxicos





Alteración del potencial antioxidante :

- La bacteria deprime la concentración local de Ac. Ascórbico
- Incremento de la secreción de Gastrina (la acción inflamatoria sobre el epitelio disminuye la cantidad de células D que sintetizan Somatostatina.)
- La somatostatina es un inhibidor natural de las células G



Complicaciones de ERGE

Principalmente respiratorias:

- Asma
- Bronquitis
- Apnea
- Alta amenaza para la vida
- Tos crónica
- Neumonía recurrente por aspiración

Complicaciones ORL:

- Ronquera
- Laringitis
- Sinusitis
- Erosiones dentales
- Otitis media recurrente

Complicaciones no Respiratorias:

- Retardo del crecimiento.
- La expansión crónica del ácido hacia el esófago puede generar:
- Inflamación seguida de esofagitis por reflujo
- Estenosis esofágica
- Esófago de Barret
- Anemia



Rinosinusitis en la infancia

Autores: *Dra. Goytea María; Dra. Correali Silvia; Dra. Saeg Laura; Dr. Viaño Roberto; Dra. Otello Mónica; Lic. Pastor Laura; Dra. Presta María Isabel; Dra. Cillo Nancy; Dr. Mesa Sebastián; Dra. Doglia, Eleonora*

La rinitis y la sinusitis coexisten en la mayoría de los individuos, por lo que en la actualidad se considera que el término correcto para denominarlas es rinosinusitis

Y representa un problema de salud importante que refleja la frecuencia cada vez mayor de la rinitis alérgica y constituye una importante carga económica para la sociedad⁽¹⁻³⁾

En la última década se ha generado un gran número de guías, documentos de consenso, y de artículos de opinión sobre la epidemiología, el diagnóstico, y el tratamiento de la rinosinusitis y la poliposis nasal. En el 2005, se publicó la primera Declaración Europea de Consenso sobre Rinosinusitis y Poliposis Nasal (EP3OS)⁽⁴⁾

Definición

- 1- Es la inflamación de las fosas nasales y de los senos paranasales.
- 2- Otra definición: proceso inflamatorio que comprende uno o más SPN y dada las relaciones anatómicas contiguas, la inflamación se extiende a estructuras vecinas.



(6)



(5)

La rinosinusitis es la 3ra causa de indicación antibiótica en EEUU

- 0,2-2 %: RSI -- 40% se resuelve espontáneamente
- --90% recibe atb (sobre medicación)
- Niños : 5-10% resfríos: RSAguda, reciben atb

- 50% resfríos: afecta SPN con resolución espontánea

Guías EPOS 2007: consenso europeo de RS y poliposis nasal (guías diagnóstico y tratamiento de rinosinusitis y poliposis) -EAACI: Acad.Europea Alerg.e Inm.Clinic -ERS:Sociedad Europea Rinología 45 supl. 20 1-139

Manifestaciones clínicas:

Dolor facial/ presión, reducción o pérdida del olfato.
Y cualquiera de los siguientes: pólipos nasales, secreción mucopurulenta, edema y cambios en la TAC de la mucosa nasal.

Clasificación Rinosinusitis

- RINOSINUSITIS AGUDA : hasta 4 semanas
-Viral o resfriado común (menos 10 días).

-Intermitente: inicio agudo, peoría 5to día.
- RINOSINUSITIS CRÓNICA: más 8-12 semanas.
- RINOSINUSITIS SUBAGUDA: 4-12 semanas.
- RINOSINUSITIS AGUDA RECURRENTE: más de 4 episodios por año, durante 2 años.

Etiopatogenia

Agentes etiológicos en la sinusitis aguda de adquisición en la comunidad

Bacterias	Aislamiento en niños (%)
S. pneumoniae	35-42
H.influenzae	21-28
Streptococcus spp.*	3-7**
Anaerobios	3-7
M.caatarrhalis	21-28
S.aerus	-
Otras***	



*Incluido S.pyogenes, ** S.pyogenes***Enterobacterias P. aeruginosa

Subclasificación de rinosinusitis

De acuerdo a la intensidad de los síntomas:

-LEVE: 0-4 Ptos -MODERADA- SEVERA: 5-10 Ptos
0-10 puntos/ **0**: No preocupante./**10**: Extremadamente preocupante

RSAguda: resuelve total/no requiere est. complementarios/diag.clínico
Dos o más síntomas: congestión, dolor, hiposmia, rinorrea posterior

RSC: no siempre evoluciona con resolución total, estudios Rx-ORL
congestión más dolor o rinorrea posterior o hiposmia-anosmia

RINOSINUSITIS AGUDA:

Duración < 12 semanas

Numerosos episodios en un período de tiempo pero con remisión completa

Síntomas

Comienzo brusco de dos o más síntomas, uno de los cuales debe ser bloqueo/obstrucción/Congestión nasal / o secreción nasal (goteo nasal anterior/posterior):

- dolor/sensación de presión Facial,
- disminución/ Pérdida del olfato.

227

Es importante diferenciar:

Rinosinusitis Viral aguda (resfriado común)

Rinosinusitis no viral Aguda (post. Viral)

Bacteriana

Condiciones predisponentes de rinosinusitis en pediatría

- Enfermedades sistémicas
 - Enfermedad fibroquística
 - Disfunción ciliar primaria
 - Inmunodeficiencia primaria
 - secundaria
 - Infección por VIH
- Infecciosas
 - Virales de vías aéreas superiores
 - Infecciones dentarias
- Inflamatorias
 - Rinitis alérgica
 - Sinusitis alérgica fúngica
 - Rinitis no alérgica
 - Enfermedad por RGE



o Anatómicas

- Cuerpo extraño en nariz
- adenoides
- Desviación del septum
- Paladar hendido (fisura palatina)

- Hipertrofia de
- Pólipos nasales

TRATAMIENTO:

ANTIBIÓTICOS. Amoxicilina-clavulánico a dosis 50-70mg/Kg/d - 1,5 g/día.

Duración del tto 10-14 días o 7 días más desde mejoría de síntomas.

CORTICOIDES TÓPICOS NASALES *a partir de los dos años*

ANTI-HISTAMÍNICOS O CORTICOIDES ORALES



Rinosinusitis crónica en niños

- ▶ Síntomas presentes durante más de 12 semanas.
- ▶ Dos o más síntomas, uno de los cuales debe ser bloqueo/obstrucción/Congestión nasal / o secreción nasal (goteo nasal anterior/posterior)
 - dolor/sensación de presión Facial,
 - disminución/ Pérdida del olfato

Síntomas iniciales:

Rinorrea (71% a 80%) -Tos y fiebre (50% a 80%)
Dolor (29% a 33%) - Obstrucción nasal (70% a 100%)
Respiración bucal (70% a 100%) - Problemas óticos (40% a 68%)

Cuadro clínico frecuente:

Signos y síntomas de un resfriado común más de 10 días

Información adicional: Preguntas sobre alergia y, en caso positivo, se realizarán pruebas alérgicas. Se valorarán factores predisponentes: inmunodeficiencia (innata, adquirida, ERGE)
En rinosinusitis crónica hay que tener en cuenta la inflamación por biofilms.

BIOFILMS

- Acúmulos de células de microorganismos anclados en forma irreversible a una superficie viva o inerte, encerrados en una matriz polímera extracelular, producida por ellos mismos, constituidas mayormente por polisacáridos, y comprenden + del 90% de la masa del biofilm.
- Esas condiciones hacen al biofilm altamente resistente a cambios en el:
 - pH
 - Temperatura
 - Resistente a la acción de los antibióticos

Biofilm bacterianos: Se pueden ver por microscopía electrónica en: Diábolos, colesteatomas, amigdalitis crónicas adenoides de pacientes con sinusitis crónicas, infecciones asociadas a biomateriales como los de las prótesis vocales

Tratamiento de rinosinusitis aguda y crónica en niños

▶ ANTIBIÓTICOS

- amoxi-clavulánico: 50 mg/Kg/d - 875mg 2v/día
- cefuroxima: 30 mg /Kg/d - 250 mg 2v/día
- Duración del tto 3-6 semanas hasta 2-3 meses.

- ▶ CORTICOIDES TÓPICOS NASALES a partir de los dos años
- ▶ ANTIHISTAMÍNICOS O CORTICOIDES ORALES



Bibliografía

1. Durr DG, Desrosiers MY, Dassa C. Impact of rhinosinusitis in health care delivery: the Quebec experience. J Otolaryngol.2001;30(2):93-7
2. European Position on Rhinosinusitis and Nasal Polyposis. Rhinology, Supplement 20, 2007
3. [www.rhinologyjournal](http://www.rhinologyjournal.com) www.waaci.net
4. Guías EPOS 2007: consenso europeo de RS y poliposis nasal (guías diagnósticas y tratamiento de rinosinusitis y poliposis) EAACI: Acad. Eur. Alerg.e Inm.Clinic -ERS:Sociedad Europea Rinología 45 supl. 20 1-139
5. http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182003000300006
6. <http://player.slideplayer.com.br/8/1350252/data/images/img5.jpg>

Enfoque multidisciplinario en la aptitud física del asmático.

Autor y Coordinador: *Prof.Dr.Pablo A.Primorac*

Médico Consultor y Auditor Médico de la Policía Federal Argentina.
Esp.Jerarquizado en Pediatría, Esp.Jerarquizado en Deportología,
Esp.Administración Sanitaria, Esp.Auditoría Médica, Profesor
Universitario Nacional

Secretario: *Prof.Dr.Miguel S.Casares*

Ex.Jefe del Servicio de Pediatría del Complejo Churrucá Visca.
Esp.Jerarquizado en Neonatología, Consultor en Pediatría,
Esp.Neumonología infantil, Esp.en Gestión Hospitalaria,
Esp.Jerarquizado en Administración Sanitaria, Esp.Auditoría Médica,
Profesor Universitario Nacional

Asesor: *Dr.Alejandro Maríncola*

Coordinador del Grupo de Trabajo de la Actividad Física, Salud y
Deporte del Htal Penna. Esp.Neumonología, Esp. en Deportología

Referenciales: *Dr.Ángel Turganti*

Jefe Neumonología Infantil del Htal Ferrer. Esp.Neumonología Infantil
y Esp.Deportología

Dr.Marcelo Marcote

Jefe Neumonología Infantil Htal Perón, Esp.Neumonología Infanti,
Esp.Pediatría

Grupo de trabajo: *Dra.Maricel Sigle* (Consultora en Pediatría y Esp.
en Deportología), *Dra. Elisabet Slipakoff* (Esp en Pediatría y Esp. en
Neumonología infantil), *Dr.Miguel Gonzalez* (Esp en Pediatría),
Dr.Pablo Cimino (Esp.Jerarquizado en Pediatría, Esp.Hipertensión
Arterial), *Lic. María Belén Ávila* (Lic. En Psicología, Esp.en Psicología
Deportiva, Prof. en Educación Física), *Lic.Alejandro Mallo* (Lic.
Kinesiólogo Fisiatra, Esp.Auditoría y Deportología), *Lic. Maximiliano
Mallo* (Lic. Kinesiología y Fisiatría)

INTRODUCCIÓN.

La participación deportiva es muy importante para la población general, y vital para la población pediátrica. Es una oportunidad de interactuar socialmente entre un grupo heterogéneo de “deportistas” (con mejoría desde el aspecto psicosomático), para aprender sobre la dinámica y liderazgo de grupo, que serán importantes a futuro, y desde ya, lograr un mejor estado físico, para disminuir la incidencia en obesidad y/o trastornos alimentarios, siendo una epidemia en la población mundial. Por lo tanto el Deporte es parte del tratamiento.

El ser humano es un ser integral y, para solventar un estado de salud favorable, es preciso la combinación de una alimentación saludable, horas de descanso necesarias y la práctica de actividad física. Son



conocidos muchos de los beneficios que promueve la actividad física tanto en prevención, tratamiento como en rehabilitación de distintas patologías; en sus dimensiones tanto fisiológicas como psicológicas. El jugar es la actividad más importante del niño. En ese juego irá estructurando su subjetividad. Recordemos que el deporte no es más que un juego reglado, siendo la instancia más elaborada que surge del jugar infantil. Es una excelente fuente potencial de efectos beneficiosos. Muchas veces, esos réditos psicológicos son repercusiones indirectas (“El estado físico está relacionado con los cambios en los estados emocionales, pero no los provoca”) En tanto actividad física potencia la actividad de la proteína BDNF, aumentando la capacidad del cerebro de adaptarse al entorno. A su vez, el deporte, incide sobre el nivel de estrés, la ansiedad, la depresión, la memoria, la productividad, las relaciones sociales y la autoestima.

Es entonces menester que esa fuente de beneficios para el niño sea explotada. Es por ello que el Diseño Curricular de las Escuelas dedica todo un apartado a la actividad física, intentando promover el desarrollo de ese ser integral.

El certificado, actualmente denominado constancia en aptitud física, es considerado un tema burocrático, o legal, siendo un requisito de las Instituciones hacia la población que se dirige, el cual es de cumplimiento en un consultorio y NO aplicado al campo de juego. Las evaluaciones se realizan para una actividad en reposo, y no en el ejercicio y/o estrés, etapa probable de “patología”. Por lo tanto es importante destacar que la aptitud física informa una etapa actual, y NO da un pronóstico de futuro.

Debemos considerar que para nuestra población de trabajo o para el médico que desarrolla una tarea de atención primaria de salud quien tiene una gran demanda en la atención, muchas veces es la única oportunidad que el niño tiene de poder realizarse un examen de salud integral, sea por una causa social o de lejanía de un lugar de atención. Considerada esta instancia vital para el abordaje de forma INTERDISCIPLINARIA y PERSONALIZADA al mismo, considerando sus hábitos personales, para realizar un seguimiento con una adaptación de acuerdo a la actividad que realice el niño. De esto se infiere que la actividad física de elección es la que agrade al niño, y no la que se imponga desde la consulta.

Se deja constancia que el próximo Congreso de este año 2015, a realizarse por la Sociedad Argentina de Pediatría, se planteará el Manejo Nacional en la Actividad Deportiva del Niño (con la consecuente constancia en la aptitud física), teniendo en consideración aspectos propios del país, según los recursos humanos, naturales y científicos para la región.

DESARROLLO.

Reafirmar que la actividad física en pacientes con asma, realizada con un adecuado control médico, no solo es posible, sino que también es parte del tratamiento, y si el mismo es adecuado permite beneficiarse por completo con un programa de ejercicios. Por ello, es importante combatir la creencia que el paciente con asma no puede practicar deportes.

Un ejemplo para este caso es el de la Fundación Fundaler (Fundación para el Estudio del Asma y otras Enfermedades Alérgicas), quienes complementan con la práctica deportiva el tratamiento del Asma. Con esta idea organizan actividades físico deportivas para los pacientes con dicha patología en el Cenard (Centro Nacional de Alta Rendimiento Deportivo), donde un equipo de médicos y profesores de educación física aconsejan y dirigen la actividad física de los pacientes. Se realizan todos los sábados de 13 a 14hs (niños) y de 14 a 15hs (adolescentes y adultos), confirmando la presencia durante la semana. Es requisito que lleven un certificado médico la primera vez, y en todas las sesiones se les mide el pico flujo respiratorio antes y después de las actividades físico - deportivas. Las prácticas varían según la edad, pero en principio se busca realizar ejercicios respiratorios, para mejorar la función pulmonar, ejercicios de relajación y posturales para: mejorar la función respiratoria, utilizar adecuadamente la musculatura respiratoria, corregir defectos posturales, desarrollar la capacidad deportiva, conocerse mejor con su rendimiento, y sobre todo mejorar la calidad de vida. Además en la Fundación funcionan consultorios de Inmunología y Psicología.

Por eso es importante lograr que la actividad sea siempre coordinada por personal idóneo y con un examen físico pre participativo apto para dicha actividad y con seguimiento acorde a su patología

Queremos reafirmar el concepto del abordaje interdisciplinario para que el paciente este adecuado lo máximo posible al deporte que más le agrade, y para ello debemos prepararlo para lograrlo, haciendo hincapié en la prevención y en el seguimiento continuo.

ASPECTOS CLINICOS

El asma bronquial es de origen alérgico en más del 60% en adultos y en más del 80% en los niños y se presenta en aproximadamente en el 5-15% de la población pediátrica.

Por lo tanto nos planteamos si a nivel de prevención primaria (para pretender evitar la sensibilización inmunológica y el desarrollo de los anticuerpos IgE), secundaria (evitar el desarrollo de la actividad alérgica, después que el individuo ya se ha sensibilizado, pero no



tiene síntomas) y /o terciaria (evitar la producción de exacerbaciones eliminando o previniendo la acción de factores gatillantes o desencadenantes), podemos intervenir de forma preventiva. Indagar sobre aspectos de consideración en la herencia, la exposición ambiental precoz (el hábito de tabaquismo, infecciones respiratorias previas, etc), y la respuesta inmunológica del paciente (teoría de la higiene). Para ello inducimos estrategias para reducir el alérgeno en el polvo de la habitación, evitar la exposición al polen, mediante la instalación de barreras mecánicas que impidan su contacto, evitar en lo posible el contacto con el alérgeno de las mascotas, la eliminación de vectores (cucarachas) y evitar el contacto con alérgenos de los hongos. Consideramos la desensibilización, especialmente si las medidas de control ambiental no han logrado mejorar su respuesta clínica, ya que la inmunoterapia puede ser eficaz en pacientes con afecciones alérgicas leves y en aquellos que no reaccionan bien a la farmacoterapia habitual. Pero debido a que es de intervención del especialista en Inmunología, lo derivamos al mismo si es que no tiene seguimiento y nos abocamos a la aptitud en si con el objetivo de adecuarlo lo máximo posible. En esta etapa debemos establecer objetivos generales para el control de la enfermedad.

ESTUDIO CATASTRAL: En el seguimiento preventivo habitual que realiza la Sociedad de Alergia de Cataluña (en conjunto con la Sociedad de Alergia e Inmunología de España), en la ciudad de Barcelona se realizó un estudio catastral, en los años 1995-1996, 2002-2003 y actualmente en el 2015-2016 para el estudio multicéntrico de pólenes y polinosis, para obtener condiciones propias del individuo y su ambiente, para lograr un calendario polínico, revisar las prevalencias de atopía, determinar el umbral de activación para desarrollar alergias, medir el seguimiento de sensibilización de distintos pólenes y su expresión clínica. Uno de los datos que se obtuvo fue que la mayoría de alergias del lugar de estudio resultaban positivas al polen de un árbol característico de la zona. Los mismos fueron reemplazados por otro tipo de árboles y se logró erradicar la respuesta atópica al mismo. Sería ideal realizar este tipo de estudio preventivo catastral con la ayuda y la infraestructura de un nivel estatal, en base a nuestra población.

APTITUD FISICA

La Aptitud Física NO se trata del típico chequeo de salud, sino que requiere de la evaluación médica realizada por un profesional capacitado y la posterior emisión de la constancia de aptitud física, si ello correspondiere según el CRITERIO MEDICO actuante. (los formularios preimpresos que estandarizan los requisitos para todos los



pacientes solicitando muchas veces estudios innecesarios o no adecuados para el mismo, CARECEN de la validación profesional). DEBEMOS CONSIDERAR QUE LA CONSTANCIA DE APTITUD FÍSICA NO REEMPLAZA EL CONTROL Y SEGUIMIENTO HABITUAL DE LOS PACIENTES Y/O DEPORTISTA.

