Actualidades en Alergia, Asma e Inmunología

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

Vol. XIV – Nº 2 – Año 2013

Congreso Argentino Multidisciplinario en Asma, Alergia e Inmunología

XX Encuentro de Grupos de Investigación y Estudio

Congreso xx aniversario

24, 25 y 26 de Octubre de 2013

Hotel Claridge - Tucumán 535 - CABA

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-Dra. Ana Koatz-Dr. Roberto Portes

Libro Actualidades en Alergia, Asma e Inmunología –
Vol XIV – Nº 2 – Año 2013
XIII Congreso Argentino Multidisciplinario en
Asma, Alergia e Inmunología
XX Encuentro de grupos de Investigación y estudio
Congreso XX Aniversario

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.

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

PALABRAS DE BIENVENIDA

Como es habitual nuestra Institución realiza su Congreso anual, éste, del 2013 tiene un significado especial para todos los que formamos parte de AAIBA, festejar nuestro 20 aniversario. Parece que fue ayer ese 3 de diciembre de 1993 en que reunidos un grupo de jóvenes especialistas decidimos fundar una nueva asociación de Alergia e Inmunología que fuera multidisciplinaria e interdisciplinaria. Quisimos que fuera abierta para todos aquellos profesionales médicos interesados en el estudio e investigación de la especialidad y de otras especialidades que convergieran en ella.

Contamos con maestros como el **Dr. Samuel Azar** que nos guió para concretar el objetivo de ser partícipe de una Institución diferente en la que organizados en distintos grupos de investigación y estudio aprendimos a compartir con dermatólogos, otorrinolaringólogos, psiquiatras, psicólogos fonoaudiólogos, kinesiólogos, clínicos, pediatras, neumonólogos, para lograr un mejor estudio y terapéutica para nuestros pacientes.

El **Dr. Félix Pal** con una larga trayectoria científica y docente se hizo cargo de la carrera universitaria de especialistas en Alergia e Inmunología Clínica logrando capacitar a numerosos jóvenes con una sólida formación, tarea que continuaron Los Dres. Ana Koatz y Daniel Berrutti con total éxito.

El **Dr. Edgardo Bevacqua** pediatra de prestigio nos apoyó para la formación del grupo pediátrico de AAIBA.

La Dra. Noemí Coe se hizo cargo desde los inicios de vincular la otorrinolaringología con la especialidad.

La **Dra. Marta La Forgia** hizo lo suyo con relación a la dermatología.

La **Dra. Nora Koszer** con su comité psique nos enseño a relacionar la mente y el cuerpo.

En fin, sería largo de enumerar, corriendo el riesgo de olvidarme de algunos nombres, a todos aquellos que le han dado brillo a nuestra entidad. No puedo

dejar de mencionar el agradecimiento a muchas empresas que nos apoyaron desde el inicio, que hicieron posible que realizáramos nuestro objetivo. Cabe destacar especialmente a los laboratorios Roemmers a través de los señores Moreno y Smith que en aquellos años hicieron lo imposible para que pudiéramos sortear inconvenientes sobre todo financieros. Laboratorio Aventis quien nos trajo

nuestra primera computadora (en los nombres de Claudio Salvagni y Diego Salgado), Laboratorios Mouzo uno de los primeros elaboradores de antígenos y vacunas para nuestra especialidad que a través de su dueño el Sr. Mouzo y la Dra. González colaboró para que contáramos con material de calidad y ético para el tratamiento específico de nuestros pacientes, Schering Plough, Glaxo, Phoenix y así le fueron siguiendo, confiando en nuestra seriedad e idoneidad, Casasco, Cassara, Alergo Pharma, Montpellier, Astra Zeneca, Merck Sharp & Dohme , Investi, Q alergia, Diater, Danone, Lazar ….

Agradecemos especialmente a la Universidad Maimónides por acoger a AAIBA en el marco de su institución.

Gracias a todos los que confiaron y apoyaron nuestra labor científica y a los que a través de los años participan de nuestro programa. Gracias a todos los que concurren para aprender y aportar experiencias.

Feliz 20 aniversario para todos!

Dr. Roberto Portes

La máquina del tiempo

Súbase conmigo a la máquina del tiempo, la pondremos rumbo al año 1993, utilizaremos como combustible ***la memoria***, ¡sujétese!

Ya estamos. Ahora bajemos y caminemos juntos por la calle Vidt desde Santa Fe en sentido a Las Heras, crucemos Arenales, le parecerá que allí termina la calle, pero no ¡Sígame! ¿Ve? hay una puerta, entremos. Es un restaurant, con más precisión es una parrilla. La calle Vidt termina justamente en el fondo del local.

Hoy es viernes y son las 12.30, vayamos acercándonos a aquella mesa que está en el centro del salón, donde hay un grupo de personas sentadas en torno a ella. Todos son mis amigos, con quienes me reúno aquí periódicamente, desde hace varios meses.

Acerquémonos un poco más, ¿los escucha?... Están debatiendo con entusiasmo, con sus mentes funcionando a pleno, imaginando, buscando posibilidades. Si le intriga saber por qué están reunidos aquí, yo se lo diré. Trabajan para concretar un proyecto: Construir un espacio para que todos aquellos que se dediquen a la especialidad de alergia e inmunología puedan reunirse para estudiar, investigar, enseñar y aprender. Pero que sea diferente a lo conocido hasta ahora, donde cada uno pueda actuar de una manera acorde con sus principios, respetando la dignidad del otro. Que haya solidaridad entre sus integrantes, empatía y tolerancia, con igualdad de derechos, libre de prejuicios y bloqueos del pasado. Un ámbito innovador en el que puedan participar además, otras disciplinas relacionadas con la especialidad para ampliar aun más el horizonte.

¿Escucha las voces? están amalgamadas con olor a achuras y carne asada, le garantizo que estas palabras entusiastas, estarán para siempre en la mente de los amigos allí reunidos. ¿Sabe cómo se llama este local?

“Vid al Fondo”.

Volvamos a subir a la máquina del tiempo para entrar en el presente. Quiero comentarle que es posible que aquel restaurant ya no exista más, pero es importante que sepa que allí se gestó la Asociación de Alergia Asma e Inmunología “Buenos Aires”.

Le comentaré que los encuentros continuaron, pero ya no en ese lugar, sino en su primera sede de la calle Corrientes….en un edificio histórico cuya cúpula está plasmada en el isotipo de la Asociación.

Permítame algunas reflexiones. Las Instituciones que nacen y crecen con toda la potencialidad y entusiasmo de sus creadores, generan actividades que trascienden al tiempo y a las personas. Todos los que constituyeron AAIBA han dejado allí, una parte importante de sus vidas. Por eso nadie ha pasado ni

pasará por ella en vano, porque quedarán las huellas de su esfuerzo y sus peculiaridades, impresas permanentemente, con el mismo espíritu que comenzaron a construirla.

Ud. ya ha visto como y porque se formó AAIBA, ahora agradecemos su compañía en este congreso en el que festejamos los 20 años de su nacimiento. Y verá como todos los asistentes tendrán participación y protagonismo.

Su presencia es para todos nosotros muy grata y la sentimos como un reconocimiento a la intensa actividad educativa y científica, que se viene realizando desde hace 20 años. Podrá compartir el espíritu de camaradería y amistad que ha sido una constante en nuestra entidad. Y seguramente se contagiará del mismo fervor y alegría que poseían aquellos amigos reunidos en torno a la mesa de **“Vidt al Fondo**”.

Samuel Azar

Sumario

Alergia Alimentaria
Probioticos y su utilidad en la práctica clínica 12

Diagnostico de alergia alimentaria a traves del laboratorio especializado y los test cutáneos 15

Alergenos alimentarios más frecuentes en niños y en adultos 20

Síndrome de Alergia cruzada entre Látex y Frutas 25

En busca de un quirófano libre de látex 27

Reacciones cruzadas entre alimentos. 31

Polinosis y alergia alimentaria 34

¿Existe un tratamiento curativo de alergia alimentaria? 40

Arboles de la esperanza y las alergias 44

Formulas de reemplazo en pacientes alergicos a la proteina de la leche de vaca 50

Medicina alternativa en alergia alimentaria.

Homeopatía como terapéutica frente a los pacientes con trastornos alérgicos. 55

Comprensión de los mecanismos de la Alergia según la Medicina Tradicional China, (MTCH) 60
Aditivos alimentarios y alergia en pediatría. 61

Alergia Alimentaria en Medicina Veterinaria 66

Enfermedades autoinmunes

Qué Déficits Inmunes sospechar ante Artritis Reumatoidea
Artritis Reumatoidea Juvenil 69

Qué Déficits Inmunes sospechar ante LES 73

Qué Déficits Inmunes sospechar ante Endocrinopatías Autoinmunes 78

Asma, Epoc y Tabaquismo

Introducción 81

Rol de la pequeña vía aérea en las enfermedades obstructivas 85

EPOC y Atopía 88

Asma y Tabaco 93

Implicancias de los fenotipos en EPOC 95

Tipos e implicancias de los fenotipos del asma 104

Diagnostico diferencial entre asma y EPOC 110

Atención del asma en atención primaria 113

EPOC en atención primaria 116

Asma en el adulto mayor 121

Atención de la EPOC en el adulto mayor. 126

Terapéuticas del asma, nuevas medicaciones 131

Terapéutica de la EPOC: nuevas terapéuticas (farmacológicas y no farmacológicas) 133

Prevención y Educación en Asma y EPOC 136

EPOC y asma en emergencia 142

Tabaquismo y EPOC 149

Impacto de las patologías de la vía aérea superior sobre la vía aérea inferior, en las enfermedades obstructivas bronquiales. Vía aérea única 152

Novedades en Inmunoterapia

Introducción 156

Adyuvantes en Inmunoterapia especifica con alérgenos. Avances y desafiós**.** 158

Adyuvantes y Conservantes de la Inmunoterapia específica: Beneficios y efectos indeseables 166

Inmunoterapia en dermatitis atópica 171

Dosis y mezclas apropiadas de la Inmunoterapia subcutánea y sublingual 173

Nuevas rutas para la inmunoterapia con alérgenos 181

Pediatria

Comité de Pediatría 185

Asma bronquial en pediatría 186

Atelectasias: mecanismo, diagnostico y manejo. Rol de la medicacion antiasmatica. 191

Neumonitis 195

Asma en niños pre-escolares: diagnóstico y tratamiento 201

Inflamometria en el niño con asma 206

Infección por rinovirus en la infancia y niño pequeño relacion con sibilancias y asma 208

Dermatitis Atópica –DA 212

Infecciones recurrentes en el niño inmunoalérgico. 217

Tos crónica en el niño clínica, diagnostico y tratamiento. 221

Alergia a leche de vaca 225

Desarrollos PNIE para el niño con asma 231

Alergia a drogas

Diagnóstico de alergia a drogas “in vitro” 234

Herramientas de diagnóstico in vitro para sensibilidad a fármacos no IgE dependiente. 236

Pruebas Cutáneas: prick test, IDR. 237

Vías Aéreas superiores

OMA recurrente asociada a déficit selectivo de Ig A 241

Otitis media aguda recurrente.
Lactancia materna como factor protector 244

El niño con infecciones recurrentes: un desafío para el Pediatra 248

¿Puede predecirse la otitis media recurrente a través
de marcadores inmunológicos o genéticos? 252

Calidad de vida y rinitis alérgica 255

Calidad de vida en Rinitis 258

Rinosinusitis fúngica. Cuáles son las estrategias prácticas
para el manejo clínico 261

Pruebas de alergia en niños con rinitis.
¿Cómo, cuándo y por qué? 265

Atención primaria de la salud en la detección de la rinitis alérgica 272

El rol de la inmunidad innata en la rinosinusitis crónica**.** 273

Funciones del tejido linfoide asociado a la nariz (nalt) en la rinitis alérgica 276

Amigdalectomía, si o no 279

Vacunas bacterianas como adyuvantes en pacientes alérgicos
con Infecciones a repetición 281

Respirador bucal 286

El niño respirador bucal cronico como “matriz de disfuncion” 289

Sociedad Argentina de la voz (SAV)
Patología de vía aérea superior y alteraciones de la voz:
diagnóstico de disfonía

Laringitis inespecíficas 299

Laringitis por reflujo Faringolaringeo 303

Diagnostico de disfonías por abuso vocal 306

Evaluación Perceptual 312

Alergia y voz: análisis acústico. 313

Tratamiento para la disfonía 314

Anamnesis 317

Aporte psicoanalítico en el abordaje de disfonías 318

Simposio Rinitis Alérgica, alteraciones del olfato y disfunción sexual

El Olfato: el más personal, insustancial, frágil y persistente de los sentidos 320

Simposio Vía aérea superior: Inmunomodulación

Inmunomodulación y alergia en vías respiratorias 323

¿Antibióticos como Inmunomoduladores? Acción de la claritromicina 332

Nuestro agradecimiento al Sr. Daniel Garré y por su intermedio al Laboratorio Casasco, al cual representa, sin cuya colaboración no hubiera sido posible la edición del presente libro

TALLER ALERGIA ALIMENTARIA

Coordinador general: Dr. Daniel Berrutti

PROBIOTICOS Y SU UTILIDAD EN LA PRÁCTICA CLINICA.

Coordinadora: Dra. Gisela Loreley Haberkorn -Médica Pediatra, Hospital Materno Infantil San Roque, Paraná (Entre Ríos), Alumna 3er. Año de la Carrera a distancia Alergia e inmunología (AAIBA)-Integrantes: Dra. Ana Irurzun, Lic. Analía Bruno, Dr. José Furnari

Introducción

A comienzos del siglo XX el científico Elie Metchnikoff postuló su hipótesis acerca de la influencia de la microbiota intestinal sobre el envejecimiento. Según él, los procesos de putrefacción en el intestino permitían la formación de toxinas que contribuían a la degeneración del cuerpo y propuso que el consumo de bacterias ácido lácticas en la leche fermentada podía disminuir los efectos adversos y reducir los procesos dañinos en el organismo. En 1930, Minoru Shirota aisló de heces humanas una cepa de Lactobacillus casei que posteriormente cultivó en un medio lácteo para originar una bebida con probióticos. En 1965, Lilly y Stilwell utilizaron por primera vez el término probiótico para describir aquellas sustancias secretadas por un microorganismo que estimulan el crecimiento de otro, en contraposición al término antibiótico. Pero, fue en 1974 cuando Parker utilizó el término como hoy lo conocemos: organismos vivos que al ser ingeridos en cantidades adecuadas confieren un beneficio saludable en el huésped. Sin embargo, este concepto continua evolucionando, y actualmente la definición de probióticos es más amplia y estructurada.

Composición

Los probióticos son microorganismos vivos, principalmente bacterias, no patógenas, utilizados en forma de suplemento alimenticio, que tras ser ingeridos en cantidades suficientes, mejoran el equilibrio microbiano intestinal y provocan efectos benéficos sobre la salud de quienes los ingieren.

En algunos estudios se han observado diferencias entre la composición de la flora microbiana de pacientes alérgicos e individuos sanos. Por esto y dadas sus propiedades inmunomoduladoras, ha recibido considerable atención la posibilidad de utilizar los probióticos para la prevención y/o tratamiento de alergias. Sin embargo, hasta el momento pocos estudios han encontrado resultados positivos sobre su uso terapéutico en pacientes alérgicos, especialmente a temprana edad. Un metaanálisis en el que se evalúo el efecto de los probióticos en la dermatitis atópica en niños, encontró un modesto efecto benéfico, sobre todo en pacientes con un nivel moderadamente severo de la enfermedad. En una publicación reciente de Van de Pol y col (2010), se demostró que un simbiótico, mezcla de la cepa Bifidobacterium breve M-16V con varios prebióticos, reduce significativamente la producción de citocinas Th2 y mejora el pico espiratorio forzado (PEF) después del reto alergénico en adultos asmáticos y alérgicos a los ácaros. Otros estudios mostraron que el consumo de diferentes cepas de

probióticos mejora los síntomas de la enfermedad alérgica en personas con riesgo de dermatitis atópica. Al contrario de lo que se ha observado en su uso terapéutico, los probióticos han mostrado un mejor comportamiento en la prevención de las alergias. Las investigaciones en gestantes han cobrado importancia debido a su potencial efecto en el sistema inmune del feto para la prevención futura de alergias. Los estudios indican que los probióticos pueden aumentar el potencial inmunológico de la leche materna y disminuir la sensibilización a alergias. La administración con Lactobacillus rhamnosus GG durante las cuatro semanas antes de dar a luz y en niños hasta de 3 meses después del nacimiento incrementó el potencial de inmunoprotección proporcionado por la leche materna, evaluado a través del incremento en la concentración del factor transformante de crecimiento β2 presente en la leche y además disminuyó significativamente el riesgo de desarrollar eczema atópico comparado con hijos de madres del grupo control durante los primeros dos años de vida de los hijos (15% y 47%, respectivamente). Otro estudio mostró que la suplementación con probióticos durante la gestación y durante la lactancia disminuía el riesgo de sensibilización a alergia en hijos de madres con dermatitis atópica. Otros estudios no muestran efectos positivos sobre la prevención de eczema atópico y la respuesta inmune del feto.El momento preciso para la intervención durante la gestación o en la lactancia no está totalmente claro aunque la mayoría de la evidencia indica que los mejores resultados preventivos se observan cuando se incluye la suplementación prenatal del probiótico, mientras que la administración después del nacimiento no muestra reducciones significativas del riesgo de alergias como el eczema. Se puede deducir que los probióticos tienen efectos benéficos y muy potenciales en la prevención de alergias en niños con historia familiar y con alto riesgo de padecerlas, por lo cual, el consumo de probióticos desde la gestación y en el periodo de lactancia podría contribuir a disminuir los síntomas de estas alergias, sobre todo en niños, en los que la alergia es más severa.

Dadas sus propiedades inmunomoduladoras, actualmente se evalúa la utilidad de los probióticos en el manejo preventivo o terapéutico de enfermedades inflamatorias. Los mecanismos de interacción de los probióticos con las células del sistema inmune son diversos. En el caso de las bacterias ácido lácticas, se ha observado que pueden ser captadas por las células M presentes en el epitelio y facilitar la estimulación del tejido linfoide asociado a la mucosa intestinal. Las células dendríticas pueden capturar bacterias probióticas al tener prolongaciones citoplasmáticas que pueden acceder al espacio luminal. Muchos de los efectos inducidos por los probióticos dependen de la interacción del microorganismo con la célula dendrítica, dada la capacidad que tiene de polarizar la respuesta inmunológica adaptativa. El efecto sobre la maduración de esta célula presentadora de antígeno y en su producción de citocinas depende de la cepa de probiótico, observándose casos de inhibición o estimulación de la producción de citocinas IL-10 e IL-12 lo cual, puede favorecer un estado de tolerancia o una respuesta inmune Th1, respectivamente. Los efectos observados dependen del tipo celular estudiado. Mientras en células derivadas del bazo el Lactobacillus casei induce una fuerte respuesta Th1, valorada de acuerdo a los niveles de IL-12

producidos, en las placas de Peyer el efecto inductor por la producción de IL-12 es más bajo. Las células epiteliales son estimuladas cuando interactúan con las bacterias probióticas. Aunque aparentemente, estos probióticos están generando más inflamación, la estimulación de este tipo de respuesta innata se asocia a una inhibición del desarrollo de la enfermedad de Crohn. Otros procesos inmunológicos que favorecen los probióticos son la producción de la inmunoglobulina A y M, la modulación de la producción de citocinas de la respuesta adaptativa, la liberación de quemoquinas, la activación de las células asesinas naturales y el desarrollo de células T reguladoras.