Para la realización de la constancia en la aptitud física los padres se presentan con los niños o adolescentes, generalmente en verano o cuando se encuentra en una época NO desencadenante. Planteamos el seguimiento con un examen físico por estaciones para buscar la evaluación en etapas más “sensibles” para lograr un mejor seguimiento.

Objetivos generales:

- Identificar problemas médicos, sobre todo cardiológicos y ortopédicos, severos que pongan al atleta en riesgo de lesión o enfermedad.
- Identificar problemas corregibles que puedan disminuir la capacidad de rendimiento del atleta.
- Ayudar a mantener la salud y seguridad del deportista.
- Evaluar el nivel de condición física para el deporte y la maduración del atleta.
- Educar a los deportistas y padres acerca del deporte, el ejercicio, las lesiones y otros asuntos relacionados con la salud.
- Cumplir con los requerimientos legales.

ASPECTOS KINÉSICOS

El aporte Interdisciplinario de la Kinesiología para la evaluación pre-deportiva de niños asmáticos, aborda dos aspectos importantes:

1. **La Kinefilaxia** en la que se agrupan todas las prácticas kinésicas dirigidas a la prevención y evaluación osteo-mio-articular, toraco-pulmonar y postural del niño (ver tablas a continuación), lo que servirá como punto de partida para una iniciación deportiva segura, pudiendo según la capacidad funcional y en concordancia con las inclinaciones deportivas del niño, aconsejar diferentes deportes o actividades deportivas en las que se podrá desempeñar sin mayores dificultades, dándole un panorama global de las prevenciones a tener en cuenta para desarrollarlos (vendajes funcionales, calzado, plantares de marcha correctivos, elementos de contención, etc.) minimizando la posibilidad de lesiones.
2. **La Kinesiterapia**, la cual una vez evaluado el niño, a través de técnicas manuales y ejercicios terapéuticos, si fuese necesario, buscará mejorar los “puntos críticos” (posturales, musculares, y reeducación de patrones respiratorios, etc.) aportando un mejor desempeño y rendimiento funcional con el consecuente impacto



psíquico positivo, a partir de una inserción saludable, segura y adecuadamente competitiva, aconsejando niveles de entrenamiento a los Preparadores Físicos y Técnicos.

FICHA DE EVALUACIÓN OSTEO-MIO-ARTICULAR

Se examina	Se observa
1) De pie frente al examinador: mirar al techo, piso y sobre hombros	Postura general, articulación clavicular Movilidad de la columna cervical
2) Encogerse de hombros	Condición del deltoides
3) Rotación externa completa de brazos	Movilidad del hombro
4) Flexión y extensión de codo	Movilidad del codo
5) Brazos a los costados y codo en flexión	Movilidad del codo y muñecas
6) Extender y flexionar los dedos	Deformidades, asimetrías de manos
7) Contraer y relajar cuádriceps repetidamente	Simetría y efusión de rodillas
8) Caminar en cuclillas (sentado sobre talones) 4 pasos	Movilidad de caderas, rodillas y tobillos
9) De espaldas al examinador	Simetría de hombros, escapulas, escoliosis, simetría pelviana
10) Maniobra de Adams	Escoliosis (examen funcional), movilidad de cadera, flexibilidad de la columna
11) Sentado con piernas extendidas, tocar los dedos de los pies	Acortamiento de isquiotibiales: grado 1 (no toca dedos), grado 2 (llega a la mitad de la pierna), grado 3 (llega a rodilla)
12) Ponerse en puntas de pies	Condiciones de los gemelos
13) Apoyarse sobre talones	Simetría de la pantorrilla

EVALUACION POSTURAL

- | | |
|---------|---|
| Cabeza | <ul style="list-style-type: none"> • Vista anterior (Inclinada, rotada) • Vista lateral (Normal, antepulsada, retropulsada) |
| Hombros | <ul style="list-style-type: none"> • Vista anterior (simétricos, asimétricos, elevados, caídos) • Vista lateral (antepulsados, retropulsados) |



Torax	<ul style="list-style-type: none"> • Normal, enfisematoso, hiperinflado • Vista anterior (en quilla, excavado)
Columna	<ul style="list-style-type: none"> • Vista posterior (tipo y posición de escapulas) • Vista lateral (cifosis, hiperlordosis) • Vista posterior (escoliosis)
Pelvis	<ul style="list-style-type: none"> • Vista anterior (simétrica, asimétrica) • Vista lateral (anteversión, retroversión)
Rodillas	<ul style="list-style-type: none"> • Vista anterior (Genu valgo, genu varo) • Vista lateral (genu flexo, genu recurvatum)
Pie	<ul style="list-style-type: none"> • Plano, cavo • Calcaneos valgus, calcáneos varus

Estos aspectos kinésicos forman parte de una evaluación médico-funcional interdisciplinaria integral y tienen como objetivo aportar datos objetivos tendientes a que el médico actuante, confeccione el apto físico deportivo de forma completa y segura, contribuyendo la promoción del deporte en niños asmáticos ofreciendo un camino de integración y superación personal y social.

EXÁMEN FÍSICO PRECOMPETITIVO.

El interrogatorio es una herramienta muy importante para identificar problemas que puedan afectar al deportista. *Muchas veces este examen se logra en la población con necesidades básicas insatisfechas como única vez, por lo tanto es un momento vital para la evaluación* de las INMUNIZACIONES (controlando que posea el calendario nacional de vacunación, completo para la edad).

Debemos incluir una historia clínica familiar y personal, que pueda ser respondido en forma previa mediante un cuestionario escrito, respondido y firmado con el deportista o por un mayor a cargo si correspondiera. Mediante estos ANTECEDENTES ESCRITOS PREVIOS A LA CONSULTA por lo tanto, AUTOADMINISTRADA logramos optimizar el tiempo para el apto en sí. Evaluamos a nivel general es esta instancia, los antecedentes de pérdida o ganancia excesiva de peso corporal; presencia de órgano único, asma; historia familiar de muertes súbita antes de los 50 años o de enfermedades crónicas (diabetes, hipertensión arterial); episodios de convulsiones, desmayos o dolor en el pecho durante la actividad; uso de lentes de contacto o prótesis dentales; fracturas; alergias; uso de alcohol, suplementos vitamínicos y otras drogas, entre otros aspectos.

El foco del examen físico lo basamos en un examen médico general completo (según el consenso de aptitud física de la SAP del 2000, la Certificación para la actividad física escolar y preparticipativa deportiva del 2001, y la Actualización del consenso sobre la



constancia de salud del niño y del adolescente para la realización de actividades físicas y/o deportivas del año 2014), pero poniendo mayor énfasis en los “ejes”: ANTROPOMÉTRICOS (peso, talla, frecuencia cardíaca, respiratoria, tensión arterial, y el índice de masa corporal – IMC-), VALORACIÓN DEL CRECIMIENTO, DESARROLLO Y MADURACIÓN, EJE CARDIORRESPIRATORIO y EJE MUSCULOESQUELETICO, principalmente.

VALORACIÓN DE LA POSTURA

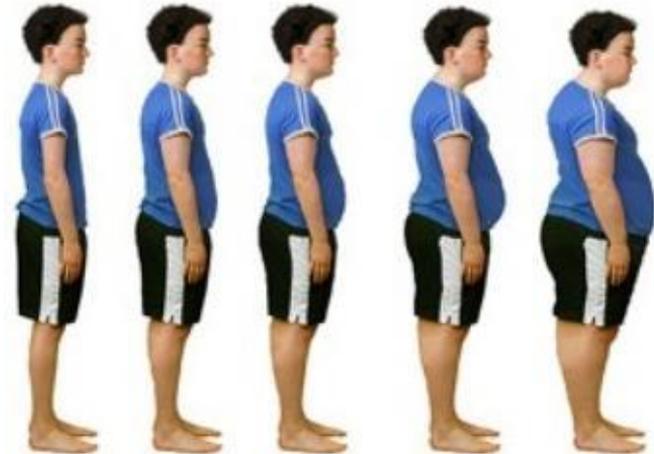
Estudiamos la distribución de la masa corporal en relación con la gravedad sobre una base de sostén. Incluye a todas las estructuras desde los pies hasta la base del cráneo (Kuchera 1997). La postura a menudo describe un estado estático y su análisis se efectúa en reposo, sin embargo existen rasgos posturales dinámicos, activos y funcionales que no pueden ser analizados desde una evaluación estática.

Una postura ideal hablaría de una óptima distribución de la masa corporal alrededor del centro de gravedad con un gasto mínimo de energía para los músculos posturales.

Por lo tanto hablamos de un acto motor, armónico, eficiente y económico.

Los sistemas responsables de mantener la postura son el óseo, muscular y nervioso, sin embargo influyen sobre la postura anomalías estructurales, el entrenamiento, los vicios posturales por ámbitos de estudio y laborales con malas condiciones ergonómicas de mobiliario, materiales y equipos y hasta las emociones

También influyen la postura los malos hábitos nutricionales que conduzcan a la obesidad.



Por ello consideramos que es necesario detectar desde edades tempranas alteraciones posturales que pueden alterar el buen funcionamiento del cuerpo en movimiento

Por la simple observación que incluya una visión desde los planos anterior, posterior y lateral, derecho e izquierdo, evaluación de postura estática, se pueden detectar alteraciones a nivel de columna, cifosis , lordosis y patrones escolióticos, que provocarían asimetrías en hombros, distorsiones de la pelvis y asimetrías en las caderas que podrían redundar en diferencias de altitud de las crestas ilíacas y de longitud de ambas piernas ,tomando como referencias las rótulas y los maléolos ,la observación de las rodillas, genu varo, valgo, recurvatum, y de los pies, plano, cavo, prono, supino que sugerirían la realización de exámenes más específicos y derivación a especialista en Ortopedia y Traumatología..

No debe omitirse la palpación de tono muscular comparativo, medir longitudes y perímetros así como enfatizar en la anamnesis, antecedentes de práctica deportiva, luxaciones, fracturas o cirugías para que la evaluación sea integral

Signos de la escoliosis



Los rasgos posturales dinámicos pueden evaluarse observando la marcha desde frente cuando se acerca o aleja del observador, mensurando la longitud del paso, el balanceo de los brazos, golpe del talón, despegue, inclinación de la pelvis, movimiento de los hombros, Luego de haber realizado los puntos antes expuestos, con un completo interrogatorio y examen físico, el médico determinará si el atleta puede realizar deportes en base a las siguientes preguntas:

- Existe un problema que expone al deportista a un riesgo aumentado de lesión?

- Puede participar de manera segura con un tratamiento apropiado?
- Puede iniciar una participación limitada mientras realiza el tratamiento?
- Si se niega la autorización para ciertas actividades, en qué otra actividad puede participar?
- Se necesita la consulta con otro especialista para responder las preguntas anteriores?

La solicitud de exámenes complementarios, como el electrocardiograma, la ergometría, el eco-cardiograma, las pruebas de laboratorio (sangre y orina) variará de acuerdo a la edad del deportista y quedan a CRITERIO DEL MÉDICO, por lo tanto ninguna institución lo puede solicitar de base como un requisito.

- 1) ECG: no hay consenso sobre cuando realizar un ECG. La Escuela Americana de Pediatría, recomienda que en todo niño sin antecedentes clínicos y examen físico normal no requiere un ECG hasta los 12 años. Nuestra postura es recomendar que en un nivel basal a todo niño según el tipo de actividad física se le realice un ECG (criterio de Lausanne que es el olímpico). Lo que se debe tener en cuenta es que NO es necesario repetirlo todos los años si fue normal, como también si fuera patológico se deriva a un Cardiólogo para los estudios de mayor complejidad y seguimiento (ej. Ergometría, ecocardiograma, holter 24hs, etc).
- 2) ESPIROMETRÍA: la realización del pico flujo la realiza el neumonólogo para el seguimiento o estratificación de la patología, siendo del ámbito del especialista o de la evaluación en el campo de deportes, y no de acción en el consultorio para la aptitud.
- 3) ESTUDIOS FUNCIONALES: pruebas físicas que se realizan para evaluar las capacidades físicas de un organismo humano, y comprende 8 componentes principales: fuerza máxima, potencia, velocidad, resistencia muscular, resistencia cardiorrespiratoria, agilidad, flexibilidad y composición corporal. Los 4 primeros manejan el sistema anaeróbico aláctico y láctico. Se dividen en directos (de laboratorio o de consultorio: Test de resistencia cardiovascular /test de escalon Tecumseh/, Test de resistencia aeróbica /test de Ruffier Dickson/, test de agilidad /test hexagonal de obstáculos/, test de la resistencia a la fuerza /test de flexoextensiones de brazos/) o indirectos (test de campo o terreno: test de máximo consumo de oxígeno /CAT-TEST/, Test de resistencia cardiovascular /Test de la



- curva de fatiga de Carlson/). Son para evaluación en el campo principalmente. (de uso para el Deportólogo)
- 4) LABORATORIO GENERAL Y/O ESPECÍFICO PARA ATOPIA O EJES METABÓLICOS: dependiendo del examen físico, no siendo rutinario a nivel pediátrico su realización en condiciones normales.

CONSIDERACIONES EN LA REDACCIÓN PARA LA APTITUD FÍSICA

Es parte de una Historia Clínica (ya que queda asentado los datos realizados) y un documento único e irrepetible, por ser un ACTO MEDICO con RESPONSABILIDAD LEGAL.

El certificado de favor es una transgresión ética. El error en su realización puede configurar un delito doloso, culposo o de falso testimonio. SIEMPRE REALIZARLO CON LETRA CLARA.

EVALUA EL PRESENTE Y NO UN PRONOSTICO FUTURO

La DURACIÓN del mismo se plantea por AÑO CALENDARIO de emitido el mismo, aunque en algunas Instituciones se pidan para al año vigente.(es conveniente adicional hasta cuando tiene validez?!)

Se debe ACLARAR EL TIPO DE ACTIVIDAD DEPORTIVA QUE SE REALIZA y en la misma si se encuentra APTO/NO APTO/APTO TRANSITORIO/NO APTO TRANSITORIO.

Y se cierra en el último nivel de la redacción con la FECHA Y HORA y la FIRMA DE LOS PADRES A LA ALTURA DE LA FIRMA DEL MÉDICO.

CONCLUSIONES.

Si bien a nivel internacional existe controversia sobre la implementación de un protocolo único para el examen físico de pre participación deportiva, es importante notar que las realidades de los sistemas de salud y sus problemáticas son diferentes en cada país (cantidad de deportistas a evaluar, costos de los estudios, formación del profesional actuante, y sobre todo la importancia en las políticas de salud).

El estudio realizado por McKeag sobre 2700 varones examinados, el 12% requirió una evaluación más exhaustiva y solo el 2 % fueron No aptos, sobre una población general. A nivel del Asma preferimos hablar de ASMA NO CONTROLADA Y CONTROLADO. De esta forma todo niño bien controlado debe realizar la actividad a su elección y el No controlado requerirá de estudios y seguimiento por el especialista personalizado y de manera interdisciplinaria para lograr su mejor adherencia.

Trabajar de forma interdisciplinaria de forma conjunta para la capacitación continua y fomentar pautas para los profesores de educación física, con los tipos de ejercicios o actividad más conveniente para cada grupo etario, según su estadio madurativo o

patología subyacente. Y a nivel preventivo, como detectar problemas en los niños a su cargo y su derivación pertinente. Cada niño debería contar con el equipamiento necesario que lo brinde seguridad y protección específica.

Los ámbitos para realizar la actividad escolar o deportiva deben ser adecuados y seguros para los niños. Considerar en este ítem los horarios y el clima adecuado.

“El deporte le permite al asmático movilizar sus recursos físicos, desarrollar sus capacidades morales y mejorar la imagen que él tiene de sí mismo” Prof.Francois Bernard Michel

MODELO DE APTITUD FÍSICA DE LA SAP.

Dejo constancia que, DNI:
....., de..... años de edad ha sido evaluado
clínicamente y se encuentraen condiciones de salud para
realizar actividades físicas y deportivasacordes a su
edad, sexo, estadio madurativo y bajo supervisión de personal
idóneo.Observaciones:

.....
.....
.....

Fecha:/...../.....

Firma y sello del médico

Firma de padre, madre o tutor

BIBLIOGRAFÍA

Certificado de Aptitud Física, aspectos cardiológicos que limitan o impiden la actividad física escolar: Abella, I., I. Torres y col. «Certificado de Aptitud Física. Aspectos Cardiológicos que limitan o impiden la actividad escolar». Rev. Hosp. Niños R. Gutiérrez. Buenos Aires. 1998, 40 (1): 33-36. Primeras Jornadas Argentinas de certificación de la aptitud física. SAC, SAP y Asociación Metropolitana de Medicina del Deporte, 1999.

Normativas para la evaluación de aptitud cardiovascular para la práctica de deportes: Peidro, R. M., A. Angelino, I. Torres y col. Consejo de Ergometría y Rehabilitación Cardiovascular Dr. José Mena. «Normativas para la evaluación de aptitud cardiovascular para la práctica de deportes». Revista Argentina de Cardiología, 1999, 67 (6): 793-797.



Consenso sobre examen Físico del Niño y del Adolescente que practica actividades físicas: Sociedad Argentina de Pediatría, Comité Nacional de Medicina del deporte Infanto juvenil. «Consenso sobre examen físico del niño y del adolescente que practica actividades físicas». Archivos Arg. Ped. 2000, 98 (1): 60-79.

Certificación para la actividad física escolar y preparticipativa deportiva. Sociedad Argentina de Pediatría. Comité de Medicina del Deporte Infanto Juvenil. Grupo de trabajo de Salud Escolar. Comité de cardiología. Comité de adolescencia. Archivos Argentinos de Pediatría 2001; 99 (6)

Actualización del consenso sobre constancia de salud del niño y del adolescente para la realización de actividades física y/o deportivas. Comité Nacional de Medicina del Deporte Infantojuvenil. Grupo de trabajo de Salud Escolar. Comité nacional de adolescencia. Comité nacional de cardiología. Comité nacional de pediatría ambulatoria. Servicio de Traumatología del Hospital Gutierrez. Sociedad Argentina de Pediatría. Archivos Argentinos de Pediatría 2014; 112 (4): 375-390.

“Seguimiento de Actividad física en el asmático” Fundaler, nota del Diario Clarín 2014.

Guías para el diagnóstico y el manejo del asma, (cap3) prevención del asma bronquial alérgico. Rev Chilena Enfermedades Respiratorias 2004; 20: 164-167.

ISDe Sports Magazine, Revista electrónica para entrenadores y preparadores físicos. Junio 2014, 6(21). “Propuesta sobre certificación de apto físico para la actividad física y el deporte”, Nelio Bazán, Instituto Superior de Deportes.

SALUD Y BIENESTAR DE ADOLESCENTES Y JOVENES. UNA MIRADA INTEGRAL. MOTIVOS DE CONSULTAS FRECUENTES EN VARONES Y MUJERES. CERTIFICADO DE APTITUD FÍSICA. Dra. Isabel Torres. OPS (Organización Panamericana de Salud) y la Universidad de Buenos Aires (UBA). Capítulo 22. 2010.

GONZÁLEZ Llorente, EH et al. «El Reconocimiento médico-deportivo en el niño». Pediatría , 1994, pp. 106-123.

PEIDRO RM, A. ANGELINO, I. TORRES et al . Consejo de Ergometría y Rehabilitación Cardiovascular Dr. José Mena. «Normativas Para La evaluación de aptitud cardiovascular para la



práctica de Deportes». Revista Argentina de Cardiología, 1999, 67 (6):. 793-797

ABELLA, I., I. Torres et al. «Certificado de Aptitud Física. Aspectos Cardiológicos Que limitan o impiden la Actividad escolar ». Revista del Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez . Buenos Aires, 1998, 40 (1):. 33-36

Kunik, H., G. DÍAZ Colodrero, A. ACHAVAL et al. «Certificado médico preparticipativo». Rev. Argentina Med. Dep , 1999, 21 (65):.. 4-23

FULLER, CM «Análisis coste-efectividad del cribado de los atletas de la escuela secundaria para el riesgo de muerte súbita cardíaca» Med Sci Sports Ejercicio, 2000 de mayo, 32 (5): 887- 890.

BRATTON, AGERTER R. L y DC. «Exámenes. Deporte exámenes preparticipación. Evaluación de riesgos eficaz en niños y adolescentes ». Postgraduate Medicine. Spots, 1995 agosto, vol. 98, N. ° 2, pp 123-132..

Metzl, JD «Examen de aptitud Física de adolescentes Para La Actividad deportiva: Parte 1». Pediatrics in Review, 2001, 22 (6):. 199-204

« Examen de aptitud Física de adolescentes Para La Actividad deportiva:. Parte II » Pediatrics in Review , 2001, 22 (7):. 227-239

LOEB, Secretario JM de la Asociación Médica Americana. «Examen previo a la participación atlética para Adolescentes. Informe de la Junta de Síndicos. (Medicina del Deporte) ». Archivos de Pediatría y Medicina Adolescente , 1994 enero, N. ° 148, pp. 93- 98.

SOFI, F., A. CAPALBO et al. «La evaluación cardiovascular, incluyendo Descansar y ejercer electrocardiografía, antes de la participación en deportes competitivos: estudio transversal». BMJ , 2008, pp 337-346..

VITIELLO, R. «Comentario: El valor del ECG en el examen previo a la participación Deportes físico: La experiencia italiana ». Pediatrics in Review , 2006, 27:. 75-76

SINGH, A. y M. Silberbach. «Consulta con el especialista: Proyección Cardiovascular Preparticipation Deportes». Pediatrics in Review , 2006, 27: 418-424.

Kapandji I.A. Fisiología Articular. Tomo 1-3. Madrid: Panamericana. 6ª Edición. 2006.

Peterson Kendall, F.; Kendall E.; Geise P.; McIntyre, M.; Anthony W.R. (2007): Kendall's. Músculos. Pruebas funcionales, postura y dolor. 5ª edición. Edit. Marbán. Madrid



Asma y calentamiento global

Coordinadora: *Dra. Loor Bravo, Rocío*

Secretario: *Dr. De Lillo, Leonardo*

Asesor: *Dr. Nobua, Oscar*

Colaboran: *Dras: Maone, Alicia; Sanchez, Graciela; Infante, Amira; Heinze, Melina; Preli, Ivana; Giannotti, Lilian; GIL, Nélide Susana; Mayol Soledad.*

Abreviaturas: CGL calentamiento global; CFU calentamiento focal urbano; IRRB hiperirritabilidad bronquial; AG antígenos.

Antes de abordar los efectos del CGL es imprescindible entender al asma como enfermedad crónica alérgica tipo I de las vías aéreas, dando por sobreentendido la remodelación e IRRB y variables como el metabolismo del COX1 y clearance de azufre, psicológicas y otras propias de las enfermedades crónicas tipo I que no se deben confundir con pretendida multicausalidad, ni tampoco como variables a las asociaciones con otras enfermedades bronquiales (EPOC, IRRB fisiológica de primera infancia, IRRB postviral, neumonitis química, síndrome sinusobronquial, etc). Aunque algunas asociaciones están en el límite de este concepto, como la particular remodelación bronquial químico-asmática que se observa en ciudad de México.

En relación al CGL la bibliografía marca especialmente la alteración del mapa polínico y las múltiples floraciones con el consiguiente solapamiento antigénico, así mismo refiere a las esporulaciones de hongos anemófilos extradomiciliarios. Sería de observar entonces si esas alergias se presentarán antes de los 4 años lo que referiría más a 4 estaciones polínicas y esporulares, que a la tolerancia por inmadurez efectora inmunoalérgica propuesta en la actualidad.

Pero estos trabajos tienen varios sesgos:

- 1.- Aplicarían solo donde la humedad acompañe al calentamiento.
- 2.-No tiene en cuenta que donde más comienza el CGL es en las ciudades, donde vive la mayor parte de la población mundial y donde



se da el fenómeno de CFU siempre acompañado de humedad y químicos como productos de la combustión.

Mientras en un siglo el CGL fue de 0.8°C, en las urbes el CFU trepa a 4°C y hasta 7°C. El principal efecto no es el cambio antigénico sino los polutantes químicos del aire en concentraciones eficientes para generar el órgano de choque respiratorio de la alergia tipo I (y algunos ayudar a sensibilización en sí) aunque no aumente la concentración de Ag. Así en las ciudades baja dramáticamente el número de plantas a la par que aumentan la polinosis.

Este calentamiento focal tiene como importante contribuyente la combustión en el interior de los hogares que siempre produce vapor de agua promoviendo el cambio y aumento antigénico intradomiciliario que es lo que más se observa clínicamente, por lejos, mientras el mayor contribuyente químico proviene del exterior, y no viceversa como esta publicado.

Si atendemos a que este CGL es provocado por combustión y no por otra causa (solar, etc) se deduce que el análisis de la polución química es lo principal, y el cambio antigénico lo accesorio siendo el calor en sí casi irrelevante.

Así podemos discernir los polutantes aéreos (no AG) resultantes de la combustión:

1) Agentes químicos: son los más relevantes

A.-Hidrocarburos aromáticos policíclicos del quemado diesel

Son hidrofóbicos, penetran en las células induciendo cambios como adyuvantes en la producción de IgE en los atópicos. Se postula por interacción directa con genoma lo cual es poco probable, ante otros mecanismos como efecto ionoforo (de calcio) en membrana al momento de la presentación de AG, o interacción con la red proteica citoplasmática reguladora de la intralocación nuclear.

B.-Químicos relacionados por mecanismo de acción en la remodelación



.SO2 también en quemado diesel y carbón.

.NO2 de la combustión de Nafta.

.Ozono, como resultado de reacción fotoquímica de las anteriores.

El más potente es el Ozono y el más abundante el NO2. Por irritar crónicamente al epitelio, produce, en el atópico, liberación de las ya consabidas IL8 + CCX, etc. (atractantes de PMN) y ERF4 relacionado directamente con aumento de TGFB2 del fibroblasto y por tanto de la remodelación específica del asma.

Además tienen efecto irritante agudo con marcada peoría en todas las patologías con IRRB, crónicas o agudas (BQL y neumonitis por ej). Y esto es lo más fácil de observar y cuantificar, lo que obstaculiza al lego la conceptualización del asma como enfermedad.

2) Físicos: Obrando como partículas casi no tienen papel en el asma excepto como irritógenos de vías aéreas superiores y ojos, que a lo sumo pueden ser desencadenantes de crisis y empeorar a toda otra IRRB por el mecanismo de la tos que incluye estímulo broncoconstrictor para optimizar la velocidad de salida del flujo aéreo. Incluye humo de quema de hojas y quema de basurales donde importan mucho más los agentes químicos (aromáticos, azufrados etc).

Las partículas carbonadas e hidrocarburos más o menos inertes sí producen efecto patogénico en el enfisema al saturar a los macrófagos alveolares, haciéndolos estallar y liberar enzimas proteolíticas que si se liberan cuando migraron al bronquiolo respiratorio destruyen células de clara y epitelio dando enfisema centrolobulillar con reemplazo epitelial y mesodérmico, cuando estallan en bronquios y bronquiolos dan bronquitis y cuando lo hacen en alveolos dan enfisema panlobulillar (las tres patogenias del fumador que inhala humo y alquitrán).

3) Vapor de agua: No debiera ser un poluyente pero lo es. En el calentamiento de urbes influye no poco la quema de gas hogareño

para calefacción y cocción. El resultado es $\text{CO} + \text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O}$. La cocción incrementa el vapor exponencialmente.

Con más de 50 % de humedad relativa proliferan ácaros y hongos domiciliarios (además de sumar peso a los agentes químicos con los que combina otorgándoles permanencia en el ambiente). Ejemplo Ciudad de Córdoba, antes sin estos alérgenos predominantes y hoy segunda ciudad de prevalencia de asma en Argentina.

4) Otros: CO_2 y CO . No influyen en asma sino como los marcadores de combustión más difundidos, pero no dicen que combustión (SO_2 , quemado diesel, fabril, NO_2 etc).

5) Fabriles: Como anilinas, hidrocarburos cíclicos, SO_2 , etc. y quemas de basurales cuyo papel en asma no está dilucidado como el del quemado diesel (excepto los disocianatos de quema de polietileno, adyuvante mayor en alergización) y sí efectos más graves sobre la salud.

Cabe aclarar que para el entendimiento separemos a los irritógenos agudos de los aumentadores de remodelación asmática y de adyuvantes alérgicos, pero para tomar medidas sanitarias ayuda sumarlos luego del desglose. Así, en EEUU, ante la identificación de los compuestos azufrados del quemado de carbón en usinas eléctricas (80 % del total de energía eléctrica) como el principal factor de empeoramiento de enfermedades respiratorias, llevaron a subvencionar filtros específicos en cuatro estados. El resultado fue tan satisfactorio que hoy es ley federal en todos los estados, a conciencia de que las enfermedades se tratan por la etiología. Lo que hace a la definición de asma (y otras enfermedades respiratorias) como enfermedad social y endémica de centros urbanos (semejante a la TBC). No se entregó gratuitamente Budesonida, Salbutamol, corticoides, etc, una clara señal de identificación y tratamiento etiológicos en el gasto público, versus la primitiva noción de “tratamiento” medicamentoso, hoy puesto en su justo lugar como “control” del asma e IRRB.

MISCELANEAS

- En áreas rurales, si el CGI no se acompaña de humidificación sino de desertización, no incidirá en asma.
- Si el efecto social del desplazamiento por subida de los mares por CGL lleva a áreas de vivienda hacinada y precaria, como sucede en el Golfo de Bengala, por supuesto habrá aumento a antígenos de cucarachas, etc.
- Los ácaros y hongos de temperaturas más cálidas ya están emergiendo en ciudades septentrionales donde eran casi desconocidos.

BIBLIOGRAFÍA:

- 1- "El impacto de los desastres naturales en el desarrollo". Documento metodológico básico para estudios nacionales de caso. Naciones Unidas-Comisión Económica para América Latina y el Caribe. CEPAL. 2005. 54 pp. Yearbook For Latin America And The Caribbean. CEPAL.org.es
- 2- OPS/OMS: "Programa marco de atención al medio para los sistemas locales de salud en Las Américas". Washington, junio 2010.
33. OPS/OMS: Riesgos del ambiente humano para la salud.
- 3- "Gases de Efecto Invernadero. Emisiones y Remociones". López C, Fernández PL, Manso R, Valdés A, León AV. Cuba 1990-2002. ETGEI. Instituto de Meteorología, La Habana, junio de 2007, 29 pp.
- 4- "Projections of the effects of climate change on allergic asthma: the contribution of aerobiology". L Cecchi, G D'Amato, JG Ayres, C Galan, F Forastiere, B Forsberg, J Gerritsen, C Nunes, H Behrendt, C Akdis, R Dahl, Annesi-Maesano. Allergy 2010 Sept.65 9 1073. 81
- 5- "Urban Air Pollution and Climate Change as Allergy: An Update". G D'Amato, L Cecchi, M D'Amato, G Liccardi
J investig allergol clin inmunol 2010: 20 2 95.102
- 6- "Modeling of Regional Climate Change Effects on Ground-Level Ozone and Childhood Asthma".
P E Sheffield, K Knowlton, JL Carr, PL Kinney. American Journal of Preventive Medicine Vol 41, issue 3, September 2011, Pges 251 257



Neumonía necrotizante en pediatría

Dres. Norberto De Carli; M. Estela De Carli; Andrea Salerno; Marina Firpo; Constanza Lovrics; Gabriela Cedrón; Facundo Fernández y Agustina Xalambri.

Generalidades

- ✓ Complicaciones de Neumonías Agudas:
 - Supuraciones Pleuropulmonares
 - **Neumonías Necrotizantes**
 - Abscesos de Pulmón

Neumonía necrotizante

Es la necrosis del tejido pulmonar, secundaria a una infección pulmonar complicada, donde uno o más segmentos necróticos de tejido pulmonar evolucionan a la licuefacción, formando múltiples cavidades abscedadas.

Raramente descriptas en niños hasta el año 1990.

Aumento de frecuencia en los últimos 20 años.

Etiología

El *Streptococcus pneumoniae*: es responsable del 70%, especialmente Serotipos 19 A y 3 (no incluidos en vacuna heptavalente, pero sí en trecevalente).

El *Staphylococcus aureus* (SAMRCo o SAMS): en segundo lugar. Hay un aumento importante del SAMR Co (productor de Toxina de Pantón Valentine :PVL) Es frecuente la coinfección con Virus Influenza.

Raramente: *Haemophilus influenzae* B, *Streptococcus* A y G, *Pseudomona aeruginosa* y *Klebsiella pneumoniae*.

Se debe sospechar etiología por *Staphylococcus aureus* en caso de:

- Rápida evolución
- Mal estado general



- Presencia de complicación pleural precoz
- Bilateralidad
- Foco Óseo o de Piel y Partes Blandas

Fisiopatología

Necrosis Pulmonar: causada por oclusión trombótica de capilares alveolares, asociada a inflamación adyacente, lo que genera isquemia y necrosis del parénquima pulmonar.

Infección Viral: favorece adherencia de Staphylococcus aureus y otros gérmenes al epitelio de vías aéreas.

Aspectos Clínicos

Las neumonías necrotizantes se presentan con las siguientes características:

- Neumonía Aguda de Comunidad:
- Fiebre persistente
- Consolidaciones Multifocales
- Leucocitosis importante o Leucopenia
- PCR muy elevada (>120 mg/dl)
- LDH elevada en suero y líquido pleural (>2500 U/l)
- Imágenes Hiperclaras en Rx o TAC
- Frecuente asociación con Empiema, Fístula Broncopleural o Neumotórax
- Suele evolucionar con Neumatoceles (Bullas) residuales
- Buen pronóstico a largo plazo (curación sin secuelas)

Diagnóstico por Imágenes

RADIOGRAFIA

- ✓ Presencia de áreas radiotransparentes en la zona de condensación o en el parénquima pulmonar. La imagen persiste en varias Rx y puede presentar nivel hidroaéreo

TAC:

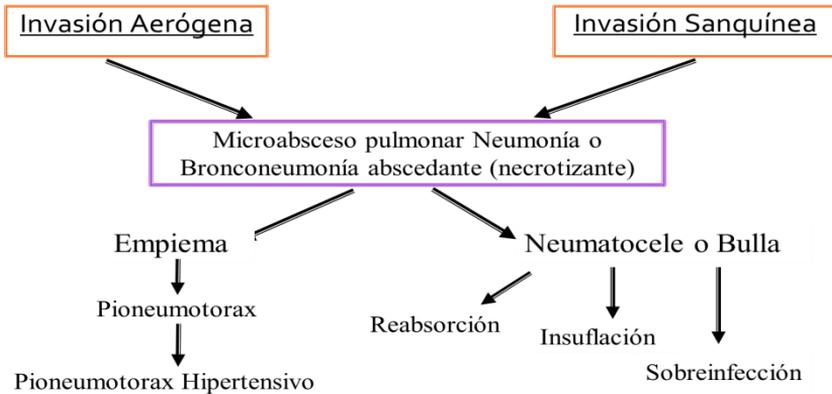


- ✓ Zonas del parénquima pulmonar que no captan contraste. Cavidades irregulares en el parénquima pulmonar ocupadas por aire, con o sin contenido líquido.

Ecografía:

- ✓ Áreas de diferente ecogenicidad dentro de una condensación pulmonar, que no presentan flujo sanguíneo con el Doppler.

Evolución



Tratamiento

Antes de medicar con antibióticos siempre se debe realizar toma de Hemocultivos (2) y si es posible Cultivo de Líquido Pleural.

Cobertura antibiótica para Neumococo.

Agregar cobertura para Estafilococo (ante eventual sospecha).

Ante sospecha de Sepsis utilizar antibióticos que actúen en Bacteriemias

Readaptar el tratamiento de acuerdo a Cultivos

Siempre drenar Empiemas Pleurales

Tratamiento Médico

Tratamiento Empírico Inicial:

Ampicilina ev: 300–400 mg/Kg/d c/ 6 hs

Si sospecha de *S. aureus*, agregar: Clindamicina ev: 30-40 mg/Kg/d c/ 6-8 h o TMS ev: 10 mg/Kg/d c/ 12 hs

Paciente con Sepsis + N. Necrotizante:

Ceftriaxona ev: 80 mg/Kg/d c/12 hs

+

Vancomicina ev: 40-60 mg/Kg/d c/6 hs (Cuando la evolución lo permita volver a Clindamicina o TMS)

Evolución Tórpida:

Agregar Rifampicina ev: 20 mg/Kg/d c/ 12 hs (Mayor penetración y actividad en Material Purulento con pH ácido)

Tiempo de Tratamiento: (Parenteral + Oral) 21 Días o mas dependiendo de la evolución

Sensibilidad del *S. neumoniae* a Penicilina

-100% de sensibilidad a Penicilina en sitios no meníngeos en pacientes menores de 5 años en Argentina (SIREVA 2012)

253

-*S. neumoniae* actualmente presenta un perfil de sensibilidad excelente frente a Penicilina, Amoxicilina y Ampicilina. En niños mayores de 3 meses con NAC que precisen hospitalización, con sospecha o confirmación de etiología neumocócica, el antibiótico de elección es Ampicilina o Penicilina G a dosis altas. Existe un empleo elevado e injustificado de Cefalosporinas de Tercera generación en NAC (Asociación Española de Pediatría 2014)

Tratamiento Quirúrgico

- ✓ Empiema Pleural: Drenaje
- ✓ Pionemotórax (Fístula B.P.): Doble Drenaje
- ✓ Neumatocele: Observación
- ✓ Neumatocele Hipertensivo: Drenaje
- ✓ Neumatocele Infectado: Tratamiento Médico y eventual Drenaje



DEBE TRATAR DE EVITARSE TODO TRATAMIENTO QUIRÚRGICO SOBRE PARÉNQUIMA PULMONAR.

Conclusiones

- ✓ Aumento de frecuencia en los últimos años.
- ✓ Etiología más frecuente: *S. pneumoniae* y *S. aureus* (SAMRCo).
- ✓ Causa: trombosis de capilares alveolares.
- ✓ Fiebre persistente, leucopenia y PCR muy elevada.
- ✓ Imágenes hiperlúcidas en Rx, TAC o Eco.
- ✓ Frecuente asociación con empiema, fístula BP y pnoneumotórax.
- ✓ Evolución con neumatoceles.
- ✓ Tratamiento médico. Evitar cirugía.
- ✓ Buen pronóstico a largo plazo.

Bibliografía.