La modulación de la actividad fagocítica es otro de los efectos de los probióticos. Se ha documentado por una parte en voluntarios sanos, que la eliminación de alimentos fermentados en la dieta por dos semanas disminuye la actividad fagocítica de los leucocitos. Por otra parte el consumo de leche fermentada con L. acidophilus o L. johnsonii por tres semanas, aumenta la capacidad fagocítica. Del mismo modo, el consumo de L. gasseri y L. coryniformis por 2 semanas aumenta la actividad fagocítica de monocitos o neutrófilos en sujetos saludables. La modulación del sistema inmune por parte de los probióticos puede tener beneficios para las personas en las diferentes etapas de la vida. En niños con antecedentes familiares de eczema atópico se ha documentado el beneficio de los probióticos en la prevención de esta enfermedad, incluso desde el periodo de gestación a través de la suplementación a la madre como posterior al nacimiento, suministrándolos por vía oral.

Existe evidencia del beneficio del tratamiento con bacterias ácido lácticas en niños, en pacientes desnutridos y adolescentes con diarrea. En cuanto a los jóvenes y adultos, se ha investigado la modulación del sistema inmune de bacterias ácido lácticas en personas sometidas a estrés, en prevención de infecciones del tracto urinario de mujeres en edad fértil y en el tratamiento de la alergia. Sin embargo, aún falta mayor investigación pues los estudios sobre estos efectos siguen siendo controvertidos y la evidencia existente no se considera concluyente. En el adulto mayor los estudios se han focalizado en observar la capacidad de los probióticos para contrarrestar la disminución del funcionamiento del sistema inmune que se presenta a esta edad.

En resumen, los diferentes estudios muestran la viabilidad de utilizar los probióticos para modular el sistema inmunológico, prevenir infecciones y controlar el proceso inflamatorio, pero los resultados son diversos, por lo cual, es necesario realizar investigaciones que disminuyan la brecha entre las diferencias que se encuentran con factores como: cepa o especie utilizada, dosis del probiótico, tiempo de suplementación y características de los sujetos estudiados. Lo anterior, permitirá realizar comparaciones y establecer conclusiones que beneficien el uso terapéutico y preventivo de los probióticos sobre el sistema inmune.

Bibliografía

1. Álvarez Calatayud, G. Aplicaciones clínicas del empleo de probióticos en pediatría. Nutrición hospitalaria. Hospital Gregorio Marañón, Madrid, España. 2013
2. Manzano, C. Efectos clínicos de los probióticos: qué dice la evidencia. Grupo de investigación nutrición y salud, Instituto Alpina. Bogotá, Colombia. 2012.
3. Panisello Royo, J. Nutrición e inversión en salud Revista Pediatría Atención Primaria. Madrid, España. 2011

DIAGNOSTICO DE ALERGIA ALIMENTARIA A TRAVES DEL LABORATORIO ESPECIALIZADO Y LOS TEST CUTANEOS.

Coordinadora: Dra. Portnoy Micaela
Medica Especialista en Pediatría, Inmunóloga Infantil
Integrantes: Dr. Colon Cedeño, Dr. Adrián Lara, Dr. Aníbal Kumaga,

Cuándo debe sospecharse Alergia Alimentaria (AA)

El diagnóstico de alergia alimentaria se desarrolla en tres etapas: historia clínica, identificación de la IgE específica y prueba de exposición controlada.

Historia Clínica

1) Datos referidos al cuadro clínico

-Síntomas: cutaneos (urticaria aguda, angioedema, síndrome de alergia oral, dermatitis atópica), digestivos, respiratorios y anafilaxia.

-Tiempo de aparición: la relación inmediata o en menos de una hora entre la ingesta del alimento y los síntomas es indicio de sensibilización.

-Gravedad: afectación del estado general, duración de los síntomas y necesidad de tratamiento.

-Frecuencia: brinda información sobre gravedad y orienta hacia alimentos que se consumen en determinadas épocas del año.

-Tiempo transcurrido desde el último episodio: en la infancia es habitual la evolución hacia tolerancia.

2) Datos referidos al alimento

-Identificación: el alimento puede ser directamente señalado o detectado a traves del interrogatorio dirigido. Es de utilidad llevar un diario alimentario. En el niño pequeño, la introducción paulatina de los alimentos facilita la identificación.

-Cantidad ingerida: en pacientes muy sensibles, son suficientes mínimas cantidades de alimentos para provocar los síntomas, pero lo habitual es que se necesite una dosis umbral, diferente para cada individuo e incluso variable en el tiempo.

-Tolerancia previa o posterior: la tolerancia posterior descarta alergia actual. La tolerancia previa es casi habitual, aunque pueden desencadenarse los síntomas con el primer contacto aparente.

-Presentación del alimento: crudo o elaborado, completo o parte de el. Investigar si el contacto directo o indirecto o la inhalación del alimento provocan síntomas.

-Alimentos ocultos y contaminantes: en algunos casos el alergeno responsable no es el alimento principal, sino otros alimentos añadidos, conocidos o no, o sustancias derivadas de estos.

-Reacciones cruzadas: la existencia de clínica anterior o posterior frente a otros alimentos relacionados taxonómicamente es frecuente, pero en ocasiones no está presente. Si un paciente ha presentado clínica con un determinado alimento, el resto de los alimentos de ese grupo deberá ser estudiado.

3) Datos referentes al paciente:

Edad actual y de comienzo de los síntomas. A partir de la adolescencia la tolerancia es rara.

Reacciones mediadas por IgE

Más comunes en niños, afectando al 6% de los menores de 5 años, especialmente en aquellos con manifestaciones atopicas.

A pesar de que cualquier alimento puede causar una reacción alérgica, los síntomas luego de la ingesta de ciertos alimentos, deben hacer sospechar AA, especialmente en atopicos, por ejemplo: leche, huevo y maní, nueces y mariscos. Cuando se evalúa a pacientes mayores, deben considerarse otros factores complementarios como ejercicio, consumo de alcohol, aspirina u otros AINES.

Un mix de reacciones IgE mediadas y no mediadas por IgE deben ser sospechadas cuando los síntomas, que generalmente involucran el tracto gastrointestinal, son más crónicos, no resuelven rápidamente y no están asociados estrechamente con algún alimento en particular. A pesar de que una sola enfermedad tenga claros mecanismos mixtos, algunas pueden manifestarse en respuesta a gatillos dependientes o independientes de IgE, por ejemplo la urticaria por contacto, que puede ser gatillada directamente por el contacto con el alimento y la piel, pero los síntomas pueden ser IgE mediados o no mediados.

Pruebas cutáneas:

Es la herramienta de mayor uso por el alergista y constituye el paradigma en el diagnóstico de las enfermedades alérgicas. Es barata, rápida, cómoda, útil, y cualquier alimento puede ser testificado (incluso alimentos frescos).
Este tipo de pruebas descubre IgE específica unida a las células. La histopatología de la prueba cutánea tiene dos fases, inmediata y tardía. La fase inmediata se caracteriza por la unión del alérgeno a investigar a las moléculas de IgE en la superficie de mastocitos con liberación de histamina y triptasa y otras sustancias: neuroquinina A y sustancia P. La histamina es capaz de estimular la liberación de sustancia P desde las terminaciones axonales provocando un feedback positivo en la liberación de histamina a través de mecanismo inespecíficos. La liberación de mediadores actúa sobre vasos sanguíneos provocando vasodilatación y aumento de la permeabilidad vascular generando la pápula y eritema que caracteriza la positividad de este tipo de reacciones. Luego de la reacción inmediata, la

liberación de histamina se mantiene durante varias horas. Esto lleva a una segunda fase, reacción de fase tardía. La histamina estimula la expresión de moléculas de adhesión celular en el endotelio vascular incrementando el aflujo celular.

Las primeras células que llegan al sitio de la reacción se activan produciendo lactoferrina, IL 8 y RANTES que actúan incrementando el aflujo de células al sitio de la reacción. Los eosinófilos y los linfocitos son los principales tipos celulares que se acumulan y activan en el sitio de la reacción y liberan histamina, calicreína, tromboxano B2, prostaglandina D2, leucotrieno C4, PAF e IL 5. Esta reacción se mantiene en el tiempo hasta 12-16 horas de realizada la prueba. Es útil en: sme alergia polen / alimento, anafilaxia gastrointestinal, esofagitis eosinofilica alérgica, gastroenteritis eosinofílica alérgica, urticaria aguda y crónica, dermatitis atópica, rinoconjuntivitis alérgica y asma bronquial.

Prick test:

Método de elección para demostrar sensibilización mediada por IgE. Una prueba positiva, debe interpretarse según los datos de la historia clínica y puede necesitar complementarse con una provocación oral.

Se deposita una gota del extracto alergénico sobre la piel del paciente punzando luego con lanceta, sin provocar sangrado. Se lee a los 15 min y se considera positiva con un diámetro de papula mayor al control negativo al menos en 3 mm.

Prick to Prick:

Se realiza con el alimento propiamente dicho, en lugar de con un extracto elaborado. Se punciona con la lanceta el alimento y luego la piel del paciente. Es útil en especial con alimentos que tienen antígenos lábiles y cuando no se dispone de un buen antígeno estandarizado.

Pruebas intradérmicas:

No ofrecen ventajas sobre el Prick. Es poco específica y tiene riesgos de producir reacciones sistémicas en pacientes muy sensibilizados.

Estudios in Vitro

IgE total: informa sobre la constitución atópica pero no sobre alergia a alimentos en especial.

IgE sérica especifica. RAST (radioactive allergosorbent test) e InmunoCAP (método que detecta Ac IgE específico contra un alérgeno determinado pero este Ac debe ser circulante): tienen una sensibilidad similar o inferior al Prick. Al igual que para este, el valor predictivo negativo es alto, pero no así la especificidad y el valor predictivo positivo. Los resultados también varían de acuerdo a cada alimento. La IgE específica como alternativa a pruebas cutáneas esta indicada cuando existe afectación cutánea, cuando el paciente no puede suspender la medicación antihistamínica o existe riesgo de desencadenar una reacción anafiláctica. Resulta cara y los resultados no son inmediatos, necesitando tecnología específica.

Otros métodos

- **Liberación de histamina**: método indirecto para detectar IgE especifica por estimulo in vitro de basófilos. Debe realizarse en células viables, presenta mayor volumen de extracción y solo puede hacerse una determinación con cada muestra. No es accesible a la mayoría de los médicos.
- **Patch test**: útil en jóvenes con dermatitis atópica con componente inmune celular. El parche se coloca durante 48 a 96 horas y busca reproducir la lesión sobre piel sana. Se aplica en el espacio vertebro escapular.
- **Determinación de histamina plasmática y metil-histamina urinaria**: sensible pero poco específica.
- **Determinación de triptasa**: muy específica, poco sensible.
- **Determinación de proteína catiónica del eosinófilo**: poco documentada en alergia alimentaria.

Pruebas de provocación/ tolerancia

La provocación o exposición controlada es la única prueba que permite diagnosticar con certeza una reacción adversa a alimentos. Debe realizarse siempre por personal sanitario entrenado y con un consentimiento informado. En los casos sugestivos de anafilaxia inducida por ejercicio y alimentos, la provocación oral debe seguirse de la realización de ejercicio similar al que desencadena la reacción.

Modalidades de provocación

- **Provocación oral abierta**: sencilla, bien aceptada por los pacientes y su negatividad no necesita confirmación. Es de elección cuando el contacto con la mucosa oral es indispensable. La ansiedad del paciente puede influir en los resultados.
- **Provocación oral simple ciego controlada con placebo**: el alimento se enmascara para modificar consistencia, olor y sabor. Útil si se temen reacciones subjetivas.
- **Provocación oral doble ciego controlada con placebo**: es el gold standard en el diagnostico de AA. Su negatividad debe ser confirmada con una provocación abierta. Es la prueba definitiva en reacciones subjetivas, en pacientes con condicionamiento psicológico y provocaciones abiertas dudosa. Primero se debe realizar una dieta de eliminación previa con mejoría clínica. Antes de cada administración de placebo o alimento se debe realizar la medición de los signos vitales y de pico flujo. Durante la prueba se debe llevar un control clínico estricto. Una vez terminada, si fue negativa, se debe observar ambulatoriamente por 48 horas.

Biopsia en alergia por alimentos

Diagnóstico de certeza, su uso está relegada a las condiciones en las que la aproximación diagnóstica de otra manera es imposible. Útil en patología con perfil mixto. De utilidad relativa en: esofagitis eosinofílica alérgica, enterocolitis eosinofílica alérgica, proctocolitis inducida por alimentos. Tiene indicación absoluta en las hipersensibilidades por alimentos como en enfermedad celíaca, dermatitis herpetiforme, Sme de Heiner.

Bibliografía

1. -Boyce et al. GUIDELINES FOR THE DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF FOOD ALLERGY in the United States: report of the NIAID-Sponsored Expert Panel, 2010. J Allergy Clin Immunol vol 126, number 6.
2. -Schneider Chafen JJ, Newberry SJ, Riedl MA, Bravata DM, Maglione M, Suttorp MJ et al. Diagnosing and managing
3. common food allergies: a systematic review. JAMA. 2010;303(18):1848-56.
4. -Aproximación práctica al diagnóstico de la alergia alimentaria. Góngora-Meléndez M A, Sienra-Monge J J L, Río-Navarro B E, Ávila C L. Bol Med Hosp Infant Mex 2010; 67: 390-7.
5. Antonella Cianferoni and Jonathan M Spergel. Food Allergy: Review, Classification and Diagnosis. Allergology International. 2009;58:457-466
6. Eckman J , Saini S and Hamilton R G. Diagnostic evaluation of food-related allergic diseases. Allergy, Asthma & Clinical Immunology 2009, 5:2.
7. -Karla Soares-Weiser et al The diagnosis of food allergy: protocol for a systematic review on behalf of the EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Group. Clin Transl Allergy. 2013; 3: 18.
8. -Chafen, J. Diagnosing and managing common food allergies. A systematic review. *JAMA.* 2010;303(18):1848-1856.
9. -Berni Canani R, Ruotolo S, Discepolo V, Troncone R. The diagnosis of food allergy in children. *Curr Opin Pediatr* 2008;2**0**:584-9.
10. -Hill DJ, Hosking CS, Reyes-Benito LV. Reducing the need for food allergen challenges in young children: a comparison of in vitro with in vivo tests. *Clin Exp Allergy* 2001;**31**: 1031-5.
11. -Mukoyama T, Nishima S, Arita M *et al*. Guidelines for diagnosis and management of pediatric food allergy in Japan. *Allergol Int* 2007;**56**:349-61.
12. -Komei Ito and Atsuo Urisu, Diagnosis of Food Allergy Based on Oral Food Challenge Test, Allergology International Vol 58, No4, 2009 www.jsaweb.jp
13. -Crespo, JF et al. Food allergy in adulthood. Allergy 2003; 58(2): 98-113
14. -Frick, O. Allergy and asthma. Practical diagnosis and management 2008. food allergy. 215-220.
15. -Shekelle P, Maglione M, Riedl M. Food Allergy: Evidence Report. *http://www.rand.org/health/centers/epc/*. Accessed April 8, 2010
16. -Isolauri E, Turjanmaa K. Combined skin prick and patch testing enhances identification of food allergy in infants with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 1996;97(1 pt 1):9-15
17. -Sampson HA. Utility of food-specific IgE concentrations in predicting symptomatic food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;107(5):891-896
18. -Mehl A, Rolinck-Werninghaus C, Staden U, et al. The atopy patch test in the diagnostic workup of suspected food-related symptoms in children. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;118(4):923-929

ALERGENOS ALIMENTARIOS MÁS FRECUENTES EN NIÑOS Y EN ADULTOS

Coordinador: Dr. Miguel Alberto Marina.
Médico especialista consultor en Alergia e Inmunología. Jefe de la Unidad de Alergia. Hospital Presidente Perón. Avellaneda. Pcia. de Buenos Aires Ex – Presidente de AAIBA
Colaboradores: Dr. Nicolás Ferrara: Dra. Verónica Carbone: Dra. María Soledad Mayol: Melina Heinze, Dr. Antonio Magadán, Bioq. Estela Bertero.

Resumen:

El predominio de reacciones adversas a alimentos específicos puede depender de la edad de los pacientes y de los hábitos alimenticios de una población concreta. Todos los alimentos son potencialmente sensibilizantes. Sin embargo, la mayor parte de los pacientes reaccionan sólo a unos pocos alimentos. Los alimentos implicados son los más consumidos, y las diferentes sensibilizaciones suelen ocurrir en el mismo orden de incorporación de los alimentos a la dieta del niño. Primero hay que distinguir:

REACCION ADVERSA A UN ALIMENTO: es la respuesta clínica anormal que presentan determinados individuos, atribuida a la ingesta de un alimento (o aditivo), el cual es perfectamente tolerado por la gran mayoría de las personas.

ALERGIA O HIPERSENSIBILIDAD ALIMENTARIA: es la reacción adversa que presenta un individuo tras la ingesta de un alimento de patogenia inmunológicamente comprobada. Se produce sólo en algunos individuos previamente sensibilizados y puede ocurrir después de muy pequeñas cantidades de alimento.

INTOLERANCIA ALIMENTARIA: es la respuesta clínica a un alimento en cuya patogenia no interviene o no se ha podido demostrar un mecanismo inmunológico. Puede incluir respuestas de tipo farmacológico, metabólico o de idiosincrasia. Las reacciones de intolerancia a alimentos más frecuentes son:

1) Reacciones por contaminantes tóxicos(histamina en el envenenamiento por peces escómbridos)
2) Las toxinas segregadas por Salmonella o Shigella
3) Las reacciones metabólicas (déficit de lactasa)
4) Las reacciones idiosincrásicas
5) Las reacciones psicológicas

INTOXICACIÓN ALIMENTARIA: es el efecto indeseable causado por la acción de un alimento o aditivo, sin la intervención de mecanismo inmunológico alguno, que puede resultar tóxico cuando se consume en grandes cantidades. Las toxinas

pueden encontrarse en los propios alimentos o ser liberadas por microorganismos contaminantes.