254

- ✓ Neumonía adquirida en la comunidad: tratamiento de los casos complicados y en situaciones especiales; Asociación española de pediatría 1695-4033/ 2014.
- ✓ Neumonía complicada; autor Aracil Santos; Bol. Pediatr. 2008,48:183-188.
- ✓ Páginas web:
 - www.analesdepediatría.org/es/neumonia-necrosante-complicada-con-empiema/articulo/13076774
 - www.sap.org.ar/docs/congresos/2012/neumo/ppt/maffey_complicaciones.pdf
- ✓ Neumonía necrotizante en niños hospitalizados en el Hospital Pediátrico- Centro Hospitalario Pereira Rossell en el año 2010.



Supuración pleuropulmonar: enfoque integral.

Coordinador: *Dr. Di Cicco Pablo*

Secretaria: *Dra. Lacher Alicia*

Asesor: *Prof. Dr. Saidman Gabriel*

Participantes: *Dra. Ferrera María Agustina, Dr. Quiroga Martín, Dra. Sánchez Gricelda, Dra. Tignanelli Mónica Cristina y Dr. García Cantillo Ángel.*

Las neumonías adquiridas en la comunidad (NAC) habitualmente presentan buena evolución clínica en pediatría; sin embargo algunos pacientes pueden presentar una evolución más prolongada, con persistencia de la clínica o de las imágenes radiológicas después del tiempo durante el que se esperaría que la infección se resuelva.

Factores como la elección inadecuada de antibióticos, dosis o duración insuficiente, mal cumplimiento del tratamiento, infecciones por microorganismos resistentes o condiciones particulares del paciente, pueden condicionar una evolución prolongada de las NAC y favorecen el desarrollo de complicaciones.

Entre las complicaciones agudas de una NAC se encuentran la supuración pleuropulmonar o empiema, la neumonía necrotizante y el absceso pulmonar.

255

La **supuración pleuropulmonar** es una colección purulenta ubicada en el espacio pleural, que reconoce como origen a una infección del parénquima (neumonía), que en su evolución compromete la pleura y el espacio pleural. Esta entidad se caracteriza por presentar dificultades en su diagnóstico y controversias en su tratamiento debido a la heterogeneidad de su expresión clínica. Abarca desde el niño que presenta un derrame pleural pequeño que acompaña a una neumonía, hasta aquel paciente con extenso compromiso del espacio pleural y pnoneumotórax tabicado.

Esta amplia variedad de presentación clínica requiere un **tratamiento individualizado** para cada paciente y explica las diferentes alternativas de tratamiento posibles, que abarcan desde la toracocentesis terapéutica hasta el tratamiento quirúrgico en los casos más severos.



Características epidemiológicas

El empiema puede ocurrir en 1 cada 150 niños hospitalizados por neumonía. Estudios retrospectivos demostraron que hasta el 78% de los niños con empiema eran previamente sanos y el 57% menor de 5 años, especialmente menores de 2 años.

El empiema es más frecuente en varones. Usualmente es unilateral. Se presenta durante todo el año aunque el 50% de los casos se desarrollan en invierno y a principios de la primavera, temporada de presentación de las neumonías.

TERMINOLOGIA

Es importante definir la terminología utilizada, ya que puede ocasionar confusiones tanto diagnósticas como terapéuticas.

Trasudado: la pleura participa en forma refleja de procesos que ocurren en otras regiones del organismo, facilitando la acumulación de líquido en forma pasiva en el espacio pleural. La pleura no presenta signos de inflamación ni de infección, por lo cual las características del líquido acumulado son similares a las del plasma. Ej. síndrome nefrótico, insuficiencia cardíaca y ciertas hepatopatías. Se corrige al solucionar la entidad que le da origen.

256

Exudado: la pleura participa de un proceso inflamatorio y/o infeccioso que la involucra en forma activa, por lo que las características del líquido reflejan la respuesta pleural. Por definición **todas las SPP presentan características bioquímicas de exudado**, pero no todos los exudados reconocen como origen una SPP.

Características bioquímicas de trasudados y exudados.

Parámetro	Trasudado	Exudado
Aspecto	Claro, fluido	Turbio, grumoso
pH	≥7.20	<7.20
Proteínas (g/l)	<3	≥3
Proteínas pleural/proteínas séricas	≤0.5	≥0.5
Lactato deshidrogenasa (LDH) (UI/L)	<200	≥200
Glucosa (mg/dl)	≥60	<60
Leucocitos (n/μl)	<1000	≥1000



Derrame paraneumónico es todo derrame que acompaña a una neumonía, que puede tener características de trasudado o de exudado, según el estadio evolutivo en que se encuentra la infección.

Derrame pleural no complicado: el espacio pleural aún no se encuentra colonizado por bacterias, por lo que el líquido pleural presenta características bioquímicas de trasudado. Se corresponde con la fase exudativa de la infección.

Derrame pleural complicado: el espacio pleural ha sido invadido por bacterias y ya puede detectarse su presencia en el líquido pleural, el cual presenta características bioquímicas de exudado. Se corresponde con la fase fibrino-purulenta.

Empiema pleural: se denomina así a la presencia de una colección purulenta en el espacio pleural.

Supuración pleuropulmonar: es una infección del parénquima pulmonar que en su evolución compromete la pleura y el espacio pleural; el origen de la infección siempre está dentro del parénquima pulmonar. Dado que en pediatría la mayoría de las infecciones del espacio pleural son el resultado de la complicación de una neumonía, el término utilizado con más frecuencia es el de SPP.

257

¿Por qué debe evacuarse el pus?

El pus ejerce un efecto deletéreo en el espacio pleural, inextensible por la jaula torácica, puede producir efecto de masa y comprimir diferentes estructuras, como vasos sanguíneos y bronquiolos. Esto dificulta la perfusión y nutrición del parénquima pulmonar, y compromete la llegada de los antibióticos al foco de la infección. Por otra parte, el pus presenta una abundante cantidad de enzimas líticas, lo cual favorece la degradación de los tejidos y la aparición de complicaciones como abscesos y necrosis pulmonar. Al ser un medio de pH ácido, inactiva también la acción de los antibióticos. Por los motivos enunciados la remoción del pus constituye un componente esencial del tratamiento de las SPP!!!

Fisiopatogenia

La invasión bacteriana de la cavidad pleural ocurre habitualmente por contigüidad desde un foco neumónico y generalmente se produce por la infección de un derrame paraneumónico. Ocasionalmente se produce por inoculación, por vía hematógica o por una embolización séptica.



La inflamación pleural evoluciona en tres etapas:

Etapa exudativa (derrame paraneumónico)	Etapa fibrinopurulenta (empiema)	Etapa organizativa (paquipleura)
Líquido claro o seroso	Líquido turbio o purulento: libre o tabicado	Depósito de fibrina y colágeno con formación de membrana gruesa. Cavidad pleural única o loculada
Estéril	Presencia de bacterias	
pH >7,20	pH <7,20	
Glucosa >60 mg/dl	Glucosa < 40 mg/dl	
LDH <1000 UI/L	LDH >1000 UI/L	

Etiología

El *Streptococcus pneumoniae* sigue siendo el germen más frecuentemente hallado en las complicaciones de las NAC, a pesar de las vacunas actualmente disponibles.

Estudios de incidencia de NAC en < de 5 años muestran que más de 70% de los aislamientos corresponden a neumococo, seguido por *Staphylococcus aureus*. Este germen, especialmente las cepas meticilino resistentes de la comunidad (SAMRCo), han incrementado su prevalencia como causa de empiema.

En los niños menores de 5 años se puede encontrar *Haemophilus influenzae* tipo b, aunque su incidencia ha disminuido debido a la vacuna. Con menos frecuencia se observan empiemas por *Streptococcus* grupo a y *Pseudomona aeruginosa*.

Aunque el *Mycoplasma* y la *Clamidia pneumoniae* pueden producir NAC, no son gérmenes que habitualmente produzcan empiema.

El empiema es infrecuente en las infecciones respiratorias virales, salvo en casos de infección por Influenza con co-infección bacteriana por *Staphylococcus aureus*.

El derrame por micobacterias se produce por progresión de la tuberculosis al espacio pleural, suele ser de gran volumen, presentar características fisicoquímicas particulares y evolución crónica. Se resuelve con drogas antituberculosas, sin requerimiento de procedimientos quirúrgicos.

En los empiemas asociados a neumonías aspirativas (en pacientes con enfermedad neurológica, alteración de la deglución, fístula traqueo-esofágica o aspiración de cuerpo extraño) se pueden observar gérmenes anaerobios como *Bacteroides* y especies de *Peptostreptococcus*.

Diagnostico

Para arribar a un diagnóstico certero se deben evaluar las **características clínicas** del paciente, el aporte de las distintas técnicas de **diagnóstico por imágenes** y las características específicas del **líquido de derrame pleural**.

Diagnostico clinico

Existen dos formas frecuentes de presentación clínica:

En el primer caso se presentan los signos y síntomas habituales de neumonía. El segundo escenario se presenta en aquellos pacientes que, luego de algunos días cumpliendo el tratamiento adecuado para neumonía, evidencian empeoramiento del estado general con persistencia o reaparición de la fiebre y mayor dificultad respiratoria.

Al examen físico se evidencia limitación de la expansión torácica, matidez pulmonar y de la columna vertebral, disminución o abolición del murmullo vesicular y soplo tubario en el límite superior de la matidez pulmonar. También se puede observar escoliosis hacia el lado afectado por la posición antálgica.

Imágenes radiológicas

La **radiografía de tórax** de frente es muy útil en pacientes con SPP; evidencia la presencia de líquido pleural, la magnitud y la evolución del derrame. Habitualmente no es necesaria una placa de perfil. Además se puede objetivar borramiento del seno costo-diafragmático, opacidad uniforme parcial o completa del hemitórax, línea de despegamiento pleural a lo largo de la pared del tórax y desplazamiento variable del mediastino hacia el lado opuesto.

Se recomienda:

- realizar el estudio de pie o con el paciente sentado,
- indicar RX al ingreso, post punción/drenaje, luego retirado drenaje, ante sospecha complicaciones,
- derrame poco evidente indicar ecografía,
- en caso de velamiento, indicar ecografía,
- sutil despegamiento, repetir Rx en 24hs, interrogar sobre Rx previas.

La **Ecografía pleural** es un excelente método de diagnóstico, no traumático, sin radiaciones, que se puede repetir fácilmente. Distingue componente sólido de líquido, evidencia la presencia y cantidad de líquido pleural, demuestra tabiques y es útil ante el velamiento completo. Además guía el sitio de la toracocentesis. Es un método operador dependiente.

La **tomografía de tórax (TAC) NO DEBE SOLICITARSE RUTINARIAMENTE** a menos que se sospechen otros diagnósticos



(tumores, abscesos), en casos de hemitórax opaco de etiología dudosa o para diferenciar compromiso pleural de parenquimatoso. También se solicita antes de efectuar un segundo procedimiento quirúrgico. Se recomienda usar contraste EV.

Diagnostico etiologico

El diagnostico etiológico es difícil, teniendo rédito bajo, a partir de hemocultivo 11% y de líquido pleural 17%. No obstante debe ser práctica rutinaria. La obtención de líquido pleural por toracocentesis es necesaria para:

Diagnostico Químico: diferenciar un derrame paraneumónico de un empiema o de un derrame no infeccioso,

Bacteriológico: obtener muestras representativas para realizar un examen directo y realizar cultivos para gérmenes aerobios, anaerobios y bacilo de Koch,

Terapéutico: para evacuar la mayor cantidad posible de líquido y aliviar la dificultad respiratoria del paciente.

Tratamiento

La planificación del tratamiento debe hacerse individualizada a cada paciente en particular.

Los objetivos del tratamiento son aliviar los síntomas, remover el pus, controlar la infección y lograr la reexpansión pulmonar. Esto se logra a través del tratamiento clínico, que consiste en estabilizar al paciente e indicar un esquema antibiótico apropiado, y quirúrgico, a través de la elección del método más conveniente para remover el pus del espacio pleural.

Tratamiento clinico.

Estabilización de los niños con fluidos endovenosos, oxígeno, antitérmicos y analgésicos.

Huésped	ATB	Dosis
< de 3 meses	ceftriaxone o	80-100 mg/kg/día c/12 h
	cefotaxima o	200 mg/kg/día c/6 h
	ampicilina + gentamicina	200 mg/kg/día c/6 h
		5 mg/kg/día cada 12 h
3 meses a 5 años Si se aisla <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b productor de β -lactamasa	ampicilina	300 mg/kg/día c/6 h
	ampicilina+inhibidor de β -Lactamasa	
> de 5 años Con factores de riesgo o signos de sepsis	ampicilina o penicilina	200.000-300.000 UI/kg/día c/ 6 h
	ceftriaxone	50-100 mg/kg/día cada 12 ó 24 h

El paso de la vía EV a VO se debe realizar a partir de lograr un control de la infección (paciente afebril >48 hs y mejoría de los reactantes de fase aguda), control de las complicaciones pulmonares presentadas (absceso, pnoneumotórax, necrosis), sin drenajes pleurales, radiografía de tórax en resolución y buena tolerancia por boca al antibiótico indicado. La mayoría de los pacientes evoluciona favorablemente con un tratamiento de 3 a 4 semanas.

Tratamiento quirúrgico.

Dentro de las **OPCIONES DE DRENAJE** pleural se encuentran:

- TORACOCENTESIS,
- TUBO DE DRENAJE pleural con o sin instilación de fibrinolíticos,
- la VIDEOTORACOSCOPIA (VT),
- la TORACOTOMÍA MÍNIMA.

La mejor alternativa quirúrgica será aquella que brinde el mejor resultado con la menor agresión quirúrgica posible. La indicación de cada uno de estos procedimientos surge del estadio evolutivo de la infección y de la experiencia de cada centro con cada uno de ellos.

COMPLICACIONES EN EL LARGO PLAZO DE LAS SPP

Los empiemas se pueden complicar presentando fístulas broncopleurales con pnoneumotórax, paquipleura o “peel pleural”, bullas, abscesos pulmonares, bacteriemia y/o pericarditis. La mayoría recuperan en forma completa tanto clínica como funcionalmente. Es deseable la completa recuperación con Rx a las 4-6 semanas del alta y en aquellos pacientes seleccionados NO se debe dejar pasar la oportunidad de estudiar la función de su sistema inmune.

261

BIBLIOGRAFIA

1. Supuraciones pleuropulmonares y absceso de pulmón. Curso anual de neumonología pediátrica. Centro Respiratorio. Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez. Dr. Alberto Maffey. 2014.
2. Complicaciones pulmonares de las neumonías adquiridas en la comunidad. PRONAP, Capítulo 3. Dra. Verónica S. Giubergia, Hospital Juan P. Garrahan.
3. I M Balfour-Lynn et al. BTS guidelines for the management of pleural infection in children. Thorax 2005;60(Suppl I):i1–i21.



Eosinofalias

Dr. Roberto R. Portes – Dr. Edgardo Bevacqua

Introduccion

En la práctica diaria es común que se solicite de rutina ,a nuestros pacientes, un recuento de leucocitos con el fin de observar si existe alguna alteración que se relacione con la patología que presenta. Dentro de los mismos hay un grupo denominado eosinòfilos que se encuentran normalmente en un porcentaje que puede oscilar entre el 1 y el 5% , su vida media es de alrededor de 18 horas, tiempo que puede extenderse en situaciones patológicas por activación de citoquinas, como IL-3, IL-5 y factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos.

CARACTERÍSTICAS MORFOLOGICAS

Estas células poseen como característica un núcleo lobulado (pueden tener de 2 a 4 lóbulos) y presencia de gránulos y microgránulos.

- a) GRANULOS CRISTALINOS: que contienen en su interior proteínas vinculadas a daño tisular como son la PROTEINA BASICA MAYOR, PEROXIDASA EOSINOFILICA, PROTEINA CATIONICA DEL EOSINOFILO y una NEUROTOXINA
- b) GRANULOS PRIMARIOS: ricos en proteína de cristal de Charcot – Leyden
- c) GRANULOS PEQUEÑOS: que contienen FOSFATASA ACIDA, ARILSULFATASA b, CATALASA Y CITOCROMO b558
- d) MICROGRANULOS que contienen albùmina

Cuando se incrementan estamos en presencia de EOSINOFILIA que puede ser:

LEVE : cuando la cifra de eosinòfilos es de 500 a 1500/mm, como en general se observa en las enfermedades alérgicas.

MODERADA: DE 1500 a 5000/mm



SEVERA: cuando sobrepasa las 5000/mm, que se observa más en las parasitosis

Hacer el diagnóstico etiológico de las eosinofilias muchas veces no resulta simple dada la variedad de causas que existen, que como podremos apreciar no se limita sólo a parasitosis o afecciones alérgicas.

UN ESTUDIO ADECUADO DE LA EOSINOFILIA PERIFERICA COMPRENDE:

Historia clínica minuciosa que comprenda fármacos que consume, afecciones alérgicas que padece, otras patologías no alérgicas, infecciones bacterianas, infecciones virales, micosis, parasitosis, viajes que haya hecho, estudio de laboratorio completo en sangre, parasitológico, estudio radiológico.

Ante una eosinofilia siempre se debe relacionar con los datos clínicos. Hay situaciones fisiológicas que influyen en la cantidad de eosinófilos como la edad, sexo, hora en que se efectúe la extracción. El número de eosinófilos resulta mayor durante la noche. También pueden influir en su aumento determinados fármacos (adrenalina, corticoides), por otra parte pueden sufrir variaciones en menos o en más por procesos infecciosos agudos (virus y bacterias)

A los fines prácticos podemos clasificarlas en:

- 1) FARMACOLOGICAS
- 2) ALERGICAS DE TIPO I
- 3) INMUNOLOGICAS NO ALERGICAS
- 4) NEOPLASIAS
- 5) ALTERACIONES ENDOCRINOLOGICAS Y METABOLICAS
- 6) PARASITARIAS
- 7) TRASTORNOS IDIOPATICOS

1) Farmacologicas

- a) FARMACOS EMPLEADOS EN INFECCIONES
Penicilina-cefalosporina-sulfamidas-minociclina-
ciprofloxacina-rifampicina-nitrafurantoína-
antimalaricos



- b) FARMACOS EMPLEADOS EN AFECCIONES CARDIOVASCULARES
Espironolactona-quinidina-alfa metil dopa
- c) FARMACOS EMPLEADOS EN ENFERMEDADES NEUROLOGICAS
Clorpromazina-imipramina-triptofano-
difenilhidantoina-carbamacepina-fenobarbital
- d) FARMACOS ANTIINFLAMATORIOS Y ANTIREUMATICOS
Aines-sales de oro
- e) FARMACOS EMPLEADOS EN ENFERMEDADES DIGESTIVAS
Ranitidina-omeprazol – lansoprazol
- f) FARMACOS USADOS EN ENFERMEDADES NEOPLASICAS
bleomicina – metotrexato-procarbacin-a-
- g) VARIOS
hipoglucemiantes (clorpropamida)-antocoagulantes (heparina)-hipouricemicos (alopurinol)-anestesico halotano

2) **Alergicas tipo I**

RINITIS-ASMA-ASPERGILLOSIS BRONCOPULMONAR

3) **Inmunologicas no alergicas**

ENFERMEDADES AUTOINMUNES ORGANO-
INESPECIFICAS

ENFERMEDADES AUTOINMUNES ORGANOS-
ESPECIFICAS

INMUNODEFICIENCIAS

ENFERMEDADES AUTOINMUNES SISTEMICAS:

ENFERMEDAD DE CHARG STRAUSS

FASCITIS EOSINOFILICA (SINDROME DE SHULMAN) :

ENF. SIMILAR A LA ESCLERODERMIA PERO LA
DERMIS Y EPIDERMIS ESTAN RESPETADAS.