La alergia alimentaria puede ser mediada por:

1) mecanismos IgE dependientes
2) Mecanismos IgE independientes

En el niño, las manifestaciones clínicas digestivas de la alergia alimentaria aparecen como una insuficiencia de la tolerancia digestiva a los trofoalergenos. Así, la alergia mediada por la IgE no domina durante el primer año de vida.

La sensibilización alergénica es posible in útero, pero sobreviene sobre todo en los primeros meses de vida con un riesgo aumentado en caso de diversificación alimenticia demasiado precoz (antes de los 4 meses).

La alergia alimentaria en niños es la primera manifestación de la marcha atópica y precede al asma y la rinitis, y a menudo está asociado a sensibilización con alergenos inhalantes.

Las reacciones de hipersensibilidad mediadas por IgE son las más frecuentes y se manifiestan por trastornos gastrointestinales, respiratorios y cutáneos que habitualmente se dan en forma simultánea.

Las reacciones no mediadas por IgE son las menos frecuentes y se piensa que están mediadas por complejos inmunes o por hipersensibilidad retardada tipo IV.

IgE----------¡----------no IgE

Síndrome alérgico orofaríngeo	Enterocolitis de las proteínas de la dieta
Hipersensibilidad gastrointestinal Inmediata (diarrea)	Proctitis de las proteínas de la dieta
Urticaria y angioedema	Enteropatía de las proteínas de la dieta
Dermatitis atópica (Tipo I-IV)	Enfermedad celíaca
Rinoconjuntivitis	Esofagitis eosinofílica alérgica
Asma bronquial	Gastritis eosinofílica alérgica
Anafilaxia	Gastroenterocolitis eosinofílica alérgica

Fisiopatología:

Hay una hipersensibilidad a un antígeno alimentario ingerido en un paciente con predisposición genética o interrupción de la tolerancia oral en su tracto gastrointestinal. Hay aumento de la IgE específica del alimento en cuestión, que se une con una elevada afinidad a los receptores FCεI de los mastocitos y basófilos y los receptores de baja afinidad FCεII de los macrófagos, monocitos, linfocitos, eosinófilos y plaquetas. Esta unión libera histamina, prostaglandinas

(PGE2 y PGF2α) - responsable de las diarreas- y leucotrienes, provocando vasodilatación, espasmo del músculo liso e hipersecreción mucosa, dando lugar a los síntomas de hipersensibilidad inmediata. El mastocito activado puede liberar citoquinas que intervienen en la respuesta tardía mediada por IgE. La ingesta repetida de un alérgeno alimentario específico estimula las células mononucleares para segregar el factor liberador de Histamina (HRF). Esta alteración está relacionada con la hiperirritabilidad cutánea de la dermatitis atópica del niño por alergia alimentaria.-

Incidencia:

Si bien hay cientos de alimentos que contienen alergenos capaces de causar un shock anafiláctico, son sólo 8 los responsables de más del 90% de los casos que ocurren en todo el mundo. Estos se conocen con el nombre de **"Los grandes 8"** y son: **leche de vaca, huevo, pescado, crustáceos, maní, soja, frutos secos y trigo.**

La mayoría de los niños son alérgicos a la **leche, el huevo, el maní, la soja, el trigo, el pescado y la nueces**, y su incidencia a nivel mundial es del 5-8%. La mayoría de los adultos, en cambio, lo es al **maní**, la **nuez, el pescado y los mariscos**, siendo la incidencia del 2-4%.

La frecuencia de alergia a las proteínas animales decrece con la edad, mientras que las debidas a proteínas vegetales aumentan.

La prevalencia de alergia alimentaria es mayor los primeros años de la vida y luego la gran mayoría regresa con la edad. La remisión depende del alergeno y de factores individuales. Hay una 70-80% de remisión espontánea.

La leche, el huevo y el trigo tienen mejor evolución a la tolerancia.

La alergia a la proteína de leche de vaca por lo general es tolerada después de la pubertad, aunque si es grave puede persistir.

La alergia al pescado, crustáceos, nuez y maní puede no desaparecer, pero ser menos severa.

Estudios realizados tanto en niños como en adultos indican que la reactividad sintomática a los alérgenos alimentarios a menudo se van perdiendo a través del tiempo, excepto para el maní, nueces y mariscos. Los alimentos están compuestos por proteínas, carbohidratos y lípidos. Los principales alérgenos alimentarios son glucoproteinas hidrosolubles con PM 10.000-60.000D. y son estables (no pierden su poder alergénico) al calor, ácidos y proteasas .En cambio, los alergenos alimentarios como las frutas, verduras y legumbres, son parecidos a las proteínas de los pólenes y se produce una sensibilización en el aparato respiratorio por sensibilización a alergenos del polen con reactividad cruzada (síndrome de alergia orofaríngea). La cocción puede reducir la alergenicidad de frutas, verduras y legumbres, así como los huevos y el pescado crudo o poco hervido al destruir los epitopes alergénicos termolábiles. Por contraste, las altas temperaturas (horno) pueden aumentar la alergenicidad de ciertos alergenos como el maní, por producción de enlaces covalentes que producen nuevos antígenos o mayor estabilidad.-

Principales alergenos alimentarios	
Leche de vaca	Betalactoglobulina, Alfalactoalbúmina, Seroalbúmina, Gammaglobulina, Caseína
Huevo	Ovoalbúmina (Gal d II), Ovomucoide (Gal d I), Conalbúmina (Gal d III), Lisozima (Gal d IV)
Pescado	Parvoalbúminas [(Gad c I) (alergeno M)
Crustáceos	Antígeno I y II, Tropomiosina (Pen a I)
Leguminosas	Maní (Ara h I, ara h II), Soja (Globulinas, sobre todo la fracción 2S, y la fracción sérica)
Cereales	Gluteínas y Gluteninas

Alergia a la proteína de la leche de vaca (aplv)

Para muchos autores, la Betalactoglobulina es la responsable de la mayor parte de las sensibilizaciones, aunque para otros el alergeno mayor sería la Caseína. Varios autores han descrito que la presencia de IgE específica a determinados epítopos de Betalactoglobulina y de Caseína se correlaciona con alergia persistente a leche de vaca.-

Al año de vida se ha establecido tolerancia en el 50-60% de los niños, a los 2 años en el 70-75% y a los 4 años en el 85%. Se estima que a partir de los 10 años la alergia a proteínas de leche de vaca persiste en el 10% de los casos iniciales. La evolución en la edad adulta es desconocida. Son indicadores de mal pronóstico evolutivo: la no tolerancia a leche a partir de los 4 años, la polisensibilización a alimentos y la persistencia de IgE sérica elevada para Caseína.

Alergia al huevo:

La prevalencia estimada de alergia al huevo oscila entre 0,5 y 2,7% en los primeros años de vida. En adultos se describe prevalencia del 0,8% de IgE específica frente a huevo, con expresión clínica únicamente en la mitad de los casos.

Los estudios publicados acerca de la evolución de la alergia al huevo indican que sólo el 24% de los pacientes perdieron la reactividad clínica después de uno o dos años de dieta de exclusión, entre el 32 y 44% a los tres años, y tras 4 años, el 55%.

Las pruebas cutáneas pueden persistir positivas en el 50% de los tolerantes, pero su negatividad es un buen indicador de tolerancia. Es muy probable que cuando los niveles de IgE sérica específica descienden por debajo de 2KU/l en pacientes con clínica de dermatitis atópica.

Es un índice de mal pronóstico para alcanzar la tolerancia la persistencia de la reactividad clínica a los nueve años de edad.

Diagnóstico:

El diagnóstico se basa en una cuidadosa historia clínica, el examen físico, el dosaje de IgE específica (RAST) las pruebas cutáneas y las pruebas de eliminación y supresión del alimento sospechoso.

Tratamiento:

a) sintomático (antihistamínicos, corticoides)
b) Preventivo: evitar el alimento causal, inmunoterapia específica, anti-IgE, terapia con citoquinas y anticitoquinas (todas estas a veces injustificadas debido a que mayormente son alérgenos fácilmente evitables y reemplazables).-

Bibliografía:

1. Adelman, Casale y Corren: “Alergia e Inmunología (Marban 2005, España)
2. “Proceedings of the Nutrition Society” (2006, 65,412-417)
3. “Epidemiological Factors in food allergy Immunopathogenesis” (Barranquilla, Colombia 2009, 25 (2): 258-279)
4. JAMA2010: 303(18): 1848-1856.
5. Lack G. Clinical Practice Food Allergy. New England Journal Medical, 2008: 359-125-126
6. Gershwin,Naguwa, “Alergia e Inmunología (2006) Madrid España. 229-249
7. Anthony Montanaro MD. “ Clínicas Médicas de Norteamérica” 2006. Vol. 90 Numero I. 90-127

SÍNDROME DE ALERGIA CRUZADA ENTRE LÁTEX Y FRUTAS.

Coordinador: Dr. Andrés Arraga.
Médico especialista en Pediatría. Coordinador del servicio de Pediatría del Sanatorio de la Providencia. Integrante de CIDPEN (Cuidados domiciliarios pediátricos). Integrante del equipo de trabajo del Servicio de Alergia del Htal Durand. Investigador secundario de CARE (Centro de Alergia y Enfermedades Respiratorias). Médico del área de prevención y del área de Alergia del Centro Pediátrico Castelar.
Integrantes: Dra. Nora Padovese, Dra. Longoni Natalia, Dra. Rossi Gabriela, Dr. Daniel Berrutti.

Con motivo de la frecuencia de la alergia al látex y la gravedad potencial de las reacciones a la alergia cruzada con algunas frutas; se propuso en el año 1994, la existencia del **Síndrome Látex-Fruta**.

Cerca de la mitad de los pacientes sensibilizados al látex, lo son también a algunas frutas, como banana, palta, castaña y kiwi.

Lo peculiar y relevante de este Síndrome radica en su manifestación clínica: **La anafilaxia sistémica**, que se da en el 50% de los casos, el resto corresponde a urticaria o angioedema o síndrome de alergia oral.

Este porcentaje tan elevado e inesperado de anafilaxia destaca a esta alergia cruzada por sobre todas las demás.

El 20% de los pacientes alérgicos al látex mostraron alergia a más de 3 alimentos simultáneamente y el número de sensibilidades a alimentos (frutas) es progresivo en el tiempo.

Se ha observado que la alergia al látex precede a la alergia a alimentos aunque hay casos inversos.

La proporción de esta alergia cruzada oscila entre el 21% y el 58%; esto se debe a que en los diferentes estudios se utilizaron diferentes métodos de diagnóstico (IgE especifica + clínica, en unos y Prick by Prick con alimento fresco + clínica, en otros), también la diferencia radica en los diferentes hábitos alimentarios entre los países en los que se realizaron estudios, sobre todo a que no se ha utilizado la prueba de provocación oral para el diagnóstico, por su elevada incidencia de anafilaxia (50%).

Al respecto los alimentos implicados en anafilaxia son: **banana-palta-castaña-kiwi-tomate.** La papa y ananá dan síntomas leves locales. Otro aspecto interesante a tener en cuenta, es que el paciente alérgico en estos alimentos, tiene un riesgo 24 veces mayor de

padecer alergia al látex, comparado con un paciente que no es alérgico a estos alimentos.

Alérgenos Responsables: Las quitinasas son enzimas de defensa de los vegetales y su función es degradar la quitina que forma parte de la cubierta externa de organismos que parasitan a las plantas. Las quitinasa de clase I tienen como dominio,-N--terminal a la: **HEV b 6.02 de 4,7KDa**.

Este mismo dominio terminal también se encuentra en el látex formando parte de la proheveina o HEV b 6.01 de 20 KDa (alérgeno mayoritario del látex).

Por tanto ambos dominios N-terminales (idénticos) se encuentran en el látex y en las frutas. Esto explica que la alergia cruzada entre ambas especies vegetales; el látex (derivado del árbol Hevea Brasiliensis) y frutas, aunque se encuentran alejadas taxonómicamente unas de otras.

Se ha demostrado que las quitinasas de clase **I** se **inactivan con el calor de la cocción**, de esta manera el dominio N-terminal deja de ser alergénicas.

También hay que destacar que una de las causas del aumento de la prevalencia de este síndrome se debe a que para madurar la fruta se utiliza **oxido de etileno** el cual aumenta fuertemente la expresión de quitinasas de clase I, de los vegetales.

Diagnóstico.:

1. En primer lugar la historia clínica del paciente.
2. Prick con frutas frescas (PF), que tiene una elevada concordancia (> del 80%) con el diagnóstico clínico, supera así el Prick con extractos comerciales y a la determinación de IgE especifica por CAP.

En los casos que ha habido reacciones graves, basta solo con realizar el PF, no debiendo realizarse la prueba de provocación oral; que se reservan para casos leves o si se sospecha de varios alimentos implicados.

Manejo practico:

1. En un paciente alérgico al látex sin reacciones adversas a alimentos pero que muestra un PF (+), a alimentos, debe recomendarse dieta exenta de ellos sobre todo si no los consume con asiduidad dado que las reacciones cuando aparecen son graves.

2. Un paciente con PF (+) a alimentos, pero estos son consumidos con regularidad y no causan reacciones adversas se pueden consumir, aunque hay que advertir al paciente del potencial riesgo**.**

3. Paciente alérgico al látex con PF – (negativa), no debe hacer dieta exenta de alimentos en caso de duda realizar prueba de provocación oral.

Bibliografía:

1. A .Peláez Hernández: tratado de Alergología 2007;927 (cap.80)
2. Kevin J. Kelly.Alergia al látex 2010;259(cap.16)
3. Paterson. Enfermedades Alérgicas 2010; 214-215(cap14).

SÍNDROME DE ALERGIA CRUZADA ENTRE LÁTEX Y FRUTAS.

“En busca de un quirófano libre de látex”

Dr. Daniel Berrutti
Medico Neumotisiólogo, Especialista en Alergia e Inmunología, Subdirector de la Carrera para Médicos Especialistas en Alergia e Inmunología de ***AAIBA/UBA****, Encargado del Grupo de Trabajo en Alergia e Inmunología del Hospital Parmenio Piñero. Buenos Aires Argentina, Medico de CEMODO, R. O. del Uruguay 353, Morón, Buenos Aires, Argentina*

Muchas reacciones anafilácticas o anafilactoides que en otro momento fueron atribuidas a drogas, han podido ser catalogadas hoy como posibles reacciones frente al látex. En un reciente estudio francés en donde se investigó 789 casos de reacciones alérgicas intra-operatorias, la segunda causa más frecuente de reacciones anafilácticas fue la susceptibilidad al látex (16,7%). [1]

La prevalencia de alergia al látex varía mucho dependiendo de la población estudiada y de los métodos utilizados para diagnosticar la sensibilización y es de alrededor del 1% en la población general incrementándose al 17% entre el personal sanitario y entre el 30 – 60% en los pacientes pertenecientes a grupos de riesgo.[9]

El primer paso para encarar este problema debe estar orientado en la detección de pacientes sensibles[2], concentrándose en la historia clínica y el examen físico seguido de la confirmación del test in vitro o in vivo, según sea necesario[3].

Los pacientes con riesgo de sensibilización al látex son los que padecen:

- Espina bífida (mielomeningocele)
- Malformaciones urológicas severas
- Múltiples intervenciones quirúrgica (sobre todo si se realizaron desde la etapa neonatal en el primer año de vida)
- Atopía
- Síndrome látex - fruta

Existen tres tipos de reacciones debidas al látex:

- La irritación local: se presenta como sequedad de la piel y prurito; no alérgica, generalmente reversible.
- Hipersensibilidad retardada o de tipo IV: dermatitis causada por los agregados al látex en el proceso de manufactura, de aparición entre 24 y 48 hs luego del contacto y no está mediada por la IgE.

- Hipersensibilidad inmediata o de tipo I: en respuesta a las proteínas del látex, con aparición de los síntomas entre 5 – 30 minutos de la exposición como urticaria local o generalizada, angioedema, rinoconjuntivitis, broncoespasmo, pudiendo llegar al shock anafiláctico. Mediada por IgE.

Para evitar la aparición de reacciones anafilácticas es ideal establecer un protocolo para el manejo de pacientes con sensibilidad al látex esto consiste básicamente en:

- Identificación de grupos con factores de riesgo.
- Equipamiento libre de látex.
- Manejo multidisciplinario con coordinación estrecha de todo el personal involucrado en la atención de estos pacientes.[4,5,6,7]

Esto se ha organizado en los hospitales pediátricos del Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires, pero existe un déficit en la atención de pacientes adultos.[8]

Es habitual la concurrencia a consultorios de Alergia de compañeros de trabajo en busca de ayuda porque se ven limitados para ejercer su trabajo o peor, necesitan ser intervenidos quirúrgicamente por quienes merecen su respeto y caen en la cuenta de las carencias del medio en que trabajan, siendo posteriormente derivados al medio privado por su Obra Social.

Con el objetivo de tener armada una estrategia y demostrar que no es imposible armar la atención de pacientes quirúrgicos en un hospital es que me atrevo a resumir un protocolo de la Sociedad de Anestesia[10].

Detección de pacientes sensibles

a) Población de riesgo
b) Historia clínica. Antecedentes. Anamnesis específica
c) Pruebas de sensibilidad y diagnóstico de alergia al látex:
   a. Test cutáneos: Prick test
   b. IgE específica: RAST, CAP SYSTEM, etc.

Educación al paciente

a) Se le debe informar sobre los factores de riesgo alimentarios y elementos que contienen látex.

Preparación del quirófano

- Avisar a Farmacia del Hospital el día que se realizará la cirugía, y pedir todos los fármacos que se vayan a utilizar en ampollas de vidrio.
- Notificar a las enfermeras y al resto del personal del servicio. Ningún guante o producto de látex debe contactar con el paciente.
- Intervención a la primera hora de la mañana.
- Quirófano específico asignado.
- Evitar la recirculación de personal.
- Quirófano libre de látex. (Retirar del quirófano y no almacenar en él, material que contenga látex)
- Rotular el quirófano en forma clara como libre de látex en un lugar visible.
- Tener preparada la medicación de emergencia en jeringas libres de látex.
- Usar guantes de nitrilo
- Forrar en tela hasta las ruedas de las camillas.

Material a tener en cuenta:

- **Material médico:** guantes no estériles, guantes quirúrgicos, guantes empolvados, cajas en quirófano.
- **Vía aérea y respiradores**: Bolsas fuelle (internas), tubos corrugados, bolsa de ventilación manual, respirador circuitos internos, válvulas, tubos de evacuación, tubos de FGF, tapón, tomas y conexiones, bolsa ambú y sus válvulas, mascarilla, Cánula de Güedel, tubos nasofaríngeos y orotraqueales.
- **Equipos de infusión:** Tapón, frasco, bolsa de cristaloides o coloides, tapón de bolsa de sangre. Equipos de goteo de inyección lateral o porción de goma, jeringas con émbolos de goma, llaves de tres vías.
- **Monitorización:** Estetoscopio, manguito de tensión arterial, saturómetro, termómetro esofágico, apósitos y sujeciones.
- **Catéteres epidurales:** terminal enroscado en el extremo distal.
- **Apósitos adhesivos:** ECG adhesivos de electrodos, sujeciones de mesa, vendajes compresivos, tiras adhesivas y elásticas.
- **Temperatura:** mantas eléctricas, colchón para niños.

- **Otros:** Esmarch (torniquetes), sondas urinarias, catéter de foley (balón), drenajes, sondas gástricas, bolsas de colostomía, cateterización cardíaca, Swan –Ganz, injertos valvulares, implantes quirúrgicos, batas, zuecos de goma, taco goma anti mordedura, forro de almohadilla para soporte de brazos y piernas, frasco ampolla con tapones, cubos de basura, aros de ajuste del cristal en lámpara, aire acondicionado.

Postoperatorio

- **Sala de recuperación o en Sala de hospitalización:** continuar con entorno libre de látex.
- Indicaciones y recomendaciones escritas para personal de enfermería.

Conclusiones

Debemos plantearnos la necesidad de armar protocolos en hospitales de adultos y también incluir dentro de las leyes laborales mecanismos de cobertura para que los profesionales vinculados no sean segregados de su tarea habitual por falta de material. Muchos médicos, bioquímicos, enfermeros, se compran sus propios materiales libres de látex para no pasar a tareas administrativas.

Bibliografía:

1. Mertes PM, Laxenaire MC, Alla F. Anaphylactic and anaphylactoid reactions occurring during anesthesia in France in 1999-2000. Anesthesiology 2003;99:521-3.
2. Torres LM y Col. Anestesia y Reanimación. Arán. España. 2001, Vol.2; 1770-1787.
3. Hepner DL, Castells MC. Latex allergy: an update. Anesth Analg 2003 96(4):1219-29.
4. Nieto A, Mazon, Pamies R, et al. Efficacy of latex avoidance for primary prevention of latex sensitization in children with spina bifida. J Pediatr. 2002; 140:370-2.
5. Holzman RS. Clinical management of latex- allergic children.Anesth Anal 1997;85: 529-33
6. Task Force on Latex Sensitivity. Committee on Occupational Health of Operating Room personnel. Natural rubber latex allergy: consideration for anaesthesiologists. American Society of Anaesthesiologists 1999.
7. http://www.guideline.gov/content.aspx?f=rss&id=15036
8. Programa de prevención de la sensibilización al látex para los pacientes del grupo de riesgo asistidos en el hospital de pediatría “j.p.garrahan” (ppsl); dra. Alicia inés blázquez; http://www.faardit.org.ar/recursos/radiopediatria/PrevencionAlergiaAlLatex.pdf
9. De Queiroz M; Combet S, Bernard J, Pouyau A, Genest H. La alergia al látex en los niños: las modalidades y la Prevención. Paediatr Anaesth, 19 (4): 313-9, 2009 abril PMID 19225344
10. Manejo peri operatorio de pacientes con diagnóstico de alergia al látex http://www.anestesia.org.ar/search/articulos_completos/2/14/738/c.php

REACCIONES CRUZADAS ENTRE ALIMENTOS.

Coordinadora: Dra. Gabriela Beltramino: Medica Generalista y de Familia. Alumna de la Carrera de Especialista de Alergia e Inmunología Clínica. AAIBA.
Integrantes: Dra. Alicia Maone,Néstor Guisasola, Dr. Iván Tinoco Moran, Dra. Adriana Giordano, Dr. Alejandro Bensignor, Dra. Liliana Risso Patrón

Alergia alimentaria:

Es una respuesta exagerada del organismo ante un alimento (alérgeno) que por sí mismo es inofensivo para las personas no alérgicas.

Alergia cruzada:

Los Anticuerpos que el cuerpo produce contra un alérgeno comienzan a reaccionar también contra otros alérgenos parecidos. Se producen síntomas como consecuencia de la presencia de IGE específica frente a una fuente proteica sin que haya existido contacto previo con la misma. La fuente proteica comparte una sustancia alergénica con otro material con que el paciente si haya tenido relación directa y que aportó el agente sensibilizante en aquel primer encuentro.

Clínica

Síntomas gastrointestinales: nauseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea.
Cutáneos respiratorios: urticaria, eccema, dermatitis, prurito, angioedema, rinitis, asma.
Se producen por liberación de mediadores como la histamina por mastocitos o basófilos.
Anafilaxia es la forma más severa.
Alimentos que causan Reacciones alimentarias en la niñez: leche de vaca, huevos, pescado, soja, nueces, manzana. Frutas y vegetales pueden estar ligados a alergias a pólenes preexistentes.

Frutas / pólen.

La alergia a manzana es determinada por anticuerpos IGE contra Mald1 en áreas donde el polen de abedul es endémico.
Alergenos mayores de abedul y manzana son BETV1 Y MALD1
70% de las alergias a abedul provocan síndrome de alergia oral, mediados por IGE, prurito oral e irritación de la mucosa oral.
Síndrome de alergia oral a manzana en pacientes alérgicos a pólenes de abedul es causado por reacciones cruzadas de los alérgenos mayores, BETV1 Y MALD1.
La reactividad de IGE es altamente dependiente de la estructura terciaria de la proteína, epítropes conformacionales.
La alergia a zanahoria es infrecuente, provoca broncoespasmo y urticaria, tiene sensibilidad con apio, manzana, pepino, sandia, polen de abedul.

La inmunoterapia para abedul puede mejorar la reactividad a manzana, pero no hay estudios para establecer su utilidad.
El polen de gramíneas y frutas: reacción cruzada con manzana tomate melocotón.
Artemisa y vegetales, zanahoria apio y especies.
Ambrosia reacciones cruzadas con plátano, sandía.

Látex / fruta.

El 30 a 80% de adultos con alergia al látex reacciona con plátanos, castaña, aguacate y frutas tropicales. Esta relación es rara en niños con espina bífida alérgicos al látex. La razón de esta discrepancia estribaría en el diferente patrón de sensibilización. Los adultos muestran una sensibilización a Hev b 5 (proteína acídica) y Hev b6 y los niños a Hev b 1.

Ácaros/insectos/cucarachas/caracol.

Los ácaros del polvo constituyen uno de los alergenos inhalantes más prevalentes como factores causales de patología alérgica respiratoria. Estudios in vitro han analizado la existencia de alergia cruzada entre ácaros y otros invertebrados como insectos, moluscos y crustáceos. Dicho reconocimiento mutuo está basado en la existencia de Tropomiosina, proteína presente en el músculo de dichos invertebrados. No está aclarado si la inmunoterapia a ácaros puede mejorar la alergia simultánea a otros invertebrados.

Alimentos transgénicos.

Soja transgénica se le insertó un gen productor de albúmina 2 rica en Metionina procedente de la nuez de Brasil, puede mostrar reactividad IGE mediada por parte del suero de pacientes alérgicos a la nuez de Brasil.
Algunas reacciones a algunos alimentos podrían ser debidas al contenido de otras proteínas expresadas tras manipulación genética.

Pescados y mariscos.

El bacalao y la gamba han sido los modelos de estudio de alergia al pescado y crustáceos. Los alergenos mayores responsables de la reactividad cruzada entre distintas especies de pescado y anfibios son proteínas que controlan el flujo de calcio en el sarcoplasma muscular de dichos animales, llamadas parvalbúminas. En el caso de mariscos sería la Tropomiosina.
Un 50% de los individuos alérgicos a un tipo de pescado presentan un riesgo de reaccionar a una segunda especie, mientras que para los alérgicos a un tipo de crustáceos este riesgo es del 75% debido a que existe mayor homología entre Tropomiosina que entre parvalbúminas.

Legumbres.

Gran reactividad cruzada entre lenteja, garbanzo, judía, cacahuate. En un estudio se demostró un 82% de los niños alérgicos a las leguminosas presentaban alergia al polen. Judía y guisante reactividad cruzada con lolium perenne, olea europea y Betula alba.
Como diferentes especies de legumbres tienen proteínas homólogas, es frecuente encontrar IGE específica a varias legumbres en individuos que son clínicamente alérgicos a algunas de ellas. En algunos estudios se han detectado una gran reactividad cruzada entre diferentes especies de legumbres mediante pruebas cutáneas o RAST. Los autores concluyen que la eliminación de la dieta de todas las legumbres no está indicada aunque presenten múltiples prick test positivos a legumbres, la eliminación debe basarse en una prueba de provocación alimentaria oral positiva.
El 82% de niños sensibilizados a legumbres estaban sensibilizados a pólenes, BETV1, lolium perenne, Betula alba.

Conclusión
La reacción cruzada entre alergenos de diferentes especies implica que el médico deba ser consciente de la posibilidad de reacciones cruzadas entre diferentes alergenos, particularmente alimentos.

alergia	**Riesgo de reacción**	**% de riesgo**
Legumbre cacahuate	Otra legumbre lentejas	5
nueces	Frutos secos avellana	37
Pescado, salmón	Otros pescados lenguado	50
Crustáceo gamba	Otro crustáceo cangrejo	75
Cereal trigo	Otro cereal cebada centeno	20
Leche de vaca	Carne de ternera	10
Leche de vaca	Leche de cabra	92
Leche de vaca	Leche de yegua	4
Pólenes abedul ambrosia	Frutas y vegetales manzana apio melón	55
Melocotón	Manzana ciruela cereza pera	55
Melón	Sandía plátano	92
Látex	Kiwi plátano aguacate	35
fruta	Látex	11

Bibliografía.

1. Alergia, Asma e Inmunología pediátricas. VOL 16,Num 1-2007.
2. Artículo Revista Elsevier,Allergol Inmunopathol (Madrid) 2004.
3. Estudios de alergia cruzada legumbres, pescados, mariscos. Allergol et Inmunopathol 2003.
4. Estudios de alergias cruzadas a frutas. Artículos Medline.

POLINOSIS Y ALERGIA ALIMENTARIA

Coordinador: Dr. Roberto Festa - Alergista e Inmunólogo (UBA)
Integrantes: Dra. Ana Serra, Dra. Amanda Polar,María del Mar Bargiela, Dra. Alejandra Gómez, Dr. Luis Carlos Bruno.

El tema que abordaremos, comprende dos tipos distintos de alergia en lo que se refiere a su causalidad:

1. Alergia Alimentaria (AA) se produce por la ingesta de determinados alimentos a los que el individuo es hipersensible y puede desencadenarse en cualquier época del año.
2. la Polinosis (POLs) por aeroalergenos inhalados, los que elevan su oferta solo estacionalmente.

Se estudiara la interrelación entre ambas patologías. Es fundamental para que ello se produzca una similitud alergo-antigénica entre algunos alimentos y pólenes.

La agudeza en el estudio clínico-analítico del paciente, favorecerá el diagnostico de estas enfermedades alérgicas asociadas.

Reactividad cruzada

Las alergias a ciertos pólenes se asocian al Síndrome de Alergia Oral (OAS) con algunos alimentos. Por ejemplo la alergia al ragweed con el PLÁTANO, SANDÍA y PEPINO para mencionar los más comunes.

Las reacciones pueden comenzar con un tipo de alimento y con reacciones a otros que se convierten más adelante. Ignorar la reactividad cruzada de los alergenos incrementa el riesgo de reacciones adversas como resultado de una dosis inadecuada con grandes cantidades del mismo alergeno.

Coníferas: gimnospermas.

La familia Cupresaceae es la familia más alergénica en la orden de las coníferas, y la familia del pino, Pinaceae, es de poca relevancia clínica. La familia del Ciprés, incluyendo la subfamilia Taxodiodeae, contiene cedro, junípero, ciprés, secoya y cedro rojo japonés. Los miembros tienen una gran reactividad inmunológica cruzada. Hay una fuerte homología entre los alergenos mayores (grupo 1) de varias especies. Mientras que las secuencias de aminoácidos muestran gran homología entre el grupo 1 de alergenos, los sitios de glucosilación pueden diferir. Van Ree ha sugerido que solamente una minoría de pacientes sensibilizados reconocen los carbohidratos como un epítope para IgE.

Se ha demostrado el intercambio de extractos de los miembros de la familia Cupresaceae.

Pastos*: angiospermas monocotiledóneas.*

Los miembros de la subfamilia *Pooideae* tienen fuerte reactividad cruzada; los miembros *Chloridoideae,* Bermuda, grama y pasto de sal, tienen inhibición cruzada, siendo Bermuda el más potente; los miembros *de Panicoideae*, zacate

Johnson y Bahia muestran un patrón mixto. Se han caracterizado 10 grupos de alergenos de pastos. El polen de Meadow *fescue Fes p 4* tiene reactividad cruzada con el alergeno del kiwi. El zacate Timothy, canario y lolium pueden inhibir al centeno y Bahia; Bahia, Johnson y Bermuda no inhiben al lolium.

Se encontró similitud entre *Dactylis glomerata, Festuca Rubra y Phleum pratense* con las proteínas del *MAÍZ y TOMATE*, y 44% *de homología con el alergeno mayor del* OLIVO*, Ole e 1*. La profilina del *Cynodon Dactylon*, *Cyn d 12*, comparte epítopes con la profilina del GIRASOL

Otros monocotiledones muestran reactividad cruzada dentro de la familia, y poca o nula inhibición cruzada con pastos. Existe reactividad cruzada con *Lolium perenne*, OLIVO. El zacate Timothy es una elección muy adecuada para representar a los miembros de la subfamilia *Pooideae*. El uso de miembros adicionales puede ser apropiado para la concentración óptima del grupo de alergenos. Bermuda, Bahia y Johnson deben considerarse aparte. Bermuda cubre bien ciertos pastos de la pradera.

Árboles y Malezas

Revisiones de la literatura respecto a la alergenicidad cruzada dentro de la *superorden Caryophyllanae*, especialmente entre *Chenopodium y Amaranthus*, muestran identidad alergénica casi completa entre las especies de *Amaranthus Retroflexus* y *Amaranthus Palmeri*, y entre *Atriplex*. Otros miembros de Chenopodiodeae muestran mayor diversidad; tienen *gran reactividad cruzada con* el OLIVO, y *65-82% de similitud con proteínas de pólenes de abedul, aliso, canola y timothy. Che a 2* muestra inhibición cruzada *con* L ÁTEX*, con pólenes, y con profilinas de VEGETALES.*

Las especies de *Amaranthus* pueden ser representadas por un único miembro, siendo el Amaranthus Retroflexus una buena elección. Cualquier Atriplex podría ser adecuado. Por la fuerte reactividad cruzada Chenopodium album podría cubrir adecuadamente a Amaranthus y Atriplex.

Un miembro de *Euphorbiaceae*, los mercuriales anuales, muestra reactividad cruzada con el GIRASOL. *La profilina del látex Hevea basiliensis tiene una gran reactividad cruzada con Ambrosia tenuifolia. Ambrosia, Artemisa vulgaris y timothy pueden* inhibir los alergenos del LATEX.

Existe fuerte *homología entre Bet v 1 y alergenos mayores de otros miembros de la familia Betulaceae*. Bet v 1 *se ha asociado a un gran número de alimentos y especias que inducen alergia a alimentos*. *Bet v 5 tiene reactividad cruzada con alergenos de alimentos como pera.* El *Cor a 10* (*Corylus avellana*) *muestra de 88-92% de similitud con proteínas de SOJA,* TABACO,MAÍZ *y* TOMATE.

El miembro prevalente de *Betulaceae* puede ser adecuado para cubrir la familia. El *roble*, en áreas donde predomina, puede cubrir los miembros de la familia del *abedul*. *Oleaceae* muestra gran reactividad cruzada entre miembros de la familia; tiene de similitud con varios *pólenes y proteínas* VEGETALES.

Existe similitud alergénica entre *Ambrosia artemisiifolia, Ambrosia trifida y Ambrosia tenuofolia. Artemisa y Rosaceae presentan reactividad cruzada.* El polen de *Helianthus annus GIRASOL* posee 13 alergenos. Se ha reportado *la mayor reactividad cruzada con Artemisa vulgaris*, y Ambrosia Artemisiifolia tiene la menor. Se han identificado tres alergenos de *Platanus acerofilia*. Pla a 2 *es un alergeno importante en el polen de pastos y se ha aislado de alergenos de alimentos. Presenta reactividad cruzada con el tomate.*

Conclusiones preliminares

Los miembros de la *familia Cupressaceae tienen una marcada reactividad* cruzada; en la práctica con un extracto de polen de *Juniperus*. Los miembros de la familia Pinaceae deben ser tratados en forma separada. No hay reactividad cruzada significativa entre coníferas y plantas con flores.

Los pastos de la *subfamilia Pooideae tienen gran reactividad*.

Las subfamilias *Panicoideae* y *Chloridoideae* tienen gran diversidad. Los miembros de Chloridiodeae tienen reactividad cruzada, siendo *Cynodon Dactylon el más potente.*

En las *malezas Amaranthaceae, las especies de Amaranthus y Atriplex pueden* ser representadas por un único miembro. *La orden Fagales* muestra fuerte alergenicidad cruzada dentro de la familia del abedul. El uso del miembro Betulaceae prevalente localmente puede cubrir otros miembros.

En áreas donde el roble predomina, el encino puede cubrir al abedul. Los *miembros de Oleaceae tienen fuerte ractividad cruzada*: en áreas donde la oliva crece, parece ser la elección apropiada, mientras que en áreas donde el fresno es prevalente, éste sería el adecuado.

Los miembros de *Asteraceae* muestran reactividad cruzada variable. Las 4 ambrosías mayores tienen fuerte reactividad cruzada y uno o dos son adecuados. Las especies de Artemisa tienen fuerte alergenicidad cruzada.

DISPARADOR de la ALERGIA	REACTORES CRUZADOS
Polen del ALISO	Almendras -Manzanas- Apio- Cerezas- Avellanas -Peras- Perejil
Polen del ABEDUL	Almendras- Manzanas- Zanahorias- Apio- Cerezas- Hinojo- Kiwi- perejil- -Melocotones-Peras- Pimientas- ciruelos- Patatas- Pasas- Soja- Trigo *Potencial:* Avellanas y Nueces
Polen de la HIERBA	Melones- Tomates - Naranjas
Polen del MUGWOT	Zanahorias- Apio- Hinojo- Perejil- Pimientos - Girasol
Polen de RAGWEED	Plátano- Pepino- Rocío de la Miel Sandía *Potencial:* Dientes de león o té del Chamomile

Casos frecuentes

Polen de ABEDUL con: PAPA-ZANAHORIA-APIO-MANZANA-PERA-AVELLANA-KIWI.

Polen de AMBROSÍA con: MELÓN-PLÁTANO

Polen de PASTO con: AJÍ- TOMATE

LÁTEX (Usado en guantes, preservativos, sondas, etc.) con: KIWI-PLÁTANO

SINDROME de ALERGIA ORAL

Es una reacción producida generalmente por el contacto y/o ingesta de ciertos alimentos (generalmente frescos) en su mayoría frutas y pólenes que debido al compartimiento alergénico desencadenan la signo sintomatología.