ARTRITIS REUMATOIDEA

GRANULOMATOSIS DE WEGENER

ENFERMEDADES AUTOINMUNES FOCALES:

PUEDEN AFECTAR DIVERSOS ORGANOS O
SISTEMAS



PULMONARES: NEUMONIA EOSINOFILICA AGUDA Y CRONICA

CUTANEAS: ECZEMA-DERMATITIS HERPETIFORME-PENFIGO-

HEMATOLOGICAS:ANEMIA PERNICIOSA

DIGESTIVAS: ENTERITIS EOSINOFILICAS

NEUROLOGICAS: MENINGITIS EOSINOFILICA IDIOPÀTICA

UROLOGICAS:CISTITIS EOSINOFILICAS - INICIO DE HEMODIALISIS

En un pequeño número de pacientes con HIV también presentan eosinofilia estèn o no recibiendo tratamiento antiretroviral de gran actividad.

4) **Neoplasias**

ENF. DE HODGKIN- LEUCEMIAS-LINFOMAS

CARCINOMA :DE PULMON- DE PENE- VAGINA-PIEL- NASOFARINGE

ESTOMAGO-COLON-VEJIGA

5) **Enfermedades endocrino-metabolicas**

INSUFICIENCIA SUPRARENAL-EMBOLISMO POR CRISTALES DE COLESTEROL

6) **Parasitarias**

TAENIA-TOXOCARA CANIS-TRICHINELLA-

STRONGYLOIDES STERCOLARIS-FASCIOLA

HEPATICA-ECHINOCOCUS GRANULOSUS

TRIQUINOSIS: en la fase de estado o invasiòn presenta entre otros síntomas eosinofilia elevada (fiebre, apatía, somnolencia, edema palpebral, conjuntivitis, espasmos musculares, mialgias y eosinofilia).

7) **De causas desconocidas**

EI SINDROME HIPEREOSINOFILICO: con alteraciones que pueden afectar: corazòn, pulmones, sistema nervioso central, piel.

Conclusiones

La presencia de eosinòfilo aumentados resulta habitual en hemogramas que se solicitan a pacientes con diversas patologías, el problema fundamental es llegar a conocer a

que se debe su aumento a fin de tratar no la eosinofilia sino la causa por las consecuencias que puede ocasionar cuando son prolongadas como en el Síndrome de Løefler, contando con fármacos como los corticoides que ayudan a disminuirlos, así como también anticuerpos monoclonales de reciente aparición.

BIBLIOGRAFIA RECOMENDADA

- 1) Hoffman R , Hematology: Basic principles and practice. 2008:26
- 2) Adkinson, Middleton`s allergy: principles and practice. 2009: 18:205-308; 49:859-875
- 3) Leder K, Weller P, Eosinophilia and helminthic infections. Bailleres Clin Haematologic 2000; 13:301-17
- 4) Perez Arellano JL, Pardo J., Hernandez Cabrera. Manejo práctico de una eosinofilia. An Med Int. 2004; 21:244-52
- 5) Tefferi A. Blood eosinophilia: a new paradigm in disease classification, diagnosis and treatment. Mayo Clinic Pro, 2005;80:75
- 6) Roufouse F.,Weller PF. Practical approach to the patient with hypereosinophilia.J Allergy Clin Immunol. 2010;126:39
- 7) Castro M, Mathur S,Hargreave F. Reslizumab for poorly controlled, eosinophilic asthma.Am J. Respir . Allergy 20132;68:829-35;69:315-327
- 8) Glenn T, Furuta, F Dan Atkins, Nancy Lee and James Lee. Changing roles of eosinophils in health and disease. Ann Allergy asthma Immunolo 113 (2014) 3-8
- 9) Trung Tran, Deepak Khartry; Xiongan Ke. High blood eosinophil count is associated with more frequent asthma attacks in asthma patients. Ann Allergy Asthma Immunol 113 (2014) 19-24
- 10) Dagmar Simon, Hans Uwe Simon. Eosinophilic Disorders. Current review of allergy and clinical immunology. J Allergy Clin Immunol. 119, 6:1291-1302
- 11) Kerry Woolnough, Andrew Wardlaw. Eosinophilia in pulmonary disorders- 2015,35: 477-492



Anticuerpos Monoclonales

Dr. Edgardo Bevacqua, Dr. Roberto Portes.

Los medicamentos de origen biotecnológico, (MBT) son el futuro terapéutico.

La insulina humana fue el primer medicamento de origen biotecnológico desarrollado, obtenida a partir de las técnicas diseñadas con DNA recombinante empleando *E. coli*

Los tipos de terapéuticas biológicas que conocemos son; terapéutica genética, interferón, vacunas, interleuquina anticuerpos monoclonales, factor estimulante de colonias y agentes moduladores no específico.

Los anticuerpos monoclonales son MBT, moléculas pequeñas diseñadas para actuar sobre blancos terapéuticos definidos (Balas terapéuticas)

Los anticuerpos monoclonales (AM) son glicoproteínas especializadas que hacen parte del sistema inmune, producidas por las células B, con la capacidad de reconocer moléculas específicas (antígenos). Estos anticuerpos son herramientas esenciales en el ámbito clínico y biotecnológico, y han probado ser útiles en el diagnóstico y tratamiento de enfermedades infecciosas, inmunológicas y neoplásicas, así como también en el estudio de las interacciones Patógeno-hospedero y la marcación, detección y cuantificación de diversas moléculas. (1).

Compartiremos brevemente alguna información sobre mecanismos de acción, blancos terapéuticos, principales aspectos farmacocinéticos, reacciones adversas más frecuentes e importantes y los usos aprobados y en investigación

Los medicamentos generados tienen capacidad de actuar sobre; receptores específicos de Factores de Crecimiento, vías que regulan actividad intracelular, defectos en la reparación del DNA, apoptosis, angiogénesis tumoral, etc.

Estas inmunoglobulinas son diseñadas, con el fin de detener un proceso patogénico específico, o estimular una acción celular o incluso desviar un mecanismo celular hacia otra vía.

Los AM antagonizan la función de receptores de la superficie celular y reclutan células inmunitarias sin complemento al complejo antígeno – anticuerpo con lo que logran la destrucción de células tumorales.

Pueden ser elaborados para que transporten toxinas o radionúclidos a las células de interés con lo que aumentan los efectos citotóxicos.

Generalmente son específicos para un solo receptor, tienen una vida media de eliminación ($t_{1/2}$) prolongada y se pueden administrar intermitentemente

Cómo se obtienen anticuerpos monoclonales

Se produce a partir de una célula híbrida, producto de la fusión entre un clon de linfocito B y una célula plasmática tumoral.

La respuesta inmunológica específica se desarrolla cuando, un organismo ha sido expuesto a uno o varios antígenos, originando una respuesta policlonal, es decir, producción de anticuerpos contra un rango amplio de estructuras presentes en los antígenos.

El AC monoclonal se da por la selección de un solo clon activado de células B que produce un anticuerpo para un determinante antigénico único

268

Como dijimos son útiles en el manejo del cáncer, enfermedades autoinmunes, fenómenos de rechazo de trasplantes de órganos, entre otros.

Hay diferentes tipos de anticuerpos según su origen y el mecanismo de acción

Corresponde recordar que la producción de anticuerpos monoclonales se estableció con la tecnología creada en 1975 por Georges Köhler y César Milstein, que consistía en la generación de una línea celular estable, secretora de un isotipo determinado de inmunoglobulina contra un antígeno específico

Hay cuatro tipos de anticuerpos monoclonales: **Murino**: derivados de hidromas de origen murino, **Quiméricos**; en estos Fab región de unión específica al antígeno de origen murino está unida a la región constante de la cadena ligera y pesada de Ac humanos, **Humanizados**: obtenidos por transferencia de las regiones híper variables de Ac murinos a una molécula de Ac monoclonal humano, **Humano**: obtenido principalmente por tecnología de recombinación



genética utilizando biblioteca de fagos con genes que codifican las regiones variables de las inmunoglobulinas.

Los monoclonales humanos son más ventajosos por su menor antigenicidad y mejor tolerancia y por su mayor tiempo en circulación en relación con los quiméricos. (2)

Las bibliotecas de fagos proveen el repertorio de anticuerpos de alta afinidad

Actualmente, la tecnología del fago es una de las más utilizadas y bien establecidas para el desarrollo de nuevos anticuerpos monoclonales humanos.

La construcción de anticuerpos monoclonales recombinantes mediante la tecnología de bibliotecas de fagos con genes que codifican las regiones variables de Ig, ha probado ser útil en la investigación básica y en usos clínicos; es una de las estrategias mejor establecidas y optimizadas.

Las regiones ScFv son las candidatas usadas en esta tecnología, por contener los dominios de unión antigénica de las Ig.

Estas construcciones de bibliotecas de genes proveen, entonces, unos repertorios de anticuerpos con alta afinidad para un amplio número de antígenos, lo cual está determinado por el tamaño de la biblioteca y alcanza tamaños de $6,7 \times 10^9$, los cuales pueden ser usados en laboratorios de biología molecular. (2)

Clasificación estructural de los anticuerpos monoclonales (2)

La producción se fundamenta en el desarrollo de linfocitos B inmortales que son modificados por biotecnología para generar una inmunoglobulina, que según su nivel de pureza, podrá ser: **murina** (derivada de roedores, en la denominación una "o" precede al sufijo "mab" como en ibritumomab); **quimérica** en que toda la Ig es humana, excepto la región variable que es murina ("xi" precede el mab, como en el rituximab); **humanizada**, cuando toda la Ig es humana, con excepción de la región complementaria variable que es murina ("zu" precede el mab, como en natalizumab); finalmente, puede ser completamente **humana** ("u" antecede el mab, como en adalimumab) (2).

Indicaciones aprobadas.



Enfermedades autoinmunes; artritis reumatoide, espondilitis anquilosantes, Enfermedad de Behcet, **Enfermedades alérgicas,** asma, **Enfermedades inflamatorias crónicas:** enfermedades inflamatorias intestinales (colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn), psoriasis, **Enfermedades hematológicas,** linfoma folicular, **Oncología,** tumores sólidos, CA de mama, CA de colon quimiorrefractario, CA de colon.

Actualmente, la terapia con anticuerpos monoclonales representa el área de crecimiento más grande de la industria farmacéutica.

El primer anticuerpo monoclonal empleado con fines terapéuticos fue autorizado en Estados Unidos en junio de 1986 para la prevención del rechazo en los trasplantes de riñón (Muromonab Orthoclone OKT3®)

Asma

De los nuevos tratamientos en desarrollo para el asma, las opciones más prometedoras son las terapias biológicas, en particular los anticuerpos monoclonales frente a dianas selectivas.

El tratamiento del asma grave alérgica con un anticuerpo monoclonal anti-IgE (omalizumab es un AC humanizado) ha mostrado ser eficaz en un número elevado de pacientes, y nuevos anticuerpos anti-IgE con mejores propiedades farmacodinámicas están siendo investigados

Terapias en desarrollo, los medicamentos biológicos dirigidos a bloquear ciertas citoquinas proinflamatorias, como IL-5 (mepolizumab) e IL-13 (lebrikizumab), son los que tienen más visos de ser utilizados clínicamente

El bloqueo de más de una vía de citoquinas (como IL-4 e IL-13 con dupilumab) pueda ofrecer una mayor eficacia del tratamiento, junto con una seguridad aceptable. Formara parte de nuestro arsenal terapéutico frente a enfermos seleccionados

La estratificación de asma en función de los mecanismos patogénicos predominantes en cada paciente (fenoendotipos) está abriendo paso, de forma lenta pero probablemente irreversible, a la medicina personalizada para el asma, y se está convirtiendo en un factor clave en el desarrollo de fármacos para este complejo síndrome respiratorio



Omalizumab

En la actualidad el omalizumab está aprobado para el tratamiento del asma

Es importante tenerlo en cuenta ciertas entidades en las que, aunque la etiología alérgica no está bien establecida, la IgE puede tener también alguna función, como la poliposis nasal o el asma no alérgica

La mayoría de los estudios sobre la patogénesis de la poliposis nasal muestran proliferación inflamatoria de eosinófilos y elevación de la IgE local, así como un número elevado de mastocitos desgranulados.

El omalizumab ha mostrado eficacia clínica en el tratamiento de la poliposis en pacientes con asma, sugiriendo que la producción local de IgE en la vía respiratoria puede tener relevancia en estos pacientes.

En el asma no alérgica el proceso inflamatorio bronquial, aunque aún no completamente dilucidado, es muy similar al del asma alérgica, con aumento de linfocitos Th2, activación de mastocitos e infiltración de eosinófilos.

Prescribir omalizumab como complemento terapéutico mostró respuesta positiva. Estudios preliminares, han mostrado la eficacia del tratamiento con omalizumab en pacientes con asma no alérgica.

Dupilumab

Es un AcMo humanizado dirigido contra la subunidad α del receptor de la IL-4, compartido con la IL-13

En un estudio (3) aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, fase IIA, se evaluaron la eficacia y la seguridad de dupilumab para tratar pacientes con asma persistente y eosinofilia.

Participaron 105 pacientes con asma persistente moderada a grave y recuento de eosinófilos en sangre $\geq 300/\text{mm}^3$ o $\geq 3\%$ en esputo. En tratamiento con CI y LABA. Recibieron dupilumab 300mg SCut, 52 ó placebo 52 una vez por semana 12 s Grupo activo mostró un disminución de las exacerbaciones estadísticamente significativo, disminución del riesgo de exacerbaciones, aumento del FEV1 > 200 ml, mejoró el PEF matutino y la sintomatología, menos despertares nocturnos, menos medicación de rescate, disminución del FeNO y de los niveles séricos de TARC (*thymus and activation-regulated*

chemokine), eotaxina-3 e IgE. Los niveles en suero de TARC, MDC, eotaxina e IgE parecían ser significativamente mayor en los pacientes con EA

Efectos adversos; reacciones locales, nasofaringitis, náuseas, cefaleas y un caso de angiodema.

Conclusiones de este estudio, los autores indican que se confirma la participación de IL-4 e IL-13 en la inflamación de las vías respiratorias de los pacientes con asma persistente a pesar de recibir tratamiento con CI, y destacan el efecto del dupilumab en la reducción de la frecuencia de exacerbaciones, aun después de suspender los CI y los LABA.

A Sally E. Wenzel que desarrolla sus tareas en la división de pulmonar, alergia y la medicina de cuidados críticos en la Universidad de Pittsburgh, realizo un interesante trabajo con Dupilumab. (4)

El estudio se realizo en 24 semanas fue multinacional, aleatorizado, controlado con placebo. Incluyó a 769 pacientes mayores de 18 años asma incontrolada diagnosticada por el médico

Trabajaron con 5 grupos; 1) placebo (n = 158), 2) dupilumab 200 mg cada 4 semanas (n = 150), 3) dupilumab 300 mg cada 4 semanas (n = 157), 4) dupilumab 200 mg bi-semanal (n = 148), o 5) dupilumab 300 mg quincenal (n = 156).

Evaluaron los resultados segun el recuento basal de eosinófilos (<300 / l o ≥ 300 / l).

Dupilumab mejoró FEV1 en la semana 12 en pacientes con eosinófilos elevados en todas las dosis, excepto 200 mg cada 4 semanas ($P < 0,03$). (grupo2)

Dupilumab - 300 mg c/ 4 semanas (grupo 3) reduce las tasas de exacerbación de asma severos en pacientes con elevada eosinofilia, ($P < 0,001$).

Reacción en el lugar de inyección fue el evento adverso más frecuente, que ocurre en el 12,7% y el 25% de los pacientes dupilumab asignados y el 12% de los pacientes asignados con placebo

Es evidente que una adecuada selección del paciente dará resultados satisfactorios en el futuro a medida que maneжемos mejor estos fármacos.

En el campo médico, los anticuerpos están adquiriendo mayor utilidad como agentes terapéuticos para el tratamiento de diferentes cánceres y desórdenes Inmunes. El gran número y variedad de aplicaciones para las que son útiles los anticuerpos continúa creciendo a medida que conocemos mejor estas increíbles moléculas

La terapia biológica ofrece nuevas alternativas para el tratamiento de enfermedades pulmonares crónicas, como el asma, coadyuvancia en cáncer de pulmón, pero son necesarios más estudios para probar efectividad en enfermedad pulmonar obstructiva crónica y enfermedad pulmonar Intersticial difusa.

Bibliografía

1.- Nina Patricia Machado Infectio 2006; 10(3): 186-197

2.- Actualización en terapéutica de anticuerpos monoclonales Marta Pellicer-Corbí, Silvia E García-Ramos, Patricia García-Poza, Francisco Ramos-Díaz, Sara M Matoses-Asensio.

273

Servicio de farmacia. Hospital Universitario Príncipe de Asturias Ars Pharm 2014; 55(1): 8-22)

3.-Wenzel S, Ford L, Pearlman D, Spector S, Sher L, Skobieranda F, et al. Dupilumab in persistent asthma with elevated eosinophil levels. N Engl J Med. 2013; 368:2455-66

4.- Presentado en: Sociedad Torácica Americana Conferencia Internacional; 05 15 al 20 2015;Denver



JORNADA DE ACTUALIZACION EN DERMATOLOGIA

Tabaco y piel: otras razones para la cesación...

Marta Patricia La Forgia

Médica esp Dermatología (UBA) y Alergia e Inmunología (UBA)
Docente adscripta UBA. Directora Carrera esp Dermatología UBA
sede "Penna" Jefa S. Dermatología H. G. A."Dr J M Penna" CABA
martalaforgia@gmail.com

El hábito de fumar ha sido asociado a morbilidad de todos los sistemas orgánicos, inclusive la piel. A pesar de los esfuerzos que se realizan tabaquismo sigue siendo una importante causa de muerte prevenible en nuestros días.

El origen del hábito de fumar data del descubrimiento de América ya que Cristobal Colon, observó a los nativos americanos fumar las hojas del tabaco (*Nicotiana glauca*). La nicotina, su alcaloide primario fue aislada en 1828 (y sabemos existe en otros vegetales).

La nicotina puede ingresar al organismo por distintas además de la inhalatoria: ingestión, intradérmicamente o por enemas. El 80%, de la absorbida a nivel gastrointestinal se convierte en su principal metabolito: cotinina. Su vida media es de 2 horas aproximadamente.

El humo del tabaco tiene una fase sólida particulada que contiene los 250 alcaloides de nicotina (con efecto neuro estimulador y responsable adicción), fenol, catecol, quinolina, anilina, toluidina, Ni, N-nitrosodimetilamina, benzopirenos, benzantracenos y 2-naftilaminas. La fase gaseosa incluye dióxido de C, monóxido de C, cianida de H, óxido nitroso, acetona, formaldehído, acroleína, amonio, piridina, 3-vinilpiridina, N-nitrosodimetilamina y N-nitrosopirrolidona. Muchos de estos componentes son mutagénicos y carcinogénicos

En la piel, los constituyentes del tabaco regulan positivamente 14 diferentes genes involucrados en el metabolismo de xenobióticos, del stress oxidativo y de la respuesta al stress. Los efectos no genómicos resultan, en parte, de la activación de especies reactivas de oxígeno (ROS). La nicotina, y sus compuestos farmacológicamente relacionados, actúan en la piel activando los receptores de acetilcolina nicotínicos que se expresan en los queratinocitos.