Hasta un tercio de las personas que tienen alergias estacionales pueden sufrir el OAS, causado por reactividad cruzada entre las proteínas alérgicas estacionales de los pólenes de las hierbas, césped y proteínas similares en frutas y verduras FRESCAS.

También al OAS se lo conoce como con el nombre de SÍNDROME POLEN-ALIMENTO

El mecanismo en el OAS, se explica porque el Sistema Inmune produce los anticuerpos (Acs) que son capaces de atar a las proteínas del polen a ciertas proteínas altamente similares del alimento. Por lo tanto, la misma respuesta del Sistema Inmune puede accionar síntomas de alergia en presencia de ciertos alimentos.

Los Acs pueden reaccionar al alinear (el aminoácido) en una secuencia de la proteína o *conformational epítope*. Si la secuencia está ligada este, la persona con OAS puede comer el alimento cuando se cocina, PERO NO CUANDO ESTÁ CRUDO.

Si la respuesta a esta secuencia (común en alergias pólenes de árboles, entonces cocinar el alimento no tiene ningún efectúen su capacidad de accionar una reacción alérgica.

La signo sintomatología del OAS generalmente sobreviene muy rápidamente, minutos después de ingerir el alimento disparador.

La reacción más común es una sensación de prurito, “hormigueo” ardor en labios, boca, faringe. En otras ocasiones actúan en conjuntivas, mucosa nasal y PIEL.

Puede también edema glótico y raramente anafilaxis. Si el alimento es deglutido hay una reacción semi tardía en el Aparato G.I. con vómitos, diarrea, dispepsia, o calambres musculares.

Otros síndromes

Síndrome Sazae (Síndrome Artemisa-Zanahoria-Apio-Especias)
Síndrome de LÁTEX- FRUTAS: Reactividad cruzada entre látex y frutas secos y tropicales, zanahoria, entre otros.

En un estudio se concluyó que en la población española infantil el 80% de los niños sensibilizados a legumbres lo están también a polenes

Frecuencia de las reacciones cruzadas

Las reacciones alimenticias aparecen en un 70% de todos los alérgicos del polen de abedul, especialmente al ingerir nueces, kiwi o zanahorias crudas, manzanas o peras. Los alérgicos a la Artemisa pueden reaccionar contra el apio y

diferentes tipos de hierbas medicinales y condimentos. Como regla general se desarrolla primero la alergia al polen y las reacciones cruzadas surgen más adelante. Es importante tener en cuenta qué alergenos ocasionan reacciones cruzadas para evitar molestias.

Combinación de pólenes con frutas: La probabilidad de producir una reacción alérgica entre sí es del 55%.

Melón con plátano y sandia: La probabilidad de producir una reacción alérgica entre sí es del 92%.

La frecuencia de desarrollar el OAS oscila ente el 25 al 50 %, según el tiempo de híper sensibilización En un estudio se concluyó que en la población española infantil el 80% de los niños sensibilizados a legumbres lo están también a polenes

Misceláneas

Secundaria a sensibilización a inhalantes, con la que la constitución molecular de los alimentos reacciona de forma cruzada con los anticuerpos IgE del inhalante (síndrome de alergia oral, síndrome de látex-plátano, pólenes y frutas, etc.). En este caso, los antígenos suelen ser inestables, con las consiguientes dificultades para el diagnóstico. La sensibilización, además, puede no tener manifestaciones clínicas.

IgE reactiva a melón profilin depende fuertemente de la estructura altamente conservadas conformacionales, en lugar de un alto grado de identidad de secuencia de aminoácidos o incluso alinear epitopes identificados

Los alimentos que producen más alergia suelen ser el melocotón, el melón, el kiwi y los frutos secos.

¿EXISTE UN TRATAMIENTO CURATIVO DE ALERGIA ALIMENTARIA?

Coordinadores: *Dr. Raúl Vicente Boudet, **Dra. María Eugenia Gervasoni.
*Médico especialista en Alergia e Inmunología Infantil. Investigador asociado Cátedra Bioquímica y Biología Molecular, Universidad Nacional de Córdoba, Argentina. Comité Nacional de Alergia de la SAP.
**Médica Pediatra especialista en Alergia e Inmunología. Médica de Planta del Servicio de Alergia e Inmunología de Hospital de Niños Víctor J. Vilela de la ciudad de Rosario, provincia de Santa Fe. Directora de Comité Científico Nacional de Reacciones Adversas a alimentos y aditivos alimentarios de la AAAeIC.
Integrantes: Lic. Andrés Biasi

Introducción

En las últimas dos décadas, la alergia a los alimentos emergió como uno de los principales problemas de salud pública en las sociedades occidentalizadas. Por este motivo, este año, la Organización Mundial de Alergia (WAO), para la Semana Mundial de la Alergia (del 8 al 14 de abril) seleccionó el tópico "Alergia por Alimentos, un creciente problema de salud mundial" y enfatizó la gran necesidad de difundir el conocimiento sobre esta patología con el fin de mejorar la calidad de vida de los pacientes.

La alergia a los alimentos puede manifestarse con síntomas leves, tal como el prurito oral, o con manifestaciones clínicas más graves como la anafilaxia. Al respecto, esta enfermedad es la principal causa de shock anafiláctico en niños, y puede llevar en algunas ocasiones a un desenlace fatal.

El tratamiento de la alergia alimentaria, en casos graves, entraña potencial riesgo para la vida del paciente, además de provocarle trastornos psicosociales. Actualmente, el abordaje terapéutico consiste en la dieta de eliminación del alimento implicado y en la educación para un adecuado manejo de la afección (autoasistencia farmacológica, en el caso de síntomas sistémicos).

No existe una opción terapéutica definitiva para esta enfermedad y no se conocen en detalle los mecanismos inmunológicos que la originan, pero la pérdida de la tolerancia oral parece ser la primera causa directamente involucrada con el inicio de la enfermedad. Con la instauración de la dieta de exclusión, la evolución natural de la enfermedad presenta un período de sensibilización clínica, seguido por otro de sensibilización asintomática, hasta que finalmente se desarrolla la tolerancia al alimento ofensor.

Con el tiempo, muchos pacientes pueden llegar a tolerar el antígeno alimentario, aunque esto no ocurre en todos los casos. En ocasiones la reactividad clínica puede persistir durante muchos años y como consecuencia de ello, existe un riesgo latente de reacciones severas, incluyendo las anafilácticas, causadas por la exposición a pequeñas dosis inadvertidas de alérgenos ocultos en alimentos permitidos. Por lo tanto, la restricción dietética afecta la calidad de vida del paciente, altera su sociabilidad, conlleva el riesgo de una mala nutrición y genera angustia y ansiedad en su entorno cercano. Para que la evitación no sea el único

tratamiento, una serie de estrategias terapéuticas que buscan modificar tanto la composición del alimento como la respuesta inmune al mismo, están actualmente bajo investigación.

De esta manera, los trastornos que producen las dietas de eliminación, podrían aliviarse con alimentos hipoalergénicos obtenidos por distintos métodos. Entre los cuales se destacan la hidrólisis enzimática (hidrolizados de leche de vaca, arroz, trigo, garbanzos, soja); los cultivos tradicionales con cepas seleccionadas (manzanas con bajo contenido de Mal d1) y los cultivos no tradicionales de cepas genéticamente modificadas (arroz, maní). También se alienta un nuevo enfoque terapéutico en la modulación de la respuesta inmunológica a las proteínas alimentarias llamado desensibilización oral, dirigido principalmente a los alimentos que con mayor frecuencia provocan reacciones alérgicas severas mediadas por IgE: maní, frutos secos y mariscos, en adultos y leche de vaca y huevo en los niños. La meta final es la tolerancia oral permanente, la cual se establece cuando se puede ingerir el alimento sin que aparezcan síntomas de alergia, luego de haberlo evitado por un prolongado período.

Actualmente, existen en estudio distintos tipos de inmunoterapia: 1) subcutánea, 2) vacunas recombinantes, 3) sublingual y 4) oral. Tanto la sublingual para alergia a la nuez, como la oral para leche y huevo, parecen ser beneficiosas en algunos pacientes.

Características de la desensibilización oral

La tolerancia es la respuesta inmunológica sistémica, regida por el tejido linfático asociado al intestino, que induce supresión inmune específica celular y/o humoral a un antígeno administrado por vía oral. Parece depender del tipo, dosis y el momento de la exposición al alérgeno ingerido, de la indemnidad de la barrera intestinal, de una adecuada interacción entre células presentadoras de antígenos y linfocitos T y de la funcionalidad de la flora intestinal. De este conocimiento, surge la probabilidad de lograr una inducción de la tolerancia oral (ITO) de manera programada en pacientes alérgicos a un alimento.

Esta terapia consiste en administrar, en forma progresivamente creciente, dosis pequeñas del ingestante ofensor, hasta alcanzar aquella que no desencadene síntomas y mantenerla de manera constante, con la esperanza de llegar con el transcurso del tiempo, al establecimiento de la tolerancia inmunológica. Ahora bien, cuando se logra un estado de desensibilización, la protección depende de la ingesta regular de los alérgenos alimentarios, pero cuando esta dosis se interrumpe o se suspende, el efecto protector puede disminuir significativamente o perderse.
Así, la permanencia de la protección puede probarse con la interrupción intencional de la dosis por lo menos 4 a 12 semanas, seguida de un reto oral supervisado.

Patrones de respuesta

Muchos estudios publicados han comunicado distintos patrones de respuesta a la ITO para alimentos. Aproximadamente 10 a 20 % de los pacientes abandonan los protocolos por reacciones adversas importantes en el transcurso de la fase inicial escalonada acelerada (falla en la desensibilización) y un 10 a 20 % no alcanzan la dosis planeada de mantenimiento (desensibilización parcial). Sin embargo, se sostiene que cerca del 50 al 75 % de los pacientes alcanzan y toleran esta dosis.

Aún no se ha determinado si los sujetos parcialmente desensibilizados se hacen tolerantes prolongando la inmunoterapia. Tampoco está claro, si el fallo en la desensibilización se asocia con una alergia por alimentos más grave y un fenotipo permanente, a diferencia de la desensibilización exitosa que podría estar relacionada con una mayor capacidad de resolución espontánea y un fenotipo clínico transitorio.

Consideraciones sobre la alergia a proteínas de la leche de vaca, huevo y maní

La alergia a las proteínas de la leche de vaca (APLV) es conocida como la alergia alimentaria más frecuente en los niños (2-3% de la población general).
Su resolución ha sido considerada buena y el 85% de los casos desarrollan tolerancia entre los 3 y 5 años de vida. Sin embargo, estudios recientes son menos optimistas en relación a la edad de su aparición.
La indicación de la ITO en la APLV está casi exclusivamente reservada para niños mayores de 5 años con reacciones alérgicas graves, en los cuales, la tolerancia espontánea es poco probable. La mayoría de los estudios publicados comienzan con leche diluida, llegando a una dosis final de 100 a 200 ml. El tiempo de cada protocolo varía de 5 a 180 días. Algunos autores utilizan medicación como cromoglicato, cetirizina y anti-IgE. Se ha comunicado que el éxito alcanzado con la utilización de este tipo de tratamiento fue del 64 al 100% de los pacientes. A continuación se comparan dos tipos de protocolos para ITO, de acuerdo a la duración del tratamiento:

Parámetros	**Pauta larga**	**Pauta corta**
Dosis proteica de comienzo	Muy baja	Muy baja
Intervalo entre dosis	Cada 24 hs	Cada 2 hs
Número de pasos	Muchos (40 a 60)	Menos (20 a 40)
Incremento de dosis	Menos de duplicar dosis	Duplicar dosis
Tiempo total	Mínimo 2-3 meses	Aproximadamente 1 semana
Dosis máxima	3-5 gr proteína	3-5 gr proteína

La alergia al huevo (H) es la segunda en frecuencia en nuestro medio. En un reciente estudio multicéntrico, muy bien diseñado, la ITO produjo protección en la mayoría (75 %) de los niños alérgicos al H y disminuyó el riesgo de reacciones adversas.
Por otra parte, en la alergia al maní (M), poco prevalente en argentina, la tolerancia oral es muy difícil de ser alcanzada. Por ello, aún se investiga en pacientes alérgicos al M, si la ITO es segura, efectiva y logra prolongar la tolerancia más allá de un año.

Conclusión

Existe una necesidad médica no satisfecha en obtener un tratamiento eficaz para la alergia alimentaria. La ITO parece ser una aproximación interesante y prometedora, mejorando la calidad de vida y la seguridad del paciente. Sin embargo, actualmente no puede ser aplicada de rutina y por lo tanto, debe seleccionarse cuidadosamente aquellos individuos que podrían llegar a beneficiarse con este tipo de tratamiento.

El aumento exponencial de la investigación en alergia alimentaria y los esfuerzos de los centros más importantes del mundo para adquirir nuevos conocimientos, permiten mantener la esperanza de contar pronto con un mejor tratamiento para esta enfermedad.

Bibliografía

1. Weley Burks A, et al. ICON: Food Allergy. J Allergy Clin Immunol 2012;129:906-20.
2. Niggemann B, Staden U. et al. Specific oral tolerance induction in food allergy. Allergy 2006;61:808-11.
3. Nowak-Wegrzyn A., Sampson H. Future therapies for food allergies. J Allergy Clin Immunol 2011; 127: 558-73.
4. Montserrat A, Giner MT, Vázquez M, Lozano J, Domínguez O, Piquer M. Specific oral desensitization in children with IgE-mediated cow's milk allergy. Evolution in one year. Eur J Pediatr 2012; 171:1389–1395.
5. Weley Burks A., Jones S et al. Oral Immunotherapy for Treatment of Egg Allergy in Children. N Engl J Med 2012;367:233-43.
6. Varshney P, Jones S, et al. A randomized controlled study of peanut oral immunotherapy: Clinical desensitization and modulation of the allergic response. J Allergy Clin Immunol 2011; 127:654-60.

ARBOLES DE LA ESPERANZA Y LAS ALERGIAS

Coordinador: Dr. Juan Carlos Mazzera- Médico Pediatra, Alergista, miembro fundador de la SAAIBo
Integrantes: Dr. Manuel Proaño, Dr. Alfredo Carrillo, Dr. Claudio Fantini, Dra. Graciela Figueroa Dr. Etchenique

En la actualidad hay un creciente interés por árboles que tienen propiedades nutricionales, medicinales y de fitorremediación como son: **Yuca, Moringa, Paulownia y Neem**. La moringa era ya conocida por los escritores sánscritos y empleada en la **medicina ayurveda**, fue también usada por los egipcios y los romanos con fines medicinales y para la purificación del agua. En la Biblia leemos en el libro de Éxodo (1400 adeC) cap15 vers 23 que **el agua amarga de Mara fue endulzada con moringa**.

En el trópico y en latitudes semidesérticas o secas es esencial expandir el cultivo de especies vegetales entre los que se destaca la **moringa oleífera** ya que es resistente a las sequías, crece rápidamente y se puede aprovechar todas sus partes, sus hojas son comestibles y ricas en proteínas, con un perfil de aminoácidos balanceados y otros antioxidantes, vitaminas A y C en alta cantidad. Las vainas se aprovechan en nutrición y medicina, las flores en medicina, las semillas en la purificación del agua, la corteza y las raíces en medicina. Los frutos son comestibles y sus semillas producen aceite y lubricante de alta calidad, los desechos del prensado de las semillas contienen un polielectrolito catiónico que es un floculante eficaz (elimina la turbidez del agua), se aprovecha también su madera. La fito-remediación es una tecnología que usa las plantas para remediar suelos, sedimentos y aguas con sustancias tóxicas.

Contenido de vitaminas y minerales de las hojas de la moringa (valores cada 100 grs=

	Hojas frescas	**hojas secas**
Caroteno (Vit A)……	7,78 mg…….…	18,9 mg
Tiamina (B1)……	0.06 mg……..	2,64 mg
Riboflavina (B2)……	0,05 mg……..	20,5 mg
Niacina (B3)……	0,80 mg……..……	8,2 mg
Vitamina C……	220,00 mg,,,

Existen 13 especies de moringa, su crecimiento es de 3 metros en el primer año y 12 en la adultez, florece a los 7 meses y tiene un rinde de 2.500 kgs por hectárea que pueden producir unos 1.500 litros de aceite o 1.400 litros de biodiesel. Sirve como forraje para animales y la madera como leña.

Las hojas secas de la moringa tiene cada 100 gramos: 18,9 mg de vitamina A, las zanahorias 1.8 mg. Vitamina C 17.3 mg (las hojas verdes 220 mgs) las naranjas 30 mgs. Calcio: 2003 mg contra 120 que tiene la leche. Hierro 28.2 mg contra 1,14 mg de la espinaca. Potasio 1324 mg contra 88 mg de la banana. Proteínas 27,10 g contra 3.2 g que tiene un yogurt.

Con los aminoácidos también están en mayor concentración en las hojas secas que en las frescas, recordando que contienen Arginina, Histidina, Isoleucina, Leucina, Lisina, Metionina, Fenilalanina, Treonina, Triptófano y Valina.

Basado en esto se recomienda para los niños 1 a 3 cucharadas de hojas de moringa al igual que para las mujeres embarazadas dependiendo de los niveles de hemoglobina.

El problema del hambre representa para las naciones en desarrollo un costo estimado de 450.000 millones de dólares, el número de personas desnutridas llega a los 1.000 millones. Estas cifras nos exigen una adopción de estrategias inmediatas para proponer el acceso y disponibilidad de los alimentos necesarios para revertir esta situación, de aquí el uso de la moringa que posee cualidades nutricionales ideales ya que todas las estructuras de esta planta son útiles en nutrición y medicina, por esto en muchos lugares se lo llama el árbol verdura.

La moringa oleífera es un alimento libre de tóxicos. Las concentraciones de factores anti-nutritivos en las hojas como proteasas, taninos, saponinas y lectinas son insignificantes.

Las hojas contienen isotiocianatos que son anticancerígenos, hipotensores e hipoglucemiantes.. Además las hojas tienen efecto bactericida y fungicida contra

Pythium debangemun *(hongos que atacan a las plántulas)* las semillas también tienen efecto bactericida.
Con respecto a cultivos nativos, silvestres o naturalizados, la moringa no tiene ningún registro como maleza en ninguna parte del mundo.

La vainas tiernas son comestibles y se usan en sopas o como espárragos, las raíces tiene un gusto picante como el rabanito y se usa como condimento, las semillas maduras tienen sabor dulce se tuestan y consumen como nueces, las hojas se comen como ensaladas.
Con respecto a la nutrición las evidencias de Fuglie Lowel *(Combatting malnutrittion with moringa 2001)* donde se testimonia como en Africa Occidental, Senegal,la moringa rescató a muchas personas de la desnutrición extrema lo cual revela el alto contenido de proteínas de sus hojas.