El fumar puede identificarse en la piel y anexos sobre todos de los grandes fumadores con signos como el bigote del fumador (amarillento) y la coloración amarillenta de los dedos que sostienen el cigarrillo (signo de la nicotina). Se llama uña arlequín o uña de cesador, a aquella con un límite de demarcación entre la parte distal (amarillenta y pigmentada) respecto del borde proximal de uña normalmente coloreada. Dicho signo puede interpretarse, cuando se hallare, como un equivalente al dosaje de cotinina.

A nivel de mucosas se advierte pigmentación gingival, la misma puede ser causada por la activación del proceso de melanogénesis, ya que la nicotina puede actuar como precursor de la síntesis de melanina. Otra de las posibles manifestaciones, es el incremento de volumen de las papilas en la zona central del dorso de la lengua, que sumado a una coloración amarronada de las mismas, le otorga un peculiar aspecto que recibe la denominación de lengua negra vellosa. La lengua del fumador (leukokeratosis nicotina glossi) es una placa blanquecina que no se desprende con la gasa y que se puede volver más hipertrófica en los casos de fumar “candela pa’ dentro”. La estomatitis nicotínica puede observarse en las mucosas de paladar así como de encías y yugal, con aspecto blanquecido por edema con puntos y líneas rojos por irritación.

275

El tabaco contribuye también al envejecimiento cutáneo. En 1971 Daniell, postuló que fumar tabaco tiene un efecto deletéreo sobre la piel (las arrugas del fumador). El envejecimiento

prematureo de la piel depende de: edad, sexo, tipo de piel, historia de exposición solar, consumo de alcohol y hábito tabáquico, entre otros. Yin en 2001, en base al análisis estadístico demostró que: edad, exposición solar y paquetes fumados por año son variables independientes que contribuyen al proceso de formación de arrugas. Otro estudio con réplicas de siliconas, combinadas con procesamiento computarizado de imágenes demostró que la profundidad y la varianza de surcos en sujetos que fumaban > 35 paquetes por año, eran significativamente mayores que en los no fumadores.

Leung y Harvey en 2002 demostraron que fumar por sí solo o combinado con exposición a radiación ultravioleta (RUV) eran fuertes predictores del envejecimiento cutáneo.



Los mecanismos moleculares involucrados incluyen: efecto deletéreo directo de sus componentes irritantes sobre la epidermis e indirecto sobre la circulación y así sobre la dermis. Se ha demostrado que la acumulación de material elastótico es acompañado por degradación de proteínas de la matriz, lo que es mediado por las metaloproteinasas (MMPs). MMPs son inducidas por el tabaco en fibroblastos. Otro mecanismo propuesto se refiere a la acción del tabaco sobre TGF β una citoquina multifuncional que regula proliferación y diferenciación celular remodelación y reparación tisular y que en la dermis actúa como factor de crecimiento positivo, induciendo la síntesis de proteínas de la matriz extracelular. Con ELISA de extractos de tabaco se vio que inducían a la forma latente de TDF β , que resulta no funcional además de regular negativamente al receptor de TGF β .

La cara de fumador presenta arrugas faciales prominentes, discromía, atrofia de la piel y prominencia de eminencias óseas, siendo la elastoidosis solar con quistes y comedones de Favre y Racouchut , más frecuente en estos pacientes. El efecto es más importante en mujeres.

Respecto de la relación del tabaco con cáncer, se cree que correlaciona con la aceleración de la senescencia, mutagénesis, estimulación de factores de crecimiento tumoral, neovascularización y modelación estromal. En la piel los mecanismos involucrados incluyen además que, tanto RUV como las nitrosaminas, pueden inducir carcinogénesis; mientras nicotina, facilita el crecimiento y la diseminación de las células cancerosas.

Fumar es un factor de riesgo independiente para carcinoma espinocelular (CEC), en particular: de pene, vulva, cérvix y ano y la cesación reduce el riesgo. También aumenta la agresividad del Cáncer de vulva y reduce la supervivencia. Se ha visto aumento de HPV vulvar (lo que aumenta 35 veces el riesgo veces para CEC), en mujeres, lo que sugiere efecto sinérgico.

Respecto de carcinoma basocelular no existe una relación tan clara, si bien tabaquismo se puede asociar con lesiones de mayor tamaño y más agresivas

La asociación tabaco con cáncer oral está demostrada: comparados con los no fumadores, existe una asociación positiva de CEC oral. Si son bebedores además, el riesgo aumenta hasta 15 veces. La



presentación común es una lesión aftoide en lengua, encías, labios que no remite y duele. La cesación disminuye riesgo luego de pocos años.

El tabaquismo influye sobre la curación de heridas y se sabe por estudios experimentales que el tabaco produce: vasoconstricción; aumento de adhesión de plaquetas, por disminución prostaciclina, lo que lleva a oclusión vascular e isquemia e inhibición de células endoteliales y de la función de los fibroblastos. Por estas razones se aconseja antes de cirugía dermatológica:

- * Reconocer el riesgo potencial del tabaquismo para curación de heridas
- * Recomendar cesación al menos 2 semanas antes y por 1 semana después (se pueden usar reemplazos de nicotina)
- * Para aquellos que se rehúsan marcar el límite en 1 paquete por día
- * Durante la cirugía limitar la disección de tejidos y la divulsión de los planos profundos
- * Para la reconstrucción quirúrgica que requiere grandes colgajos (por ej el paramediano de la frente) considerar uso del fenómeno de demorado, para incrementar viabilidad del colgajo

Ciertas dermatosis crónicas se afectan por tabaquismo como psoriasis sobre todo las formas pustulosas; también las dermatitis por contacto (cigarrillos contienen N y los parches de nicotina pueden causar Dermatitis irritativa por contacto o Dermatitis alérgica por contacto); se ha comunicado relación estadísticamente significativa con LES y LEC, y en éste, lesiones más extensas y disminución del efecto terapéutico de los antimaláricos. También se ha comunicado relación positiva con urticaria, acné inversa y necrobiosis diabetorum . Respecto de las infecciones virales se ha visto incremento de las verrugas genitales (HPV), pero disminución del herpes simple labial recurrente.

El fumar disminuye la aparición de aftas orales probablemente debido al aumento de la queratinización de las mucosas. Y mientras la colitis ulcerosa empeora o se desarrolla luego de cesación, la enfermedad



de Crohn empeora con tabaquismo. También existe una relación inversa con pénfigo y enfermedad de Duhring.

En conclusión, la piel no está exenta del daño deletéreo del tabaco y la cesación es buena para la piel. Incrementar el conocimiento acerca de los riesgos y los cambios cutáneos asociados con el fumar puede ayudar a aquellos involucrados en los tratamientos de cesación con argumentos que incluyen no sólo a la disminución de la ocurrencia de las patologías relacionadas, sino con la mejor apariencia y con la posibilidad de reducir complicaciones de los procedimientos quirúrgicos.

BIBLIOGRAFÍA

Gill JF, Yu SS, Neuhaus IM. Tobacco smoking and dermatologic surgery J Am Acad Dermatol. 2013; 68:167-72

Morita A Tobacco Smoke and Skin Aging in Farage M , Miller K Maibach H ed. Textbook of Aging Skin Springer 2010, 447-450

Morita A, et al Basis of Tobacco Smoke-Induced Premature Skin Aging J Investig Dermatol Symp Proc 2009;13:1453-55 Ortiz A, Grando SA. Smoking and the skin. Int J Dermatol. 2012 ;51:250-62

Thomsen SF, Sørensen LT Smoking and Skin Disease Skin therapy letter 2010 15:4-7



Manifestaciones del tabaquismo en semimucosa y mucosa oral

Dra. Silvina González

Médica Dermatóloga

Jefa Sección Estomatología Hospital de Clínicas

Profesional titular Estomatología UCALP

El 40 por ciento de las personas que fuman presentan al menos una lesión en la boca provocada por ese hábito y es frecuente que junto con ellas coexistan otras que dañan a los dientes, la lengua, las encías y otras partes del cuerpo. Algunos fumadores no inhalan el humo del tabaco y lo retienen en la boca, pero el humo guardado daña la zona.

Los fumadores de pipa que aspiran menos el humo sufren el traumatismo del peso de la pipa sobre el labio inferior, a lo cual se agrega el contacto del humo sobre esa zona, predisponiendo a la aparición de lesiones y al desarrollo de carcinoma de labio.

- **Manchas dentales:** los dientes se manchan gradualmente por el efecto de la nicotina y el alquitrán. El humo del cigarrillo contiene sustancias químicas que se adhieren a la superficie dental. La coloración es pardo amarroada y favorece la aparición de sarro.
- **Caries:** aumenta su aparición. El humo del cigarrillo provoca caries en niños expuestos en un ambiente de fumadores.
- **Halitosis:** se produce por las modificaciones en la cantidad y la calidad de la saliva sobre la flora microbiana bucal.
- **Enfermedad periodontal:** los fumadores tienen un 2.6-6 veces más riesgo de desarrollar enfermedad periodontal. Es una enfermedad crónica y progresiva que conduce a la pérdida de los dientes. La encía recibe menor flujo sanguíneo y menor aporte de oxígeno, disminuyendo los mecanismos de defensa ante las bacterias en la placa bacteriana. Las bacterias se vuelven más agresivas, destruyendo los tejidos que sostienen a los dientes. La enfermedad periodontal se clasifica, según su grado de afectación, en *gingivitis* (inflamación de encía), y *periodontitis* (inflamación de tejidos periodontales profundos, con destrucción ósea y ligamentaria). Cuando la enfermedad periodontal evoluciona



a periodontitis, se agrega retracción de encías, movilidad dentaria, aumento de la sensibilidad dental, halitosis, abscesos y flemones gingivales.

- **Palatitis nicotínica:** mancha blanca con pequeños puntos rojizos que corresponden a la inflamación de los ostium glandulares salivales. Se localiza en tercio medio y posterior del paladar duro. Más frecuente en fumador de pipa y en los que fuman el cigarrillo invertido, es decir, con la parte en combustión dentro de la boca.
- **Melanosis:** se presenta en el 30% de los fumadores importantes. Más común en encía adherida.
- **Leucoplasia:** placa blanca que no se desprende al raspado y no corresponde a otra entidad clínico-histológica específica. Puede evolucionar hasta el 13-20% de los casos a carcinoma espino celular. Se localiza en comisuras orales y mucosa vestibular. Revierte al suspender la causa desencadenante.
- **Carcinoma espino celular:** el riesgo de padecer cáncer oral es 6 veces mayor, siendo responsable del 70% de cáncer laríngeo y 50% de cáncer esofágico. Los lugares de mayor incidencia son lengua, labio inferior y piso de boca. Entre el 75-90% de todos los cánceres orales se relacionan con la combinación del consumo combinado del tabaco y el alcohol al aumentar la permeabilidad de las mucosas a los productos tóxicos. Los fumadores que no consumen alcohol presentan un riesgo de entre 2-4 veces mayor de desarrollar cáncer. Entre los factores irritativos a controlar, se incluyen: consumo de tabaco y alcohol, prótesis o piezas dentarias que lesionan la mucosa o la traumatizan, fuentes de calor localizadas y constantes, exposición solar, falta de higiene, dieta pobre en pescados, vitaminas A, C y E.
- **Queilitis actínica crónica:** lesión preneoplásica que se presenta en personas de piel clara que se han expuesto al sol

en forma reiterada, en tabaquistas y en tomadores de mate caliente. Se localiza en semimucosa labial inferior, con aspecto atrófico, liso, escamoso, con pérdida del límite semimucosa/piel.

- **Fibrosis oral submucosa:** está asociada al uso de nuez de areca (masticación de betel al que se le agrega cal). Se presenta con atrofia, inflamación, hialinización, lo que conduce a fibrosis del tejido submucoso. Afecta al 0.5% de la población de India que practican este hábito.
- **Lengua negra vellosa:** crecimiento excesivo de las papilas filiformes del dorso de lengua con coloración pardonegruzca o amarilloverdoso debida a las bacterias cromógenas y a la combustión del tabaco. Sin transformación maligna.
- **Disgeusia:** disminución/alteración del sabor, sobre todo el salado.
- **Disosmia:** alteraciones del olfato que suelen recuperarse una vez dejado el hábito.

Conclusiones: el primer contacto con el tabaco lo sufre la cavidad oral, y su acción directa se debe al efecto irritante de los componentes tóxicos del humo y la acción carcinogénica de los alquitranes, benzopirenos y nitrosaminas. En la boca el tabaco actúa con agresividad porque suma el calor de la combustión y los productos tóxicos que contiene el humo, como nicotina, benzopirenos, alquitranes y radicales libres.

Las lesiones pueden originarse a corto, mediano y largo plazo. Los trastornos a corto plazo incluyen disminución del gusto y del olfato, halitosis y caries. A mediano plazo se observan manchas en los dientes, enfermedad periodontal, estomatitis nicotínica y leucoplasia. A largo plazo se desarrolla carcinoma oral y labial. Las alteraciones bucales debidas al tabaco comienzan con el uso del primer paquete de cigarrillos, lo que obliga a vigilar la cavidad oral periódicamente durante el tiempo que se mantenga el hábito y aún después de haberlo dejado.

Abordaje y manejo de la cesacion tabaquica.

Dra. Silvia Jakimczuk.

Especialista en alergia. Experta en tabaquismo Separ.
Hospital Argerich. CABA

El tabaquismo es una enfermedad adictiva y crónica que es la primera causa evitable de muerte en los países desarrollados. Es importante que todos los profesionales sanitarios ayuden a sus pacientes fumadores para que abandonen el consumo de tabaco.

Hay que tener en cuenta el grado de motivación que el sujeto tenga y las características del tabaquismo que padezca para ubicarlo en uno de los tres tipos de fumadores:

- 1) Aquellos que no quieren dejar de fumar en el momento actual
 - 2) Aquellos que quieren dejar de fumar en el momento actual
 - 3) Aquellos que han dejado de fumar en un pasado muy reciente
- El primer tipo de fumador, que no está preparado para dejar de fumar, se lo debe abordar con una intervención mínima estimulando la motivación para el abandono.

La falta de motivación se puede deber a: carecer de información acerca de los efectos nocivos del consumo de tabaco y de los beneficios del abandono; porque carezcan de los recursos económicos; porque tengan temor o inquietud sobre el abandono y porque puedan estar desmoralizados por causa de recaídas previas. Sobre este tipo de fumador se debe realizar la entrevista motivacional expresando empatía, desarrollando la discrepancia, venciendo la resistencia y apoyando la autoeficacia. Animando al paciente a descubrir que el abandono del consumo de tabaco es importante para él, entendiendo que el consumo de tabaco pone en riesgo su salud, aprendiendo a identificar los beneficios que obtendría si dejase de fumar.

El paciente debe identificar barreras e impedimentos que dificulten su abandono del tabaco y la intervención motivacional se debe repetir siempre que el paciente consulte con un profesional del equipo de salud, esto fomenta sus intentos de abandono.

El segundo tipo de fumador, que quiere dejar de fumar, debe recibir tratamiento farmacológico para aliviar la dependencia que tiene por la nicotina y asesoramiento psicológico, de esta forma se incrementarán sus posibilidades de éxito en el intento. Nivel de evidencia

A

2

El asesoramiento que se le brinde al paciente puede ser individual, grupal o telefónico. Cualquiera de estas formas es eficaz y su

efectividad aumenta con la intensidad del tratamiento. Se debe realizar en 4 o más sesiones de 10 ó más minutos de duración cada uno de esos asesoramientos. Deberán tener cierta periodicidad.

Siempre se debe ofrecer asesoramiento práctico (solución de problemas, formación de habilidades y apoyo social. Se puede completar con explicación del síndrome de abstinencia, como enfrentarse al primer día sin consumir tabaco, etc.

El tercer tipo de fumador, que abandonó recientemente el consumo de tabaco, se enfrenta a un alto riesgo de recaída.

La mayoría se produce al comienzo del proceso de abandono, otras meses o años después de la fecha de abandono. La mejor estrategia para lograr altos porcentajes de abstinencia parece ser el uso de tratamientos farmacológicos de base científica durante el intento de abandono y el consejo intenso para el abandono, destacando los beneficios del abandono. Mostrar interés y compromiso por parte del personal sanitario animan al paciente a solicitar ayuda si tiene una recaída. El médico tratante debe investigar acerca de su ganancia de peso, prolongación del síndrome de abstinencia, recaídas puntuales, etc.

Las intervenciones terapéuticas frente a la ganancia de peso deben ser: incrementar la actividad física, enfatizar los beneficios para la salud del abandono del tabaco frente a la ganancia de peso. Destacar la importancia de una dieta saludable, sugerir alimentos de bajas calorías, realizar una inter consulta con un nutricionista.

Las intervenciones relacionadas con las recaídas puntuales deben enfocarse en: continuar con el uso de medicación, tranquilizar al paciente y utilizar la recaída como experiencia y aprendizaje.

El fumador que esté dispuesto a realizar un intento serio por dejar de fumar debe recibir tratamiento farmacológico adecuado.

Está contraindicado el tratamiento farmacológico en fumadores menores de 16 años de edad, fumadores leves de menos de 10 cigarrillos diarios, embarazadas o en período de lactancia y en aquellos que tienen contraindicación médica para recibir cualquiera de los tratamientos farmacológicos del tabaquismo.

Bibliografía

- 1.- The World Health Organization . 1992
- 2.- Fiore MC et al. Treating Tobacco use and dependence. 2008
- 3.- West R. Should smokers be offered assistance with stopping? Addiction. 2010
- 4.- Doll R, Peto R. BMJ 2004
- 5.- Jiménez Ruiz C, Segismundo Solano R. Manual de tabaquismo, 3ª ed.2012



De la indicación a la aplicación de la penicilina

Marta Patricia La Forgia

Médica esp Dermatología (UBA) y Alergia e Inmunología (UBA)
Docente adscripta UBA. Directora Carrera esp Dermatología UBA
sede "Penna" Jefa S. Dermatología H. G. A. "Dr J M Penna" CABA
martalaforgia@gmail.com

La penicilina es una herramienta terapéutica imprescindible, en el caso de embarazadas, y la droga de elección ante el diagnóstico de sífilis.

La utilización de la misma en forma inyectable y a pacientes ambulatorios, en el contexto de los consultorios de dermatología genera una problemática no exenta de riesgos. Por un lado el epidemiológico (perder o retrasar la oportunidad de tratar un paciente con potencial para contagiar) y por el otro, soslayar la posibilidad, rara, de que la penicilina produzca una reacción adversa.

El otro desafío está representado por la falta de comercialización, en nuestro medio, de los reactivos para determinaciones mediante pruebas cutáneas de las reacciones inmediatas.

La alergia a los fármacos β lactámicos es la más frecuente alergia medicamentosa, representando el 30% de estos. Está claramente producida por distintos mecanismos inmunológicos, destacando la hipersensibilidad inmediata mediada por IgE.