El aceite extraído de la semilla tiene una variedad y complejidad de esteroles (kaempferol, campesterol, estigmasterol, beta-sitosterol, /\5-avenasterol y clerosterol) que marcan la diferencia con respecto a la mayor parte de aceites convencionales comestibles. Esta particular composición junto con un perfil interesante de ácidos grasos (contiene abundante ácido oleico igual que el aceite de oliva) y su riqueza en diferentes tocoferoles (alfa, gama y delta), tipos de vitamina E antioxidante hacen valioso al aceite y las semillas de moringa para usarlos como complemento hipocolesterolemiante, tiene omega 3, 6 y 9 igual que el de oliva y no se pone rancio y es rico..

Esta familia de plantas es rica en compuestos que contienen el azúcar simple ramnosa, este monosacárido se emplea en cosmética en tratamientos anti edad (Vichy liftactiv), tiene también un grupo bastante único de compuestos llamados glucosinolatos e isotiocianatos, cuando los glucosinolatos son masticados se rompen las membranas celulgares y se libera la enzima mosinasa, que descompone los glucosinolatos en isotiocianatos, tiocianatos o índoles, protegen contra algunos tipos de cáncer, especialmente el de colon (como la col, berro o rúcula), los índoles intervienen en la regulación de estrógenos por lo cual ayuda a prevenir el cáncer de mama, como también tienen efecto anti tiroideo, aunque no produce alteraciones en la glándula tiroides las personas con hipotiroidismo deben evitarse el consumo de plantas crucíferes y de moringa.

Con las vainas y las hojas de la moringa se puede elaborar jugo del que se han aislado compuestos de naturaleza diurética y con propiedades para reducir la presión arterial y los lípidos plasmáticos. El extracto crudo de las hojas de la moringa tiene una significativa acción para reducir el colesterol alto en ratas alimentadas con una dieta con alto contenido en grasas, una acción que puede atribuirse a un fitosterol, el beta-sitosterol, además éste es un eficaz remedio para problemas de próstata como lo demuestra el trabajo de Strum S, Faloon G “Beta-silosterol y la glándula prostática, Publicada por LEMagazine 3006)
El uso tradicional que se da a las hojas también es igual a una verdura. Además,

se ha comprobado que el fruto tiene efectos hipocolesterolemiantes en animales de experimentación. Esta combinación de fitoquímicos explica la buena respuesta que se obtiene del uso de la moringa en los trastornos cardiovasculares.

Del extracto de la corteza del árbol se han reportado propiedades antifúngicas. El jugo de la corteza muestra efecto antibacteriano frente a *Staphylococcus aureus*, mientras que el jugo de las hojas frescas ha demostrado inhibir el crecimiento de microorganismos patógenos para los seres humanos (*Pseudomonas aeruginosa* y*Staphylococcus aureus*).

Su riqueza en aminoácidos esenciales (arginina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, valina, metionina, triptófano, fenilalanina, treonina) en las hojas y en las vainas de la moringa hace que se valore como un complemento dietético idóneo para reforzar el estado nutritivo y aumentar el apetito. A esto se suma la riqueza de nutrientes esenciales, como la vitamina A, la vitamina C y el calcio. En su uso externo el polvo de las semillas y las hojas de la moringa se usa por su poder purificador y desintoxicador de las aguas, al demostrar capacidad para eliminar compuestos tóxicos que contaminan el agua y acciones fungicidas y bactericidas, de hecho, en África se conoce el uso del polvo de moringa como refuerzo natural para que los bebés superen la malnutrición y las infecciones.

Desafortunadamente mucha de la información sobre el efecto de las propiedades de la moringa en seres humanos no cuenta con evidencia apoyada en pruebas clínicas. En muchos casos los estudios se han basado en investigaciones in vitro o bien se han empleado animales como objeto de estudio. Por ejemplo muchos de estos estudios han comprobado que el tratamiento con la moringa o sus extractos eleva los niveles de una variedad de biomarcadores, antioxidantes y enzimas de detoxificación (Fahey et al., 2004; Faizi et al., 1994; Kumar y Pari, 2003; Rao et al., 1999).

Alergias a la moringa

Las alergias la moringa o miembros de la familia Moringaceae son escasamente informados. Se dice que esta planta tiene efectos abortivos y que es mutagénica pero no se ha fundamentado esta afirmación.

Como contiene mucho hierro en las persona sanas si consumen mucha moringa se corre el riesgo de que se produzca policitemia.

En elucubraciones se dice que esta policitemia podría junto a la hipercolesterolemia o hipertrigliciridemia aumentar el riesgo de accidente cerebro-vascular y de infarto agudo al miocardio.

Las hojas de la moringa tienen altos niveles de calcio pero una parte importante del mismo está como cristales de oxalato de calcio (38%) una forma que el cuerpo no puede asimilar y que es excretado directamente o pueden formar cálculos renales.

Entre otros efectos secundarios están las cefaleas, tinnitus, somnolencia y en caso de pacientes diabéticos podría causar un shock hipoglucémico.

Otras posibles reacciones a esta planta son alergias, urticaria, diarreas, dispepsia y diversos problemas gástricos.

Su uso excesivo puede dañar otros órganos como el hígado, riñón, estómago, páncreas. Otras posibles reacciones a esta planta son alergias, urticaria, diarreas, dispepsia y diversos problemas gástricos.

Las cefaleas, tinnitus, y somnolencia podrían ser efectos secundarios en las personas que toman la moringa indiscriminadamente.

Otras posibles reacciones a esta planta son alergias por ingestión de moringa, que pueden producir urticarias, evacuaciones líquidas, dispepsia o problemas gástricos variados.

Se han reportado daños al corazón producidos por el consumo de esta planta. También descenso brusco de los niveles de la glucemia.

Algunas personas estudiadas después de consumir esta planta han presentado somnolencia, evacuaciones líquidas, dispepsia y urticarias.

BIBLIOGRAFIA:.

1-Agrodesierto, 2010. Moringa – *Moringa oleifera, Programas agroforestales,* Retrieved octuber 11 st, 2010 form http://www.agrodesierto.com/moringa.html.

2-Aregheore, E.M. 2002. Intake and digestibility of *Moringa oleifera-batiki grass mixtures* for growing goats. Small Rum. Res. 46: 23–28.

3- Bennett, R.N. Mellon, Foidl N., Pratt, J. H., Dupont, M.S. Perkins, L., Kroon, P.A.. 2003. Profiling Glucosinolates and Phenolics in Vegetative and Reproductive Tissues of the Multi-Purpose Trees *Moringa oleifera L. (Horseradish Tree) and Moringa stenopetala*L. J. Agric. Food Chem., 2003, 51 (12), pp 3546–3553

4. Duke, J. A., 1983. Handbook of energy crops (*Moringa oleìfera). Purdue University,Indiana, USA,* Center for New Crops and Plants Products.

5-Garavito, U. 2008. *Moringa Oleífera, alimento ecológico para ganado vacuno, porcino,*equino, aves y peces, para alimentación humana, también para producción de etanol ybiodiesel. Corporación Ecológica Agroganadera SA. Colombia. articulos/moringa-oleifera-alimento-ecologico-t1891/078-p0.htm.

6- Izaguirre FF, Martinez TLL, El uso de árboles multipropósito como alternativa para la producción animal sostenible-Tecnologia en marcha, Vol. 21-1. ene-mar. 2008, pag 28-40

7-Makkar, H.P.S and Becker K. 1996. Nutritional value and antinutritional components of whole and ethanol extracted *Moringa oleífera leaves. Anim. Feed Sci. Technol. 63:*211–228.

8-Pérez, A. P., Cruz, B. J. O., Vázquez, G. E., Obregón, J. F., 2009. Alimentación de ovinos con Moringa. *Moringa oleifera, una alternativa forrajera para Sinaloa. Fundación* produce Sinaloa. Universidad Autónoma de Sinaloa/Gobierno de Sinaloa/SAGARPA.29 p.

9-Reyes, N., Rodríguez, R., Mendieta, B., Mejía, S., L. J; Mora T., A.P. 2008. Efecto de la suplementación con *Moringa oleífera sobre el comportamiento productivo de ovinos* alimentados con una dieta basal de pasto guinea (*Panicum máximum Jacq.). Revista la* Calera p 60-69

10-Anti-inflammatory properties of Moringa Oleifera**.** Amelia P. Guevara, Carolyn Vargas and Milagros Uy. http://www.stii.dost.gov.ph/pjsweb/data/antitumor_of_malunggay.htm
11-Nutritional Quality of Edible Parts of *Moringa oleífera***.** Sánchez-Machado, D.I. Núñez-Gastelum, J.A., Reyes_Moreno, C., Ramírez-Wong, B., López-Cervantes, L. 2009. Food Analytical Methods, 3: 175-180. http://www.springerlink.com/content/y263878138628613
12-Rev. Mex. Biodiv. vol.82 no.4 México dic. 2011 Taxonomía y sistemática. *Moringa oleifera*: un árbol multiusos para las zonas tropicales secas *Moringa oleifera*: a multipurpose tree for the dry tropics Mark E. Olson [1] y Jed W. Fahey
13-Bharali, R., J. Tabassum y M. R. H. Azad. 2003. Chemomodulatory effect of *Moringa oleifera*, Lam, on hepatic carcinogen metabolizing enzymes, antioxidant parameters and skin papillomagenesis in mice. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention 4:131–139
14--Eilert, U., B. Wolters y A. Nahrstedt. 1981. The antibiotic principle of seeds of *Moringa oleifera* and *Moringa stenopetala*. Planta Medica 42:55–61.
15-Amaglo, N. K., R. N. Bennett, R. B. Lo Curto, E. A. S. Rosa, V. Lo Turco, A. Giuffrida, A. Lo Curto, F. Crea y G. M. Timpo. 2010. Profiling selected phytochemicals and nutrients in different tissues of the multipurpose tree *Moringa oleifera* L. [sic], grown in Ghana. Food Chemistry 122:1047–1054

16-Pterygospermin,el principio antibacteriano de moringa *pterygosperma,*Gaertn
R Raghunandana RAI, Et al Nature Naturaleza 158 , 745-746 doi : 10.1038/158745b0

.17-Nutritional Quality of Edible Parts of *Moringa oleífera***.** **Sánchez-Machado**, D.I. Núñez-Gastelum, J.A., Reyes_Moreno, C., Ramírez-Wong, B., López-Cervantes, L. 2009. Food Analytical Methods, 3: 175-180. http://www.springerlink.com/content/y263878138628613
18-Rev. Mex. Biodiv. vol.82 no.4 México dic. 2011 Taxonomía y sistemática. *Moringa oleifera*: un árbol multiusos para las zonas tropicales secas *Moringa oleifera*: a multipurpose tree for the dry tropics
Mark E. Olson [1] y Jed W. Fahey[2]
19-Bharali, R., J. Tabassum y M. R. H. Azad. 2003. Chemomodulatory effect of *Moringa oleifera*, Lam, on hepatic carcinogen metabolizing enzymes, antioxidant parameters and skin papillomagenesis in mice. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention 4:131–139
20--Eilert, U., B. Wolters y A. Nahrstedt. 1981. The antibiotic principle of seeds of *Moringa oleifera* and *Moringa stenopetala*. Planta Medica 42:55–61
21--Eilert, U., B. Wolters y A. Nahrstedt. 1981. The antibiotic principle of seeds of *Moringa oleifera* and *Moringa stenopetala*. Planta Medica 42:55–61

FORMULAS DE REEMPLAZO EN PACIENTES ALERGICOS A LA PROTEINA DE LA LECHE DE VACA

Coordinadora: Dra. Cifré Muriel, *- Médica Pediatra, ex Residente de Pediatría de la Policlínica Bancaria CABA, Especialista en Alergia e Inmunología Clínica de la* ***U.B.A,*** *ex alumna de la Asociación de Alergia, Asma e Inmunología Bs As. AAIBA. Actual Médica Alergista de la ciudad de Dolores Pcia de Bs As, Sanatorio Regional*
Integrantes: Dra. Chajade Ema, Dra. Carolina Cabillas, Valeria Dávila.

Las proteínas de la leche de vaca se encuentran entre los primeros antígenos con los que el niño tiene contacto; habitualmente es el primer antígeno no homólogo que el niño recibe en cantidades importantes.

La leche de vaca contiene más de 40 proteínas, y todas ellas pueden actuar como antígenos en la especie humana. Los alergenos principales son la betalactoalbúmina, caseínas, alfalactoalbúmina y seroalbúmina. La betalactoalbúmina es una proteína que no existe en la especie humana y se encuentra en la leche materna en cantidades de microgramos debido a los lácteos ingeridos por la madre; estas mínimas cantidades son las causantes de que sea la proteína a la cual se encuentran mayor número de sensibilizaciones en el primer momento.

La alergenicidad de una proteína, se define, como la capacidad que tiene una determinada molécula de desencadenar una reacción alérgica en individuos sensibles y depende de varios factores:

- De la secuencia de aminoácidos;
- De la configuración de la proteína en el espacio;
- De su peso molecular; por debajo de un PM de 2000 Daltons es raro que motive reacciones alérgicas, aunque lo las descarta;

Las dos primeras condicionan la aparición de epítopes o parte limitada de la molécula a la que el anticuerpo IgE o el receptor del linfocito se une; a mayor peso molecular, mayor número de epítopes.
Entonces para lograr disminuir la alergenicidad de una proteína es necesario:

- Reducir el peso molecular, con lo que se disminuirá el número de epítopes, hidrolizándola por el calor y por procedimientos enzimáticos.
- Calentarla con la finalidad de alargarla "plancharla", lo que inducirá desaparición de los epítopes conformacionales.

La posterior ultrafiltración conseguirá reducir el número de aminoácidos que puedan conferirle mal sabor.

En algunas oportunidades el paciente puede presentar todas las pruebas de laboratorio negativas pero si la situación clínica que presenta es sugestiva no se puede descartar el diagnóstico de alergia a la proteína de la leche de vaca, desde el punto de vista nutricional se debe excluir de su dieta la misma y considerar al niño alérgico, incluso en ausencia de pruebas de laboratorio que lo apoyen. En ocasiones el niño no es alérgico a la proteína nativa por lo que las pruebas in vivo Prick test y los RAST de laboratorio dan negativas. Puede suceder que si lo sea al oligopéptido parcial subproducto de la digestión en su intestino de la proteína nativa.

Formulas de sustitución:
Par la alimentación de estos niños se dispones de varios tipos de fórmulas, unas a base de proteína de soja, y otras a base de hidrolizados proteicos: de caseína, seroproteínas, o de ambas, formulas a base de soja intacta o hidrolizada. Formulas a base de aminoácidos libres sin ningún tipo de oligopéptido (formulas elementales). No es recomendable utilizar la leche de otros mamíferos (cabra, oveja) por su similitud proteica con la leche de vaca.

Formula hidrolizadas:
Las formulas hidrolizadas proteicas se obtienen por tres técnicas principales: tratamiento por calor, hidrólisis enzimática y una combinación de ambas. Las formulas extensamente hidrolizadas de leche de vaca pueden contener seroproteínas, caseína o ambas. No se han descripto diferencias en la evolución de la clínica con el uso de una u otra, aunque parece que se obtienen péptidos de menor tamaño con el método enzimático, que en función de la enzima utilizada y la extensión de la hidrolisis produce péptidos amargos, la hidrólisis enzimática se utiliza en las formulas a base de caseína.
Los hidrolizados de seroproteínas inducen niveles más altos de treonina y más bajos de tirosina.

Las fórmulas que presentan al mismo tiempo hidrolizado de caseína y de seroproteína en una proporción que se aproxime al 50% consiguen un aminograma en sangre más semejante al lactante alimentado con la leche materna. Por todo lo mencionado son preferibles los hidrolizados de seroproteínas y caseína.
Como hidrato de carbono se recurre a la dextrinomaltosa o polímeros de glucosa.
Entre las manifestaciones crónicas de la alergia a la leche se encuentran la atrofia parcheada de las vellosidades intestinales con disminución de la actividad lactásica, por lo que las que contienen lactosa pueden arrastrar una mínima parte de seroproteínas que en ocasiones también podrían desencadenar reacciones alérgicas.
Las grasas suelen ser de origen vegetal; los porcentajes de hidratos de carbono, grasas, y péptidos no suelen ser como las fórmulas de inicio normales, esto puede condicionar la emisión de heces más pastosas, de color verde oscuro y de menor consistencia, ya que pueden inducir niveles elevados de motilina responsables de un tránsito intestinal más acelerado.

Nutrilón Pepti Junior: Formula a base de Hidrolizado extensivo de proteínas de suero (80-85% péptidos de cadena corta y 15- 20% aminoácidos libres) cuya eficacia ha sido comprobada en el tratamiento de las reacciones inmunes adversas a la ingesta de proteína de la leche de vaca. Indicada también en trastornos mal absortivos en lactantes y niños de corta edad. Contiene 50% TCM Y 50% aceites vegetales, carnitina, colina, Mio-inositol.

Alfaré: Formula extensamente hidrolizada 100% de proteínas del suero, 80% de péptidos de cadena corta de bajo peso molecular y 20% de aminoácidos libres , dextrinomaltosa como carbohidrato libre de lactosa, grasa 3,6 TCM 48% .

Kas 1000: Alimento dietético infantil a base de caseinato de sodio hidrolizado para lactantes y niños.
Indicada para alergia a la proteína de la leche de vaca o soja, diarreas crónicas, otras.
Posee TCM: 47%, Aceite de maíz 53%; maltodextrina, caseinato de sodio hidrolizado 100%, inositol, taurina, carnitina.

NAN HA: 100% Suero lácteo hidrolizado
Indicada para alergia a la proteína de la leche de vaca, reflujo fisiológico, cólicos, constipación.
Lactosa 70%, maltodextrinas 30%, aceites vegetales (palma, coco, cártamo y soja)

Formulas parcialmente hidrolizadas:

Este tipo de fórmulas no deben ser indicadas para el tratamiento de niños con alergia a la proteína de la leche de vaca ya que un porcentaje de sus proteínas se encuentra intacto, con todo su poder antigénico. Este tipo de fórmulas contiene péptidos residuales que oscilan entre 10000 y 20000 Daltons de PM.

Formulas de soja:
En lo que se refiere a las fórmulas de soja e la infancia y más en el periodo de la lactancia, solo se deben usar las que son enriquecidas con metionina turina y carnitina, aminoácidos deficientes en la soja, y además deben estar exentas de estaquiosa y rafinosa, dos polisacáridos presentes en la haba de la soja que no pueden ser hidrolizados por el intestino humano, requisitos que se cumplen con las fórmulas de leche no así con los yogures y las leches fluidas de soja.
La soja pertenece a la familia de las leguminosas y sus proteínas no tienen reactividad cruzada con las proteínas de la leche de vaca, las fórmulas de soja son baratas y tienen mejor sabor que las fórmulas de proteínas lácteas hidrolizadas.
Pero en la actualidad no existen indicaciones concluyentes para su uso durante los primeros meses de vida, dado que un porcentaje variable según diferentes estudios clínicos (15- 60%) de lactantes que no toleran la leche de vaca, tampoco toleran las fórmulas de soja, por lo que su administración en prematuros está contraindicada y en lactantes pequeños (menores de 6 a 12 meses) no parecería ser prudente. Dichas formulas presentan una cantidad muy elevada de aluminio,

manganeso y fitoestrógenos, el primero causa disminución de la mineralización ósea en recién nacidos prematuros o con alteraciones renales, por este motivo se contraindica en estos niños.

Nutrilón Soya:
Formula infantil a base de proteína aislada de soja, para lactantes desde el nacimiento. Sin Lactosa y sin sacarosa, indicada en diarreas causadas por alergia a la proteína de la leche de vaca o intolerancia a la lactosa
Proteína aislada de soja 100%, aceites de palma 35%, de canoa 25%, de girasol 20%, de coco 20%, con colina, inositol, taurina, carnitina.

Nan Soya: similares características.

Prosobee: Proteínas de soja Enriquecidas con taurina, metionina y carnitina; 100% dextrinomaltosa, sin lactosa, sin sacarosa; 100% aceites vegetales.

Isomil: proteínas de soja sin lactosa.

Formulas elementales:
Son formulas a base de aminoácidos libres, sus grasas e hidratos de carbono son semejantes a las fórmulas hidrolizadas, se indican a los pacientes que no toleran dichas fórmulas; son más seguras dado que carecen de oligopéptidos pero tienen otros inconvenientes como, un peor sabor y una menor absorción nitrogenada (al carecer de oligopéptidos, la vía de absorción nitrogenada de éstos del enterocito no es aprovechada, y tan solo tiene lugar la absorción de aminoácidos libres).
En nuestro país se encuentran disponibles Neocate de 0 a 6 meses y Neocate advance de 1 a 10 años.

Neocate: Formula elemental totalmente hipoalergénica, 100% aminoácidos libres. Alergia a fórmulas extensamente hidrolizadas, colitis alérgicas, cólicos asociados a alergias, intolerancia alimentaria. Triglicéridos de cadena larga TCL 95%, triglicéridos de cadena corta TCM 5%, monosacáridos. Con colina, inositol.

Neocate Advance: para mayores de un año. TCL 65%, TCM 35%.

Formulas hidrolizadas procedentes del arroz:
No se utilizan en nuestro medio **Blemil 1 Plus** Arroz Hidrolizado y **Blemil 2** Arroz Hidrolizado de laboratorio Ordesa.

Bibliografía:

1-American Academy of pediatrics. Soy Proteinbased Formulas: Recommendations for use in infant Feeding. Committee on nutrition. Pediatrics 1998; January (101): 148-153.

2-Ballabriga A, Moya M, Martin Esteban M, Dalmau J, Domenech E, Bueno M, Cabo I, Cornellá, Cubells J, Martinon JM, Sanjurjo P, Tojo R, Victoria JC. Recomendaciones Sobre el uso de fórmulas para el tratamiento y prevención de las reacciones adversas a proteínas de leche de vaca. An eEsp Pediatr 2001; 54: 372-9.

3-Martin Esteban m, Boné Calvo j, Martorell Aragonés , Nevot Falcó S, Plaza Martín AM. Adverse reactions to cow´s milk proteins. Allergol Inmunopathol 2001; 29: 50-54.

4-American Academy of Pediatrics: Committee on nutrition Hypoallergenic Iifants formulas. Pediatrics 2000; 106 (2): 346-349.

5- Protocolos diagnostico- terapéuticos de gastroenterología, hepatología y nutrición pediátrica SEGHNP- AEP.

6- Halken S, Jacobsen HP,Host A, Holmenlund D. The effect of hypoallergenic formulas in infants at risk of allergic disease. Eur J Clin Nutr 1995; 49 Suppl. 1: s 77- 83.

7- Maldonado J, Gil A, Narbona E, Molina JA. Special formulas in infant nutrition: a review. Early Hum Dev 1998; 53 Suppl. S 23-32.

8- Tormo R, Potau N, Infant formulas. Future aspects of development. Early Human Development 1998; 53 (suppl. 1): 65- S172.

9- Oldaeus G, Anjou k, Bjorksten B et al. Extensively and partially hydrolysed infant formulas for allergy prophylaxis.Arch Dis Child 1997; 77: 4-10.

10-Roussos A, Franchello A, Flax Marcó F, De Leo M, Larocca T, Barbeito S, Rochaix A, Jacobez S, Alcolumbre R. Alergia a la protein de la leche de vaca. Actualización en Nutrición 2009; vol 10; Nª 1.

11- Agostoni C, Axelsson I, Goulet et al. Soy protein infant formulae and follow- on formulae: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition J Pediatr Gastroenterol Nutr 2006; 42: 352- 61.

MEDICINA ALTERNATIVA EN ALERGIA ALIMENTARIA.
Coordinadora Dra. Vanesa Cedeño.
Acupuntura: Dra. Benenti Graciela , Dr. Raúl Facal.
Medicina Ayurvédica. Dr. Jorge Luis Berra.
Homeopatía: Dr. Pedro Scala, Dra. Ileasoff.

LA HOMEOPATÍA COMO TERAPÉUTICA FRENTE A LOS PACIENTES CON TRASTORNOS ALÉRGICOS.

Dr. Pedro Bernardo Scala. Director de Docencia del Departamento Homeopatía. Universidad Maimónides. Hidalgo 775. C.A.B.A. Rep. Argentina. Profesor Asociado a Catedra de Medicinas Alternativas, Facultad de Medicina, Universidad del Salvador

Resumen
La homeopatía es una rama de las ciencias médicas de orientación esencialmente terapéutica basada en el llamado principio de similitud.

Los medicamentos homeopáticos provienen de extractos vegetales; de sustancias minerales, varias de origen animal y con mucha menor frecuencia, de sustancias químicas de síntesis. También se utilizan un importante número de medicamentos elaborados a partir de cultivos microbianos u otras sustancias de origen biológico.

Las bases de la Homeopatía son experimentales y se le debe a Hahnemann la creación de la primera farmacología experimental

El campo de acción de la Homeopatía abarca la patología en toda su extensión, tanto sea en los disturbios funcionales, como en los procesos orgánicos incorporando en cada caso, la indagación y análisis de la perturbación psicoemocional que acompaña u origina la enfermedad.

Ante patología alérgica, el médico homeópata indaga los alergenos conocidos pero es primordial detectar la signo-sintomatología que se desencadena en cada caso. En cada caso, la semiología homeopática analiza con detalle de las modalidades de forma, tipo y severidad de cada manifestación, preponderancia horaria de agravaciones y todo otro dato o particularidades sintomáticas o signo lógicas que aporten información de utilidad sin dejar de lado las repercusiones psico-emocionales que se despiertan en cada paciente con la instalación del cuadro.

Fuera de la emergencia, el médico homeópata implementa estrategias de mediano o largo alcance quienes tienen por objetivo promover la remisión prolongada del cuadro.

También el alérgeno procesado como medicamento homeopático, puede ser un auxiliar de valor complementario en el tratamiento del paciente.

La efectividad de la terapéutica homeopática en estos tópicos cuenta con numerosas publicaciones. Son de destacar dos trabajos nacidos de nuestro grupo: el primero, observacional retrospectivo sobre tratamiento con medicación homeopática del asma bronquial y un trabajo observacional prospectivo sobre 42 pacientes con dermatitis atópica seguidos con medicación homeopática.

La experiencia recogida a lo largo de dos Siglos permite considerar el tratamiento con medicación homeopática de pacientes con trastornos alérgicos como eficaz, carente de toxicidad y de efectos indeseables, de fácil implementación para el paciente, con grandes posibilidades de llevarlo a la remisión prolongada de su cuadro.

Introducción y desarrollo

La homeopatía es una rama de las ciencias médicas de orientación esencialmente terapéutica basada en el llamado principio de similitud.

Este último sostiene que cuando una sustancia es capaz de producir determinados síntomas en un individuo sano, es también capaz de curar esos mismos síntomas en un enfermo cuando se la administra en dosis pequeñas o atenuadas, obtenidas mediante el procedimiento de dilución y dinamización descubiertos, junto a los principios fundamentales de esta terapéutica, por el médico e investigador sajón Christian Friedrich Samuel Hahnemann (Meissen 1755 – París 1843) a fines del siglo XVIII, luego de 16 años de cuidadosas observaciones y experimentaciones. La primera comunicación de sus investigaciones data de 1796 siendo autor de 6 ediciones de su tratado, conocido como el Órganon de la Homeopatía.

Los medicamentos homeopáticos provienen de extractos vegetales; de sustancias minerales, varias de origen animal y con mucha menor frecuencia, de sustancias químicas de síntesis. También se utilizan un importante número de medicamentos elaborados a partir de cultivos microbianos u otras sustancias de origen biológico.

Otro descubrimiento hahnemanniano consiste en que aunque las sustancias medicamentosas que se utilizan puedan ser originariamente tóxicas, pierden su potencial toxicidad cuando son administradas en dosis infinitamente pequeñas, mientras que conservan u aún, amplían su poder farmacológico y actividad biológica.
no existe en la actualidad una teoría satisfactoria que explique el mecanismo de acción de los medicamentos homeopáticos. No obstante, numerosas experimentaciones básicas en el área de la física, fisicoquímica y biología demuestran que las diluciones homeopáticas son diferentes en su estructura y acción biológica que el solvente utilizado como control.

Las bases de la Homeopatía son experimentales y se le debe a Hahnemann la creación de la primera escuela de farmacología experimental de la historia de la medicina; en ella él y sus colaboradores junto a experimentadores

cuidadosamente seleccionados, ensayaron los primeros 300 medicamentos todos los cuales continúan en pleno uso.

El campo de acción de la Homeopatía abarca la patología en toda su extensión, tanto sea en los disturbios funcionales, como en los procesos orgánicos incorporando en cada caso, la indagación y análisis de la perturbación psicoemocional que acompaña u origina la enfermedad. Por ello, junto diagnóstico clínico clásico, la esencial individualización del padecimiento es quien guiará la estrategia terapéutica de corto, mediano y largo plazo, según nos hallemos frente a una perturbación de la constitución o fenotipo del paciente, del terreno o genotipo activado o bien, frente a un cuadro agudo.

La terapéutica homeopática cuenta en la actualidad con un arsenal terapéutico que supera los 3000 medicamentos, muchos de ellos eficaces coadyuvantes para aliviar los trastornos alérgicos, varios de gran utilidad para las manifestaciones agudas tanto sean digestivas, dérmicas, respiratorias riníticas, asmáticas o las manifestaciones asociadas, y muchos otros medicamentos de demostrada efectividad sobre la predisposición alérgica.

Ante la confección de la historia cínica, el médico homeópata indagará los alergenos conocidos por el paciente o detectados por los test respectivos, pero la clínica es soberana y es esencial para el médico homeópata, detectar minuciosamente ,la signo-sintomatología que se desencadena en cada caso: dolor abdominal, diarrea, dificultad para deglutir, prurito de la boca, la garganta, los ojos, o la piel, congestión nasal, nauseas, rinorrea, angioedema, edema de párpados, disnea, vómitos y toda manifestación física generada en respuesta al alérgeno. En cada caso se analiza con detalle las modalidades de forma, tipo y severidad de cada manifestación, preponderancia horaria de agravaciones y todo otro dato o particularidades sintomáticas o signo lógicas que aporten información, sin dejar de lado las repercusiones psico-emocionales que se despiertan con el desencadenamiento del cuadro. Del análisis de estos datos se elabora la estrategia a implementar que será propia de ese paciente en particular. Algunos medicamentos de gran indicación para el cuadro agudo son, a modo de ejemplo la Aethusa Cynapium o pequeña cicuta, de valiosísima indicación en los trastornos surgidos de la intolerancia a la leche. En el caso de alergias a ciertas frutas como los melones o manzanas, que contienen substancias químicamente similares a ciertos pólenes es precisamente el Sulfato de Sodio o Natrum Sulphuricum, paradigma de una substancia que invierte su efecto deletéreo cuando es sometida al proceso de dilución y dinamización, que resulta en un aliado a la hora de resolver las diarrea repentinas, urgentísimas, con heces biliosas, verdosas o amarillentas, malolientes, líquidas expulsadas en chorro, con mucha flatulencia y fetidez.

Cuando la manifestación es el angioedema con reacción giganto-papular en piel o con edema de mucosas, incluida la glotis, uno de los medicamentos de rapidísima acción es el Apis Mellífica, rico en Dopamina, adrenalina, nor-adrenalina,

Fosfolipasa A, Hialuronidasa, acetilcolina, histamina, serotonina y un péptido degranulador de mastocitos.

Fuera de la emergencia, el médico homeópata implementa una de las dos estrategias posibles: la terapéutica de lo que llamamos constitución susceptible o del **fenotipo**, o bien la del terreno predisponente o **genotipo**, está condicionada por los antecedentes familiares de la enfermedad. Estos algoritmos terapéuticos de mediano o largo alcance son pensados en función de lograr la ausencia de recidivas y, en lo posible, la remisión prolongada del cuadro. Algunos medicamentos que ayudan en este objetivo son Calcárea Carbónica, Sulphur, Silícea, Pulsatilla o bioderivados como Psorinum, o Tuberculinum entre otros.

También el alérgeno, procesado como medicamento homeopático, puede ser un auxiliar de valor complementario en el tratamiento del paciente. Varios se hallan ya en la farmacopea y, para casos de susceptibilidad específica a una substancia infrecuente, el médico puede solicitar la dinamización del elemento que resulte nocivo para ese paciente individual.

La efectividad de la terapéutica homeopática en estos tópicos cuenta con numerosas publicaciones en revistas de reconocido prestigio internacional. En tal sentido, son de destacar dos trabajos nacidos de nuestro grupo. En el *British Homeopathic Journal*, en la autoría de los Dres, Francisco y José Eizayaga padre e hijo aparecieron ya en 1996, los resultados de un estudio observacional retrospectivo sobre 62 casos de asma bronquial, en una muestra compuesta por niños y adultos, donde el análisis de los resultados del tratamiento homeopático arroja una diferencia significativa diferencia a favor de los pacientes tratados con medicación homeopática en relación al pre y post tratamiento, tanto en el número como en la severidad de los episodios con un $p<0,001$ señalándose además, el mejor resultado a largo plazo entre los pacientes que cumplieron con al menos, dos años de tratamiento.

Una última mención cabe efectuar sobre otra muy compleja patología de consulta frecuente, la dermatitis atópica. En este sentido nuestro grupo ha publicado en Enero del 2012 en la revista Homeopathy, los resultados de un trabajo observacional prospectivo sobre 42 pacientes asistidos con medicación homeopática. La severidad del cuadro fue medida con el score de Rajka y Langeland utilizándose escalas visual-analógicas para mensurar la severidad, intensidad del prurito, bienestar psicológico y calidad del sueño resultando con mejorías altamente significativas en cada uno de los ítems de la escala con un p 0.002 en extensión de las lesiones, $p< 0,0001$ en la intensidad del prurito, $p< 0,0188$ en bienestar psicológico y $p< 0,0073$ en la mejoría de calidad del sueño.

Actualmente, nuestro Departamento de Homeopatía de la Universidad Maimónides, ha generado un trabajo multicéntrico de carácter internacional, de pesquisa y seguimiento de la atopía infantil con tratamiento homeopático.

Conclusión

Nuestro Departamento de Homeopatía de Universidad Maimónides investiga y trabaja por que se conozcan y divulguen las posibilidades terapéuticas que cuenta la Homeopatía. En el tópico particular de los pacientes con trastornos alérgicos, esta terapéutica brinda una perspectiva de enfoque del desorden agudo como de la patología de base con recursos medicamentosos de respuesta eficaz, carentes de toxicidad y de efectos indeseables, de fácil implementación para el paciente, con grandes posibilidades de llevarlo a la remisión prolongada de su cuadro.

Bibliografía

1. Eizayaga FX, Eizayaga J, Eizayaga FX. Homoeopathic treatment of bronchial asthma: Retrospective study of 62 cases. British Homoeopathic journal [Internet]. January 1996 [cited September 11, 2013];85(1):28–33. Retrieved from: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0007078596800226
2. Eizayaga JE, Eizayaga JI. Prospective observational study of 42 patients with atopic dermatitis treated with homeopathic medicines. Homeopathy. January 2012;101(1):21–7.

COMPRENSIÓN DE LOS MECANISMOS DE LA ALERGIA SEGÚN LA MEDICINA TRADICIONAL CHINA, (MTCH)

Dr. Raúl Facal.
Profesor Asociado a Catedra de Medicinas Alternativas, Facultad de Medicina, Universidad del Salvador.

La Medicina Tradicional China basa su estructura sobre dos palabras: Equilibrio y Armonía, de dos principios opuestos pero complementarios:

El Yin y el Yang

Y este principio simple les sirve para explicar desde el universo, la salud y la enfermedad, la dinámica de una familia o de una sociedad.
Filosofía cosmocéntrica que entiende al hombre como parte de la naturaleza y en relación con ella, se basa en la observación de la misma y de allí surge la idea de que todo en el Universo es cambio, mutación, ciclos que se repiten de una manera permanente:

Esto en principio los llevo a un diagrama teniendo a la tierra como centro, donde alrededor de ella se dan los fenómenos cíclicos de las estaciones, Invierno **(máximo YIN),** primavera **(Yang en el Yin**), verano **(máximo yang),** y otoño, **(Yin en el Yang).**

Esto fue el origen de la Ley de los 5 Movimientos o Elementos, base del análisis y la comprensión de la fisiología y fisiopatología de la **MTCH**.

Estos 5 movimientos tiene dos ciclos, uno de generación **(Ciclo Cheng)** y uno de control o dominancia, **(ciclo KO).**

Es sobre este último que se da el movimiento disarmónico que en definitiva se expresara en el individuo como enfermedad.

En el caso específico de la alergia, son 3 los elementos principalmente involucrados, Hígado **(GAN),** Bazo **(PI)** más en relación a alergias alimentaria y Pulmón **(FEI)** más en relación a la expresión de la alergia en piel y en la parte respiratoria.

Esto explica la agravación de los alérgicos mas en épocas de otoño **(P)** o primavera **(H)** y la manera en que estos procesos se manifiesten, con purito intenso, Dermopatías secas, húmedas, diarreas, o cuadros respiratorios con mayor o menor secreción en la tos, según el predominio del Frío **(YIN)** o del Calor **(YANG)**

ADITIVOS ALIMENTARIOS Y ALERGIA EN PEDIATRÍA.-

Coordinador: Dr. Enrique Taranto.
Integrantes: Dr. Adolfo Delgadillo, Dr. Osvaldo Trivilini, Dr. Cocilovo Oscar, Adolfo Delgadillo

El Código Alimentario Argentino, sancionado por Ley Nacional N° 18284, contiene en su artículo sexto, las siguientes **definiciones**:

Alimento: toda sustancia o mezcla de substancias naturales o elaboradas que ingeridas por el hombre aporten a su organismo los materiales y la energía necesarios para el desarrollo de sus procesos biológicos. La designación "alimento" incluye además las sustancias o mezclas de sustancias que se ingieren por hábito, costumbres, o como coadyuvantes, tengan o no valor nutritivo.