Desde el punto de vista cronológico (tiempo transcurrido entre aplicación /toma y el inicio de la reacción se las puede clasificar en:

Inmediatas: ocurren en los primeros 60 minutos, suelen estar mediadas por Ig E, la clínica consiste en urticaria/angioedema, hipotensión, edema laríngeo o shock anafilático. Su incidencia varía ente 1 a 4 cada 10000 aplicaciones, siendo más frecuente entre 20-49 años, cuanto más frecuencia de uso tengan los β lactámicos, cuando la administración sea parenteral, en pacientes con alergia a múltiples fármacos (con sospecha de influencia de factores genéticos) y con síntomas de mayor gravedad con antecedentes de asma y atopía.

No inmediatas (antes aceleradas y tardías) abarcan las que suceden desde una hora después. Suelen estar mediadas por linfocitos T o inmunocomplejos y puede existir predisposición por infección vírica concomitante. La clínica es muy variada: exantema máculo- papuloso,



reacción urticariana , pustulosis exantemática generalizada aguda (AGEP), dermatitis exfoliativa (DRESS) y más raros aún, el eritema multiforme, el síndrome de Steven Johnson (SJS) y la necrólisis epidérmica tóxica (TEN), enfermedad del suero, anemia, trombocitopenia y neutropenia. Muchas de estas manifestaciones aparecen en la piel.

Uno de los escenarios de la indicación de penicilina, ante el diagnóstico clínico y laboratorial de sífilis, ocurre a veces durante la realización de exámenes de medicina preventiva (libreta sanitaria y examen prenupcial). En estos casos, el paciente, recibe el diagnóstico y la indicación de tratamiento como parte de la resolución de un trámite, y no siempre puede colaborar con una anamnesis acerca de los antecedentes de tratamientos antibacterianos, porque, o no recuerda , o no reconoce la categoría de fármacos acerca de lo que se lo interroga, o niega haber recibido uno de esta categoría nunca.

El dermatólogo puede enfrentarse a una situación propia de un accionar diligente y que, corresponde, deba ser previamente e interdisciplinariamente consensuada. ya que dispone de poco tiempo para resolver el cumplimiento del trámite.

Con menor necesidad de resolución perentoria, es el caso de pacientes que consultan por lesiones de sífilis y/o sus contactos, a los que se les diagnostica sífilis.

Disponer de un consenso para resolver ante estas situaciones puede, en ambos casos, agilizar la atención ya que la derivación sistemática alergológica y/o la testificación predictiva en pacientes sin antecedentes carece de sustento.

Se puede proponer entonces

- 1°) Interrogatorio dirigido para detectar antecedentes personales de uso previo de penicilina y/o β lactámicos en general y antecedentes y cronología de reacción sistémica o cutánea generalizada o localizada de aparición hasta una hora después (inmediata) o después de una hora de la toma de la aplicación.
- 2°) Evaluar antecedentes personales de atopía en general y asma en particular y de procesos infecciosos actuales y medicaciones en uso (relevar β agonistas en uso)
- 3°) Derivar ante respuesta positiva a al especialista de alergia, con la mención de los datos recabados. Debe reconocerse sin embargo que ante reacciones graves de tipo no inmediato deberá recurrirse a drogas alternativas

- 4°) Del resultado de la interconsulta efectuada surgirá no solo un resultado de las pruebas efectuadas (para las reacciones inmediatas y dentro de la disponibilidad del medio) sino del porcentaje de cobertura de las mismas para realizar la indicación de inyección de penicilina (si los test con PPL y MDM no se realizan 14,7 a 47 % de los pacientes alérgicos pueden no ser diagnosticado y si no se efectúa Penicilina G se pierde un 13,4% de casos positivos) u optar por alguna de las alternativas disponibles
- 5°) La situación de embarazo justifica la inducción de un estado temporario de ausencia de respuesta alérgica al fármaco a realizar en ámbito de terapia y a cargo del especialista en alergia. Este estado de tolerancia (desensibilización) se pierde entre 24 y 48 hs después de discontinuar el fármaco
- 6°) En todos los casos la aplicación de penicilina debe realizarse en un ámbito equipado (se sugiere que el inyectorio se encuentre en la vecindad del shock -room) y sea equipado para responder ante shock anafiláctico, ebiendo el paciente permanecer en observación al menos durante media hora luego de la inyección.
- 7°) Se debe alertar acerca de la consulta precoz ante cualquier reacción por fuera del período de observación pos aplicación. Cuanto mejor pueda ser relevada su clínica más seguro será su diagnóstico.

Nos proponemos, en base a la evidencia recabada, consensuar estas propuestas para expedirnos en un consenso que facilite la práctica de la aplicación de penicilina inyectable ante el diagnóstico de sífilis.

Bibliografía

- Bousquet PJ, Co-Minh HB, Arnoux B et al. Importance of mixture of minor determinants and benzilpenicilloyl poli-L-lisine skin testing in the diagnosis of betalactam allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;115(6):1314-6.
- Guzmán MA, Salinas J, Toche P, Afani A. Alergia a betalactámicos. *Revista Chilena de Infectología* 2004; 21(4) 285.298
- Romano A, Blanca M, Torres MJ et al. Diagnosis of nonimmediate reactions to beta-lactam antibiotics. *Allergy.* 2004; 59(11):1153-60.
- Sullivan TJ, Wedner HJ, Shatz GS et al. Skin testing to detec penicillin allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 1981;68(3):171-80



Penicilina y sífilis

Viviana Leiro

Esp. Dermatología. Médica de planta del Sector ITS del Servicio de Dermatología del Hospital FJ Muñiz. vivianaleiro@gmail.com

Alcira Bermejo´

Esp. Dermatología. Médica de planta del Sector ITS del Servicio de Dermatología del Hospital FJ Muñiz.

La penicilina es la droga de elección en todas las etapas de la sífilis. La dosis y duración del tratamiento varía de acuerdo a la etapa y las manifestaciones clínicas de la enfermedad. La eficacia es máxima y no existe resistencia.

Para la sífilis primaria, secundaria y latente temprana se indican 2 a 3 dosis de penicilina G benzatínica 2.400.000 U vía intramuscular, semanal, sin el agregado de solvente indoloro.

Se debe alertar al paciente sobre la posibilidad del fenómeno de lisis treponémica o Jarish- Herxheimer, para evitar falsos diagnósticos de alergia a la penicilina.

Para el reconocimiento de alergia al antibiótico es fundamental un riguroso interrogatorio, teniendo en cuenta antecedentes compatibles con una reacción de hipersensibilidad e ingesta previa de beta lactámicos.

El especialista determinará las pruebas in vitro (determinación de Ig E específica, prueba de activación de basófilos o prueba de transformación linfoblástica) y/o in vivo (pruebas de provocación con exposición al fármaco).

Ante aquellos pacientes que presenten antecedentes probados de hipersensibilidad se indican las alternativas terapéuticas. Para pacientes con sífilis temprana se indica doxiciclina 100 mg cada 12 hs o tetraciclina 500mg cada 6 hs vía oral, ambos esquemas por 14 días.

Otras alternativas de tratamiento con datos más limitados, pero con evidencias biológicas y farmacológicas son: ceftriaxona 1gr intramuscular o endovenosa durante 10 a 14 días o azitromicina 2 gr en monodosis vía oral.



En el caso de esta última droga se debe tener en cuenta la existencia de mutaciones cromosómicas de *T. pallidum* asociadas a resistencia. No se recomienda en pacientes co- infectados con VIH ni en HSH.

En sífilis latente tardía se indica penicilina G benzatínica 2.400.000 U, IM semanal por 5 semanas.

En los pacientes con alergia comprobada a la penicilina se indica doxiciclina 100mg cada 12hs. por 28 días o tetraciclina 500mg cada 6 hs. por 28 días.

Recientemente se ha publicado un esquema alternativo de tratamiento para sífilis temprana y serológica tardía con amoxicilina 3 gr combinado con probenecid,

En sífilis y embarazo la penicilina es la única droga con eficacia documentada para el tratamiento. Se indica en las dosis habituales y en caso de alergia a la droga, se realiza la desensibilización previa. Existe acuerdo universal en este punto.

En neurosífilis o enfermedad sifilítica ocular (retinitis o neuritis óptica) con clínica y/o líquido cefalorraquídeo anormal caracterizado por al menos una de las siguientes alteraciones: proteinorraquia, pleocitosis o VDRL reactiva, se indica penicilina G cristalina 18-24 millones de unidades/día, IV c/4hs. o en infusión continua, durante 10-14 días.

En pacientes con alergia a penicilina se sugiere (no hay datos suficientes): ceftriaxona 2g/día IM o IV por 10-14 días. La posibilidad de reacción cruzada es muy baja.

El tratamiento para sífilis oftálmica es el mismo que para neurosífilis, aun en ausencia de alteraciones en la PL. El paciente debe ser controlado conjuntamente con un oftalmólogo.

La mayoría de los pacientes con sífilis y VIH responden adecuadamente a los esquemas terapéuticos para sífilis primaria, secundaria y latente temprana. Las pleocitosis y proteinorraquia en LCR son comunes en la infección por VIH, por lo que en ausencia de síntomas o signos de compromiso neurológico el tratamiento será el mismo que para los enfermos VIH negativos.

Detección y reacciones cruzadas en alergia a la penicilina

Dra. Cora I. Onetti

Jefa S. Alergia del H.G. A. "Dr J M Penna" GCABA

cora.onetti@gmail.com

Para realizar el diagnóstico de alergia a penicilina es primordial la realización de una historia clínica exhaustiva, en la que se interrogue sobre las características clínicas de la reacción, relación temporal entre administración y aparición de los síntomas, vía de administración, otros fármacos utilizados, presencia de otras patologías, antec de reacciones previas, tolerancia previa y post a la reacción, test cutáneos realizados.

Aunque las reacciones alérgicas a β lactámicos no se relacionan con un fenotipo HLA particular, deben considerarse ciertos factores riesgo: antecedentes familiares, exposición previa, edad.

La solicitud de pruebas de laboratorio en alergia a penicilina se limita a la detección de IgE específica para la droga, siendo este estudio de especial valor en las reacciones recientes. Tiene menor sensibilidad que el test cutáneo. Se cuantifica por método de RAST, ELISA o UNICAP de Pharmacie (gold standar). Los valores se consideran negativos cuando son menores a 0,35 KU/l. La determinación está disponible para penicilina G, V, amoxicilina, ampicilina y cefalosporinas.

289

Los test cutáneos pueden ser de lectura inmediata (Prick test e intradermorreacción, IDR) y tardía (IDR y prueba del parche o patch test ,PT). Se recomienda su realización de 4 a 8 semanas posterior a la reacción alérgica, dada la posibilidad de falsos negativos por depleción de mediadores. La sensibilidad del Prick test va disminuyendo con el tiempo; se considera que la posibilidad de negativización del Prick test es de aproximadamente 10% por año. En caso de historia de reacción antigua deberían realizarse TC y test de provocación. En el caso de reacciones retardadas (no IgE mediadas) (exantemas máculo-papulares, etc) se debe realizar test del parche.

Los test cutáneos son seguros. La posibilidad de reacción sistémica al realizar Prick test es menor al 1% y con la IDR es aproximadamente del 10% de los casos.

Para la realización de los test cutáneos lo ideal sería utilizar una mezcla de determinantes menores (MDM) y mayores peniciloil o bencilpeniciloil (BPO) acoplado a polilisina (peniciliol polilisina PPL) (BPL) además de las presentaciones parenterales y orales del



fármaco. En nuestro medio solamente contamos con penicilina G. Si el prick test resulta negativo, se continúa con la IDR la cual se realiza en diversas diluciones. Ambas pruebas deben realizarse con controles positivos y negativos.

La sensibilidad de los test cutáneos es alta siendo mayor en la penicilina que en las aminopenicilinas y es mucho más alta con la realización de la IDR (85%-95%) que con el Prick test (30%). La especificidad para estos test de sensibilidad inmediata es cercana al 100%.

El valor predictivo negativo de los test cutáneos que incluyen penicilina, BPL y MDM es muy elevado: 97% en los casos con historia clínica positiva y 99,5% en los casos que no tienen H C de alergia.

La sensibilidad de los test del parche y de la IDR de lectura tardía es variable (entre el 35 y el 65%).

La prueba de provocación consiste en administrar dosis crecientes del fármaco bajo estricto control médico. Están contraindicadas en pacientes con claros antecedentes de reacciones anafilácticas y por supuesto en aquellas reacciones severas no IgE mediadas.

De la estructura química depende la posibilidad de reacciones cruzadas entre los distintos antibióticos de esta familia ya que comparten el anillo β lactámico que le da el nombre al grupo. Los monobactámicos sólo tienen este anillo mientras que las penicilinas se asocian a un anillo tiazolidínico, las cefalosporinas a un anillo dihidrotiazina y los carbapenémicos a otro anillo de 5 carbonos. Las penicilinas tienen cadenas laterales que causan las diferencias dentro del grupo, lo mismo que en las cefalosporinas y los carbapenémicos. Es importante tener en cuenta que diferentes grupos pueden tener cadenas laterales idénticas (amoxicilina y cefadroxilo).

Al abrirse, el anillo β lactámico permite la unión con los grupos amino de los residuos de lisina de las proteínas cercanas, lo que hace que se convierta en el determinante antigénico mayor de las penicilinas, el bencilpeniciloil (BPO). El BPO se une débilmente a la polilisina (proteína transportadora) para formar el conjugado peniciloil-polilisina (PPL) para la realización de las pruebas cutáneas.

Además existen los determinantes menores que son capaces de generar respuestas IgE. La MDM también se utiliza para los test cutáneos.

Si tenemos en cuenta la gran variedad de estructuras químicas dentro de los β lactámicos y el número de conjugados hapteno-carrier que se pueden generar, desde el punto de vista clínico podríamos encontrar reacciones selectivas a un compuesto determinado, reacciones a los compuestos de diferentes grupos que compartan cadenas laterales o



reacciones al núcleo con lo que se produce una reacción cruzada entre todos los betalactámicos.

Son frecuentes las reacciones cruzadas entre las diferentes penicilinas pero se ha ampliado la posibilidad de reacción selectiva ante el mayor uso de amoxicilina.

Se ha sobreestimado la frecuencia de reacciones cruzadas entre cefalosporinas y penicilinas. En la actualidad no excede el 10-15% de los casos. Hay pacientes con sensibilidad primaria a la cefalosporina siendo la cadena R1 la responsable de la reacción, por lo que no tolerarán las cefalosporinas con cadena lateral idéntica como cefotaxima y ceftriaxona o similar como cefuroxima y cefotaxima, tolerando la penicilina.

A pesar de que los carbapenémicos (imipenem, meropenem y ertapenem) comparten el anillo betalactámico unido a un anillo tiazolidina aunque modificado con 2 cadenas laterales, la reactividad cruzada con penicilina es baja, por lo que la precaución debe ser la norma. En cuanto a los monobactámicos (aztreonam) es prácticamente nula con las penicilinas, publicándose un caso con reactividad cruzada a la ceftazidima (cadena lateral idéntica), por lo que su administración se considera segura en los alérgicos a la penicilina.

Los inhibidores de las β lactamasas (ácido clavulánico, sulbactam y tazobactam) se utilizan asociados a las penicilinas (ampicilina, amoxicilina, ticarcilina y piperacilina), por lo que es muy difícil hallar evidencia de reacciones a estos antibióticos en forma individual. Se ha visto, por ejemplo, que el ácido clavulánico tiene poco poder inmunogénico al producir pequeños haptenos que no parecen tener reactividad cruzada con los determinantes de las penicilinas.

Bibliografía

J. Barberán et al. Recomendaciones del tratamiento antimicrobiano en pacientes alérgicos a antibióticos betalactámicos. Consenso de las Sociedades Españolas de Alergia, Quimioterapia, Medicina Interna, Crítica y Unidades Coronarias. Revista Española de Quimioterapia 2008; 21(1):60-82.

Patriarca et al. Int. Journal of Immunopath and Pharmac. Vol 21 año 2 375-379 (2008).

M.A.Guzmán et al. Alergia a betalactámicos. Revista Chilena de Infectología 2004; 21(4) 285.298.

Adkinson et al. Risk factors for drug allergy. JACI 2004

Sullivan et al. Skin test to detect penicillin allergy. JACI 2001

Murcia Salud Pacientes que son alérgicos a la penicilina ¿también lo son a los otros betalactámicos? Nov 14 2013

Romano et al. Reactividad cruzada y tolerancia a las cefalosporinas en pacientes en pacientes con hipersensibilidad inmediata a penicilina. Annals of Internal Medicine 14(1):16.22. Jul 2004.



Algoritmo consensuado en el hospital argerich para aplicación de penicilina

Dr. Darío Colombaro⁸

Una Reacción Adversa a Medicamentos (RAM) , puede definirse como un efecto perjudicial o indeseable que produce una respuesta no deseada y no esperada tras la administración de un medicamento, que ocurre con la dosis de una droga apropiada para la terapéutica, diagnóstico o profilaxis del paciente (1).

Las RAM, se pueden clasificar, tal como lo describieron Rawlins and Thompson, en reacciones tipo A o B. Las **reacciones Tipo A o Predecibles**, representa el 80% de las RAM, se caracterizan por ser: dosis dependiente, relacionada con la acción farmacológica, se v en sujetos normales; y son: *sobredosis, toxicidad, efectos colaterales inmediatos, efectos secundarios o indirectos, teratogenicidad, carcinogénesis*. Las **reacciones Tipo B o Impredecibles** representa el 20% de las RAM, se caracterizan por ser: no dosis dependiente, relacionada con la respuesta inmunológica (HS) o con las diferencias genéticas en individuos susceptibles (i-i); y son: *idiosincrasia, intolerancia, hipersensibilidad no inmunológica (Pseudoalergias o Anafilactoideas), hipersensibilidad inmunológicas (alérgicas)* (2)

De acuerdo al tiempo de aparición de las RAM, se pueden clasificar en: 1) **Inmediatas**: ocurren en menos de 1 horas, en general a los 20 minutos del contacto con el alérgeno, son Ig E mediadas, con manifestaciones clínicas de anafilaxia, por lo tanto son riesgosas lo cual requieren tratamiento inmediato porque pueden lleva a la muerte. 2) **Aceleradas o Mediatas**: ocurren entre los 60 minutos y 72 horas del contacto con el alérgeno, se expresan clínicamente como

⁸ Especialista en Alergia e Inmunología y Neumonología, Jefe del Servicio de Alergia del Htal Gral. de Agudos Dr. Cosme Argerich. Coordinador del Consultorio de Cesación Tabáquica del Htal Gral. de Agudos Dr. Cosme Argerich. Coordinador de la Red de Alergia y Asma de los Hospitales de la Ciudad de Buenos Aires, Ministerio de Salud. Vocal Director de la Asociación Argentina de Alergia e Inmunología Presidente del Comité de Asma y Epoc de la Asociación de Alergia, Asma e Inmunología "Buenos Aires" .Correspondencia Servicio de Alergia Hospital Argerich, Corbeta Pi y Margall 750, C1155AHD CABA - Argentina alergiaargerich@gmail.com



urticaria, angioedema, exantema y fiebre; raramente tiene riesgo. 3) **Tardías**: ocurren luego de 72 horas del contacto con el alérgeno, no son Ig E mediadas y sus manifestaciones clínicas son de eritema polimorfo, dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens Johnson, enfermedad del suero y fiebre por drogas, citopenias, infiltrados pulmonares con eosinofilia, pueden ser graves.

Las reacciones alérgicas a drogas pueden responder a 4 mecanismos (Clasificación de Gell y Coombs) (3):

- **Tipo I (Anafiláctica)**: IgE dependiente. Inmediata (3 a 50 minutos de administración). Intensidad no predecible (prurito leve, urticaria, angioedema hasta shock anafiláctico).
- **Tipo II (Citotóxica)**: Medicamento actúa como hapteno, uniéndose a estructuras propias, con formación de Ac. contra el complejo formado. Puede persistir largo tiempo después de suspendido el fármaco. Ej.: anemias hemolíticas o leucopenias por alergia medicamentosa.
- **Tipo III (Enfermedad del Suero, Arthus)**: 10 a 15 días después de administrado. Deposito de complejos inmunes.
- **Tipo IV (Sensibilidad retardada, inmunidad celular)**: Dermatitis de contacto. 48 a 96 horas de administrado. Estas pueden dividirse en:
 - **IV a**: Receptor inmune es IFN γ , TNF α , cel. Th1, el antígeno es presentado a la célula o por estimulación directa de célula T, células involucradas *macrófagos* y *monocitos*, ej. de patología es el eczema.
 - **IV b**: Receptor inmune es IL4, IL5, IL 13, cel. Th2, el antígeno es presentado a la célula o por estimulación directa de célula T, célula involucrada es el *eosinófilo*, ej. de patología es el exantema máculopapular o bulloso
 - **IV c**: Receptor inmune es perforina, granzima B (CTL), el antígeno asociado a la célula o por estimulación directa de célula T, célula involucrada es la *célula T*, ej. de patología es el exantema máculopapular o pústuloso, eczema
 - **IV d**: Receptor inmune es CXCL-8, IL17, GM-CSF (Cel T), el antígeno soluble es presentado a la célula o por estimulación directa de célula T, célula involucrada es el *neutrófilo*, ej. de patología es AGEP, Behcet

Existen también numerosas **Reacciones anafilactoideas**, (que simulan una reacción alérgica), pero en las que no se puede comprobar ninguno de estos mecanismos. En general son reacciones **IDIOSINCRÁSICAS**, por mecanismos de bloqueo enzimáticos, imposibles de PREVENIR por ningún método.



PROBLEMÁTICA DE LA ALERGIA A LA PENICILINA

1. Es en general, **SOBREVALORADA**, por los pacientes y luego no comprobada e investigada por los facultativos.
2. Mal investigada, al haberse estudiado con algún **test cutáneo**, del que habitualmente se desconoce el resultado o no se dispone de un informe que permita evaluar la metodología utilizada.
3. Hay **Falsa reacciones** con otros fármacos (reacciones vasovagales, ansiosas, etc.), que quedan registradas en la memoria del paciente o sus familiares como reacciones alérgicas.

FACTORES DE RIESGO A LA PENICILINA

- Edad adulta, particularmente en el grupo entre 20 y 49 años, sin diferencia de sexo y raza.
- Las formulaciones parenterales representan un mayor riesgo que las dadas por vía oral.
- A mayor dosis y frecuencia de utilización, mayor es la posibilidad de sensibilización por un mecanismo inmunológico.
- Sensibilización a hongos penicillum no es un factor de riesgo para desarrollar alergia a penicilinas.
- El antecedente de reacción previa eleva el riesgo de 4 a 6 veces.
- Los hijos de pacientes alérgicos a fármacos tienen 10 veces mayor probabilidad de efectuar estas reacciones, con respecto a la población general.
- El 0,45% de los pacientes que nunca han recibido una inyección de penicilina y que tienen un test cutáneo negativo para este fármaco y sus metabolitos, harán una reacción alérgica al recibir una primera inyección.
- Los antecedentes atópicos no aumentan el riesgo de sensibilización a betalactámicos, pero en caso de sensibilización, las reacciones suelen ser más severas.
- Reacción cruzada:
 - 1 Penicilina y cefalosporinas de 1ra generación: 50%
 - 2 Penicilina y cefalosporinas de 2da y 3ra generación: ~10%
 - 3 Reactividad aislada a cefalosporinas de tercera generación es del orden de 2%
 - 4 Reactividad clínica cruzada entre alérgicos a penicilina y cefalosporinas con distinta cadena lateral se puede cifrar entre muy infrecuente y 10%.
 - 5 Reactividad clínica entre pacientes alérgicos a penicilinas y cefalosporinas con la misma cadena lateral se puede duplicar e incluso alcanzar cifrar entre 10 y 38%.



6 Los carbapenems tienen un alto grado de reactividad cruzada con el resto de los betalactámicos, y son fármacos a evitar en caso de alergia a penicilinas.

- Utilización de otros fármacos que puedan ser inculcados como causales de la reacción (por ejemplo antiinflamatorios no esteroideos en el manejo de cuadros febriles)
- Dificultar el manejo de una reacción alérgica severa, como es el caso de los β -bloqueadores e inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, que disminuyen la respuesta a la adrenalina.
- En aquellos pacientes que han presentado reacciones anafilácticas a penicilina
 - 1) Dentro del año previo al estudio, la re exposición al fármaco conllevará una reacción actual en 90% de los casos;
 - 2) Si la reacción original ocurrió 10 años antes o más, el riesgo de desarrollar una reacción ANAFILÁCTICA DISMINUYE A 30%.

¿QUE PUEDE INFORMAR UNA PRUEBA DE TOLERANCIA A UN FÁRMACO?

- La “Prueba de Provocación Controlada” consiste en administrar el medicamento sospechoso en concentraciones crecientes, con control de signos y síntomas alérgicos y generales, hasta llegar a la concentración a utilizar. Se debe realizar en el sitio mas protegido de un Centro de Salud, con personal y medio adecuados para tratar reacciones sistémicas.
- Esta prueba solo evalúa sensibilidad alérgica tipo I, y su confiabilidad no excede los 15 días, ya que la misma prueba puede actuar como contacto previo sensibilizante.
- No hay prueba “in vivo” que pueda prevenir reacciones tipo II y III, ni pseudoalérgicas.
- La prueba de provocación implica el riesgo de reacciones generales de intensidad no predecible, por lo que se debe reservar para fármacos de necesidad ineludible, que no tengan sustitutos, no emparentados químicamente ni con la sensibilidad comprobadamente cruzada.
- No se debe realizar si no hay sospecha fundamentada de alergia a ese medicamento ni “para probar”. Tampoco si el paciente ya sufrió una reacción con dicho fármaco.

- Las reacciones alérgicas no anafilácticas se pueden estudiar por métodos de laboratorio especializado sobre los que el alergólogo puede asesorar.
- No es útil solicitar pruebas de sensibilidad a medicamentos que no vayan a ser utilizados inmediatamente. Siempre se debe especificar la droga, vía y forma farmacéutica (esto evalúa también posible sensibilidad a excipientes, colorantes, etc.).
- No se deben pedir pruebas de provocación a medicamentos de acción prolongada.
- Si lo anterior cumple con todos los requisitos antes enunciados, el médico solicitante y el paciente deben firmar el pedido, que es a su vez **consentimiento informado**.

CONDUCTAS AL INDICAR PENICILINA

1. *¿Cuál es la conducta a seguir en pacientes que requieren un β -lactámico y no tienen historia de reacciones alérgicas con estos fármacos, o bien, nunca los han utilizado?*

Según las recomendaciones internacionales, estos pacientes pueden recibir estos fármacos, **sin efectuar test cutáneos previamente**, teniendo presente que pueden presentarse reacciones en 0,5% de los pacientes que nunca los han utilizado, por lo cual, es deseable que al menos la **administración se efectúe bajo supervisión médica**, especialmente en las administraciones parenterales, con todos los recursos físicos, humanos y técnicos para tratar un shock anafiláctico. Entre 0,45 al 0.5 % de los pacientes que nunca han recibido una inyección de penicilina y que tienen un test cutáneo negativo para este fármaco y sus metabolitos, harán una reacción alérgica al recibir una primera inyección.

2. *¿Cuál es la conducta a seguir en pacientes que requieren un β -lactámico y tienen historia de reacciones alérgicas con estos fármacos?*

Según las recomendaciones internacionales, estos pacientes **se contraindican su uso, y se busca ATB alternativo de otro grupo químico de ATB**

3. *¿Cuál es la conducta a seguir en pacientes que requieren un β -lactámico y tienen historia de reacciones alérgicas con estos fármacos y no hay ATB alternativo?*

Según las recomendaciones internacionales, estos pacientes **se DESCENSIBILIZA**



VALORACIÓN DE FACTORES DE RIESGO EN GENERAL

Modificado de Dozo y Lucena

1. A. F. D. A. Antecedentes de Familiares Directos de Alergia:	
a. No presenta.....	Negativo = 0
b. Si presenta	Positivo = 1
2. A. P. A. Antecedentes Personales Alérgicos:	
a. No presenta	Negativo = 0
b. SI presenta.....	Positivo = 1
3. A. P. R. A. D. Antecedentes personales de reacciones alérgicas a drogas	
a. Para ningún grupo farmacológico.....	= 0
b. Para un solo grupo farmacológico	= 1
c. Para dos o más grupos farmacológicos	= 2
4. A. P. R. A. D. E. Antecedentes personales de reacción alérgica con la droga específica (Que se habrá de prescribir)	
a. Nunca estuvo expuesta al fármaco	= 0
b. Recibió pero no refiere reacción.....	= 0
c. Reacción leve	= 1
d. Reacción grave	= 2
5. E. P. A. B. Edad y patología de base:	
a. Menor de 60 años compensado.....	= 0
b. Mayor de 60 años descompensados.....	= 1

297

Puntaje máximo 7

A) 0 a 1 punto	Grado de Riesgo 1	Bajo
B) 2 a 3 puntos	Grado de Riesgo 2	Medio
C) 4 o más puntos	Grado de Riesgo 3	Alto



ALGORITMO DE NARANJO

RAM es: segura: > 9; probable: 5-8; posible: 1-4; improbable: 0	SI	NO	NO SABE
1) ¿Existen informes previos concluyentes acerca de esta reacción?	+1	0	0
2) El acontecimiento adverso ¿apareció después de que se administrara el fármaco sospechoso?	+2	-1	0
3) La reacción adversa ¿mejoró al interrumpirse el tratamiento o cuando se Administró un antagonista específico?	+1	0	0
4) ¿Reapareció la reacción adversa cuando se volvió a administrar el fármaco?	+2	-1	0
5) ¿Hay otras causas (distintas de la administración del fármaco) que puedan por sí mismas haber ocasionado la reacción?	-1	+2	0
6) ¿Se ha detectado el fármaco en sangre (o en otros humores) en una concentración cuya toxicidad es conocida?	+1	0	0
7) ¿Aumentó la gravedad de la reacción al aumentarse la dosis o disminuyó al reducirla?	+1	0	0
8) ¿Había sufrido el paciente una reacción similar al mismo fármaco o a fármacos análogos en alguna exposición previa?	+1	0	0
9) ¿Se confirmó el acontecimiento adverso mediante pruebas objetivas?	+1	0	0
PUNTAJE			

CONDUCTA QUE DEBE TOMAR EL MEDICO PRESCRIPTOR

El médico prescriptor de penicilina, deberá determinar el **RIESGO** que tiene el paciente de recibir la penicilina, y su indicación deberá estar justificada por la patología de base del paciente. Puede ser:



- a) Con **GRADO de RIESGO 1**, el médico prescriptor enviara al paciente al **INYECTORÍO** para su aplicación, SIN NINGUNA REALIZACION DE PRUEBA ALGUNA, y el paciente deberá permanecer en el mismo por 90 minutos, luego de su aplicación
- b) Con **GRADO de RIESGO 2 y 3**, el médico prescriptor deberá determinar si la penicilina no es imprescindible, deberá cambiarlo por otro; en cambio si la penicilina es imprescindible y no hay reemplazantes, deberá **ENVIARLO AL SERVICIO DE ALERGIA**, con la siguiente solicitud **EVALUACION DEL RIESGO A LA PENICILINA**, y *no Test o Prueba de alergia a la Penicilina*

El Servicio de Alergia, evaluara al paciente con:

1. Historia Clínica completa con un exhaustivo interrogatorio.
2. Podrá solicitar Ig E específica por RAST, inmunocap, sistema alastat, immulite; o el Test de degranulación del basofilo TDBH
3. Podrá realizar una prueba cutánea de alergia, por metodología de prick test con penicilina o con el determinante mayor peniciloil polilisina (PPL) y una mezcla de determinantes menores (MDM), llamado PRE PEN o similar, son sensibles y específicos.

Como los *prick* test pueden provocar reacciones sistémicas (1-3%) y las intradermorreacciones también (~11% de los pacientes), estos protocolos sólo pueden efectuarse en un medio donde **se puede tratar un edema de glotis**

Algunos autores aconsejan realizar las pruebas cutáneas en las **mismas condiciones que una prueba de provocación**; ya que, algunos enfermos con sensibilización extraordinaria podrían sufrir reacciones potencialmente graves.

¿QUE PUEDE INFORMAR UNA PRUEBA DE TOLERANCIA A UN FÁRMACO?

- La “Prueba de Provocación Controlada” consiste en administrar el medicamento sospechoso en concentraciones crecientes, con control de signos y síntomas alérgicos y generales, hasta llegar a la concentración a utilizar. Se debe realizar en el sitio mas protegido de un Centro de Salud, con personal y medio adecuados para tratar reacciones sistémicas.



VALORAR LOS ANTECEDENTES DE ALERGIA A PENICILINA



- Esta prueba solo evalúa sensibilidad alérgica tipo I, y su confiabilidad no excede los 15 días, ya que la misma prueba puede actuar como contacto previo sensibilizante.
- No hay prueba “in vivo” que pueda prevenir reacciones tipo II y III, ni pseudoalérgicas.
- La prueba de provocación implica el riesgo de reacciones generales de intensidad no predecible, por lo que se debe reservar para fármacos de necesidad ineludible, que no tengan sustitutos, no emparentados químicamente ni con la sensibilidad comprobadamente cruzada.
- No se debe realizar si no hay sospecha fundamentada de alergia a ese medicamento ni “para probar”. Tampoco si el paciente ya sufrió una reacción con dicho fármaco.
- Las reacciones alérgicas no anafilácticas se pueden estudiar por métodos de laboratorio especializado sobre los que el alergólogo puede asesorar.
- No es útil solicitar pruebas de sensibilidad a medicamentos que no vayan a ser utilizados inmediatamente. Siempre se debe especificar la droga, vía y forma farmacéutica (esto evalúa también posible sensibilidad a excipientes, colorantes, etc.).
- No se deben pedir pruebas de provocación a medicamentos de acción prolongada.
- Si lo anterior cumple con todos los requisitos antes enunciados, el médico solicitante y el paciente deben firmar el pedido, y realizar el **consentimiento informado**, que deberá realizarse siempre, tal lo expresado en el Anexo-Resolución 356 MSGC/09, ley N° 153, decretos N° 208/1 y N° 2316/03.

ANEXO - RESOLUCIÓN N° 356-MSGC/09

 <p style="text-align: center;">GOBIERNO DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES MINISTERIO DE SALUD</p> <p style="text-align: center;">CONSENTIMIENTO INFORMADO <i>Resolución N°/MSGC/09</i> <i>- Ley N° 153 - Decretos N° 208/01 y N° 2516/03</i></p> <p style="text-align: center;">HOSPITAL:</p>	<p>H. Clínica N°</p> <table border="1" style="width:100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width:33%; text-align: center;">D</td> <td style="width:33%; text-align: center;">M</td> <td style="width:33%; text-align: center;">A</td> </tr> <tr> <td style="height: 30px;"></td> <td></td> <td></td> </tr> </table>	D	M	A			
	D	M	A				
<p>A Datos del paciente:</p> <p>Nombre y apellido:</p> <p>Documento de Identidad</p>							
<p>LEER CON ATENCIÓN</p> <p>Este formulario contiene la información que suministra el médico sobre el estado de salud del paciente (el diagnóstico presunto o de certeza), el tratamiento que se aconseja o indica y los beneficios buscados; los riesgos típicos que presenta ese tratamiento, algún otro tratamiento o ningún tratamiento; finalmente la aceptación de la propuesta y su autorización para llevarlo a cabo o su rechazo. El presente formulario será firmado por el paciente, si no pudiera, el paciente más cercano o persona autorizada. En el reverso se encuentran las instrucciones para completar los espacios.</p>							
<p>B Diagnóstico:</p> <p>.....</p>							
<p>C Tratamiento y/o práctica propuestos:</p> <p>.....</p>							
<p>D Beneficios buscados:</p> <p>.....</p>							
<p>E Riesgos típicos del tratamiento o práctica propuestos:</p> <p>.....</p>							
<p>F Alternativas al tratamiento o práctica propuestos:</p> <p>.....</p>							
<p>G Manifestación de aceptación o rechazo: HE COMPRENDIDO LA EXPLICACIÓN Y ACEPTO - RECHAZO EL TRATAMIENTO (tachar lo que no corresponde)</p> <p>Firma y Aclaración</p>							
<p>H Observaciones y preguntas:</p> <p>.....</p>							
<p>I Firmas (aclarando nombre y apellido):</p> <table style="width:100%; margin-top: 10px;"> <tr> <td style="width:25%; text-align: center;"> _____ <i>Paciente o Familiar</i> </td> <td style="width:25%; text-align: center;"> _____ <i>Testigo - DNI</i> </td> <td style="width:25%; text-align: center;"> _____ <i>Médico del equipo Tratante</i> <i>N° de Matrícula</i> </td> <td style="width:25%; text-align: center;"> _____ <i>Jefe de Servicio</i> <i>N° de Matrícula</i> </td> </tr> </table>		_____ <i>Paciente o Familiar</i>	_____ <i>Testigo - DNI</i>	_____ <i>Médico del equipo Tratante</i> <i>N° de Matrícula</i>	_____ <i>Jefe de Servicio</i> <i>N° de Matrícula</i>		
_____ <i>Paciente o Familiar</i>	_____ <i>Testigo - DNI</i>	_____ <i>Médico del equipo Tratante</i> <i>N° de Matrícula</i>	_____ <i>Jefe de Servicio</i> <i>N° de Matrícula</i>				



Bibliografía

1. Vigilancia Epidemiológica Internacional, Informe Técnico, 425; 1969
2. Bosuquet J, Demoly P, Romano A et al. Allergy 2009;64:194-203
Pichler WJ, Up to Date 2010
3. Pichler WJ et al, Med Clin N Am 2010; 94:645-64
4. Lucena, Guillermo , Dozo, Gloria, Reacciones adversas a medicamentos: valoración de los factores de riesgo y pautas de manejo. ISBN: 978-950-43-4079-9; 3/1992
3. Naranjo CA, Busto UE. Reacciones adversas a medicamentos. En: Naranjo CA, du Souich P, Busto UE, Métodos en Farmacología Clínica. Organización Panamericana de la Salud. OPS; 1992. p. 330-350
5. Brown B C, Price E V, Moore M B. Penicilloyl polylysine as an intradermal test of penicillin sensitivity. JAMA 1964; 189: 599-604.
6. Torres M J, Romano A, Mayorga C, Moya M C, Guzmán A E, Reche M et al. Diagnostic evaluation of a large group of patients with immediate allergy to penicillins: the role of skin testing. Allergy 2001; 56: 850-6