Aditivo alimentario: Cualquier sustancia o mezcla de sustancias que directa o indirectamente modifiquen las características físicas, químicas o biológicas de un alimento, a los efectos de su mejoramiento, preservación, o estabilización, siempre que:

a) Sean inocuos por sí mismos o a través de su acción como aditivos en las condiciones de uso.
b) Su empleo se justifique por razones tecnológicas, sanitarias, nutricionales o psicosensoriales necesarias.
c) Respondan a las exigencias de designación y de pureza que establezca este Código.

Alimento genuino o normal: Se entiende el que, respondiendo a las especificaciones reglamentarias, no contenga sustancias no autorizadas ni agregados que configuren una adulteración y se expenda bajo la denominación y rotulados legales, sin indicaciones, signos o dibujos que puedan engañar respecto a su origen, naturaleza y calidad.

En lo atinente a **ADITIVOS ALIMENTARIOS**, se ocupa de los mismos en su artículo 1391 estableciendo:

Los Aditivos Alimentarios, definidos en el Artículo 6°, Inc 3, del presente Código deben:

a) Ser inocuos por sí o a través de su acción como aditivos en las condiciones de uso.
b) Formar parte de la lista positiva de aditivos alimentarios del presente Código.
c) Ser empleados exclusivamente en los alimentos específicamente mencionados en este Código.
d) Responder a las exigencias de designación, composición, identificación y pureza que este Código establece.

El artículo 1392 puntualiza:

Los aditivos alimentarios que cumplan las exigencias que este Código establece, podrán agregarse a los alimentos para:

a) Mantener o mejorar el valor nutritivo.

b) Aumentar la estabilidad o capacidad de conservación.

c) Incrementar la aceptabilidad de alimentos sanos y genuinos, pero faltos de atractivo.

d) Permitir la elaboración económica y en gran escala de alimentos de composición y calidad constante en función del tiempo.

Y el siguiente artículo habla de la contraindicación del uso de aditivos cuando se persigue un fin ilícito:

Los aditivos alimentarios no deben agregarse a los alimentos para:

a) Enmascarar técnicas y procesos defectuosos de elaboración y/o de manipulación.

b) Provocar una reducción considerable del valor nutritivo de los alimentos.

c) Perseguir finalidades que pueden lograrse con prácticas lícitas de fabricación, económicamente factibles.

d) Engañar al consumidor.

El artículo 1394 indica la necesidad de establecer un punto mínimo de uso de aditivos para un fin deseado:

La cantidad de un aditivo autorizado agregado a un producto alimenticio será siempre la mínima necesaria para lograr el efecto lícito deseado.

Se establece atendiendo debidamente:

a) El nivel de consumo estimado del alimento o alimentos para los cuales se propone el aditivo.

b) Los niveles mínimos que en estudios sobre animales producen desviaciones importantes respecto del comportamiento fisiológico normal.

c) El suficiente margen de garantía para reducir al mínimo todo peligro para la salud en todos los grupos de consumidores.

Desde que el hombre utilizó la salazón y el ahumado para conservar o modificar el sabor de sus alimentos –hace miles de años-, hemos llegado a una cifra superior a las 3000 sustancias autorizadas para ser incorporadas a los alimentos como aditivos y aún siendo utilizadas de acuerdo a las normas internacionales, pueden producir reacciones adversas en determinado número de pacientes.

La prevalencia es variable según los estudios actuales – indudablemente pocos- pero es baja, de un 2% en la población infantil, cifra que llega hasta un 7% en niños atópicos. Su estudio es complejo habida cuenta de que guardan una relación íntima con la alergia por alimentos.

Reacciones adversas

Las reacciones adversas que pueden producir se dividen en 2 grandes tipos:

1.- Reacciones alérgicas mediadas por un mecanismo inmunológico

2.- Reacciones de intolerancia o idiosincrasia (mecanismo no inmunológico)

Clasificación de los aditivos:

1. **COLORANTES:**
   a. **Azul**: Azul V (E131), Índigo carmín (E132), Azul brillante (E133).
   b. **Naranja**: Annatto (E160b), Amarillo atardecer (E110)
   c. **Verde**: Clorofila (E140), Verde rápido.
   d. **Rojo**: Carmin de cochinilla (E120), Eritrosina (E127), Punzó 4R (E124), Amaranto (E123), Rojo alura (E129)
   e. **Amarillo**: Amarillo de quinoleína (E104), Azafrán (E164), Turmérico (E100 I) Curcumina (E100 II), Tartrazina (E102)

2. **ANTIOXIDANTES:** BHA (Hidroxianisol butilado), Hidroxitolueno butilado, Propilgallato, Tocoferoles.

3. **EMULSIONANTES:** Goma arábiga, Goma tragacanto, Goma Karaya, Lecitina, Propilenglicol.

4. **SABORIZANTES:** Glutamato monosódico, Especias (pimienta, comino, mostaza, anís, jengibre, kummel, etc.)

5. **ENDULZANTES:**
   a. **Naturales** (glucosa, fructosa, jarabe de maíz)
   b. **Artificiales** (aspartame, sorbitol, sacarina, sucralosa)

6. **CONSERVANTES:** Benzoatos, ácido cítrico, parabenos, salicilatos, nitratos, nitritos, ácido sórbico, agentes sulfatantes.

7. **ESTABILIZANTES:** Gomas, ceras, EDTA.

Síntomas y sígnología clínica de las reacciones por aditivos:

- **CUTÁNEOS:** Urticaria, angioedema, dermatitis eccematosa, prurito, exantema. Inespecífico, sudoración.
- **DIGESTIVOS:** Diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal.
- **OROFARÍNGEOS:** Estomatitis, edema lingual, edema faríngeo, edema y prurito palatino.
- **RESPIRATORIOS:** Tos, rinitis, estornudos, opresión torácica, crisis asmática.
- **MUSCULOESQUELÉTICOS:** Adinamia, postración, temblores, artralgias, mialgias.

- **NEUROLÓGICOS:** Trastornos de la conducta, cefalea, parestesias, disminución de los reflejos, neuritis.
- **CARDIOVASCULARES:** Palpitaciones, taquicardia, arritmias, síncope.
- **OCULARES:** Epifora, prurito, inyección conjuntival.
- **GENERALES:** Anafilaxia

Mecanismos de acción:
Los conservantes tales como sulfitos y parabenos pueden provocar reacciones **Tipo I**, IgE dependientes, actuando como haptenos, con prick test positivo. Lo mismo sucede con el carmín de cochinilla, colorante derivado del insecto que habita las hojas de los cactus como la tuna en nuestro territorio y el nopal en otras regiones de América. También se ha comprobado reacción mediada por IgE en el colorante Annato (E160b)

El colorante amarillo tartrazina y los benzoatos conservantes pueden desencadenar mecanismos **tipo IV**, de hipersensibilidad retardada, con reacciones transcurridas más de 6 horas de la ingesta. Se observa mayormente en pacientes con urticaria crónica y en el laboratorio podemos hallar un incremento del Factor Inhibidor de la Migración Leucocitaria.

En estos casos se puede hallar una reactividad cruzada de tartrazina con AAS, pero, a diferencia de la aspirina, no hay evidencias de que la tartrazina actúe como inhibidora de la ciclooxigenasa. En otros pacientes pediátricos puede desencadenar crisis de asma.

Existe otro mecanismo consistente en la liberación de neuropéptidos que median un fenómeno de hipersensibilidad y producen excitación psicomotriz y neurotoxicidad y a veces urticaria colinérgica si el paciente se somete a stress, calor excesivo o ejercicio. El aditivo involucrado es el Glutamato monosódico, utilizado como saborizante y potenciador del sabor.

Justamente el Glutamato monosódico es el protagonista del Síndrome del Restaurante Chino, descripto por primera vez en 1968, consistente en adinamia con incoordinación motriz, sudoración profusa, cefalea gravativa, dolor torácico, entumecimiento de la musculatura peribucal y palpitaciones, que padecen algunos parroquianos que ingieren platos de la cocina china, que incluye el Glutamato en su preparación, ej. salsa de soja.

A pesar de que este síndrome ha sido estudiado durante más de cuarenta años, no hay pruebas fehacientes sobre su especificidad, dado que muchos de los pacientes afectados repiten el cuadro clínico en alguna otra ocasión, sin haber consumido alimentos con Glutamato.

Lo mismo sucede con los pacientes que presentan reacción de algún tipo tras la ingesta de especias. Lo proteiforme del cuadro hace dudar de que pueda tratarse de una reacción mediada por IgE, salvo casos muy específicos.

Los Sulfitos pueden provocar reacciones de broncoespasmo IgE dependientes en pacientes asmáticos (4%), duplicando la frecuencia si el paciente es cortico dependiente. El cuadro se presenta mayormente en adultos, siendo muy poco frecuente en niños.

La mayoría de las reacciones por sulfitos se producen por mecanismos no alérgicos; se puede originar en el déficit de la sulfito oxidasa que provoca el pasaje a sulfato, y la acción de la acidez gástrica sobre el sulfito, con el consiguiente aumento de la liberación de dióxido de azufre, provocando por inhalación la constricción del músculo liso y la estimulación del reflejo colinérgico, desencadenante del broncoespasmo.

Todos los aditivos mencionados como potenciales agentes provocadores de reacciones alérgicas o de hipersensibilidad, pueden, en condiciones especiales del paciente, producir reacciones anafilácticas, por lo que resulta importante tratar de establecer diagnóstico y dieta de evitación para prevenir ulteriores episodios.

Referencias Bibliográficas.

1. CASEAIC. (1994). Comité de Aditivos de la Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica. Aditivos. Patología Alergológica. Madrid. SANED.
2. Código Alimentario Argentino. Ley 18.284, art. 6° y art. 1391°.-
3. Bush RK, Taylor SL. Adverse reactions to food and drug additives. Middleton´s Allergy: Principles and Practice. 7a ed. Philadelphia, 2008, pag. 365.-
4. Field, P.I., McClean, M., Simmul, R. y Berend, N. (1994). Comparison of sulphur dioxide and metabisulphite airway reactivity in subjects with asthma. Thorax. 49. pp: 250-256.
5. Morales, M.C., Basomba, A., Peláez, A., García Villalmanzo, I. y Campos, A. (1985Challenge tests with tartrazine in patients with asthma associated with intolerance to analgesics (ASA-triad). Clinical Allergy. 15. pp: 55-59.
6. Prieto, J.L. (2011) Sulfitos y patología respiratoria . Comité de Aditivos de la Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica. Aditivos. Patología Alergológica. Madrid. SANED. pp: 161-178.
7. Yang,W.H., Drouin, M.A., Herbert, M., Mao, Y. y Karsh, J. (1997). The monosodium glutamate symptom complex: assessment in a double-blind, placebo-controlled, randomized study. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 99. pp: 757-762.

ALERGIA ALIMENTARIA EN MEDICINA VETERINARIA

Dra. Guillermina Manigot. Médica Veterinaria UBA, MP 6330, Dermlink Buenos Aires/Servicio de alergias y dermatología veterinaria

Las alergias alimentarias son conocidas e incriminadas desde hace mucho tiempo en medicina veterinaria y han sido descriptas en muchas especies domésticas como perros, gatos, caballos, y también en animales no domésticos.

Ha habido discordancia durante muchos años con respecto a la definición de la alergia alimentaria en los animales, pero en los últimos años se ha procurado unificar criterios diagnósticos y terapéuticos a partir del establecimiento de la Task Force o Grupo Conjunto de Estudio de la Dermatitis Atópica Canina y el ICADA.

Actualmente se engloba bajo el término reacciones alérgicas adversas al alimento a todas aquellas reacciones causadas por la ingesta de un alimento, en las cuales se produce una respuesta inmunológica.

La reacción adversa a alimentos es un término amplio que comprende aquellas reacciones no deseadas causadas por la ingesta de un alimento habitualmente inocuo, reacciones que son experimentadas por un individuo luego de su ingestión.

Las reacciones causadas por mecanismos no inmunes (intolerancia por reacción metabólica, ej. pescado en descomposición, alimentos con histamina o histamino-liberadores), reacción toxica alimentaria (gastroenteritis por basura, intoxicación por alimentos), desordenes metabólicos (enteropatía por gluten), y mecanismos inmunes (alergia).

Los alérgenos alimentarios son los primeros involucrados en general en la dermatitis atópica. Estudios en perros con alergia alimentaria han demostrado presencia de elevados niveles de IgE relacionada a alimentos.

Los modelos de estudio de la dermatitis atópica canina (CAD) presentan signos clínicos cuando son desafiados con ciertos alimentos.

Muchos pacientes con alergia alimentaria tienen CAD. Es difícil estimar la frecuencia de aparición debido a que la superposición de síntomas hace difícil clasificar a una reacción como pura alergia alimentaria.

Aproximadamente un 33% de perros con buena respuesta a las dietas hidrolizadas tienen un fenotipo sugestivo de dermatitis atópica.

ICADA ha propuesto dos conceptos que son la reacción adversa al alimento que se manifiesta como dermatitis atópica en algunos pacientes, y el desencadenamiento de recaída de síntomas de dermatitis atópica en pacientes

caninos con hipersensibilidad a los alérgenos ingeridos (dermatitis atópica inducida por alimentos).

Las alergias alimentarias comprobadas pueden estar en un promedio del 5% de todas las dermatosis, y un 10 a 15% de todas las alergias cutáneas.

Las causas más frecuentes de alergia en pacientes caninos son la alergia a las pulgas, y la dermatitis atópica canina.

Los síntomas clínicos de la dermatitis alérgica alimentaria pueden resultar tolerables una vez que se ha podido controlar la infección superficial secundaria.
La dermatitis atópica inducida por alimento es un desorden cutáneo pruriginoso no estacional que se presenta en pacientes caninos, y está asociado a la ingestión de un ingrediente antigénico en la dieta.

Los alérgenos alimentarios resultan ser en general glicoproteínas complejas solubles del orden de los 10 a 70 kDal, siendo estables al calor, acción de ácidos y proteasas.

La proteína dietaria está presente en el alimento básico ofrecido al animal.

Los alérgenos más frecuentemente involucrados en alergia alimentaria en perros y gatos son la carne vacuna, derivados lácteos, pollo, carne ovina, soja, trigo, huevo, maíz, pescados, arroz. Rara vez son los aditivos los responsables de la reacción.

El diagnóstico se realiza por medio de pruebas de restricción con alimentos comerciales en base a ingredientes con proteína hidrolizada, o dieta de formulación y fabricación casera con ingredientes nuevos para el paciente.

Las pruebas serológicas o intradérmicas no resultan de utilidad diagnóstica.

Luego de un período de entre 5 y 8 semanas de suministrar la dieta de restricción, se procede a la prueba de desafío, la cual se puede llevar a cabo con el alimento que ingería anteriormente, o siguiendo una reintroducción gradual con un grupo de alimentos por semana según un esquema predeterminado.

Resulta de fundamental importancia eliminar cualquier otra fuente de prurito o que pudiera desencadenar un episodio de recaída, tales como ectoparásitos, infecciones superficiales secundarias (bacterias, levaduras), incidencia de polen estacional, ingestión de suplementos vitamínicos o medicamentos saborizados con extractos de carne, golosinas o huesos, basura, etc.

Ciertos factores pueden contribuir a la sensibilización del paciente (permeabilidad intestinal aumentada, mala digestión, dermatitis atópica).

Las características clínicas son similares a las de otras dermatitis alérgicas, aunque en la mayoría de los pacientes con alergia alimentaria hay síntomas a una edad más temprana que en la dermatitis atópica, y hay una mayor incidencia de otitis, urticaria y síntomas digestivos. Se ha asociado la alergia alimentaria en perros a episodios convulsivos. En los gatos, la sintomatología puede estar limitada a la zona de cabeza y cuello, o superponerse a la de las dermatosis eosinofílicas.

El tratamiento de la alergia alimentaria es sintomático, y comprende una dieta basada en aquellos ingredientes que no causan enfermedad en el paciente y el control estricto de todos aquellos factores que puedan desencadenar una recaída.

En el caso de los perros y gatos, disponemos de distintas dietas comerciales balanceadas especiales para este tipo de pacientes.

TALLER ENFERMEDADES AUTOINMUNES

Coordinadora Gral.: Dra. Gabriela Mora

QUÉ DÉFICITS INMUNES SOSPECHAR ANTE ARTRITIS REUMATOIDEA – ARTRITIS REUMATOIDEA JUVENIL

Coordinadora: Gabriela F. Mora: Doctora en Medicina, Especialista en Alergia e Inmunología Clínica, Reumatóloga Universitaria, Magíster en Biología Molecular Médica – FCEN – UBA, Profesora Adjunta de Medicina Interna USAL, Docente Autorizada de Medicina Interna UBA, Jefa de la Sección Inmunología Clínica – Servicio de Alergia e Inmunología, Hospital Militar Central – C.A.B.A.

La falla fundamental del Sistema inmune en la Artritis Reumatoidea (AR) es la pérdida de la autotolerancia: en lugar de proteger al huésped del daño, sostiene una reacción inflamatoria crónica que causa dolor, remodelación de los tejidos afectados, daño a estructuras inflamadas, y eventualmente la deformidad y la pérdida irreversible de funcionalidad. El proceso de la enfermedad abarca décadas y acorta la expectativa de vida. A pesar de que el patrón de inflamación simétrica de miembros superiores e inferiores sigue siendo la marca distintiva de la AR, esta enfermedad autoinmune representa la quintaescencia de las enfermedades sistémicas, y sus manifestaciones extraarticulares pueden ocurrir en múltiples órganos. Se destaca que la enfermedad cardiovascular acelerada es actualmente reconocida como una complicación severa de la AR, identificándose al proceso de ateroesclerosis como un componente definitorio de la autoinmunidad en AR. El mayor factor de riesgo para sufrir AR continúa siendo la edad; las tasas de incidencia son mayores durante la segunda parte de la vida, y es por ello que los procesos que llevan a la inmunosenescencia están profundamente relacionados con las interacciones de las células del sistema inmune con aquellas residentes de los tejidos como fibroblastos, células dendríticas, endoteliales y musculares, todas intervinientes en el proceso patogénico de la AR. Uno de los signos más convincentes del envejecimiento de linfocitos T en AR es el acortamiento telomérico inadecuado para la edad, que afecta a todos los linfocitos T, aún a los *naive*. La mayoría de las células somáticas tienen bajos niveles de telomerasa, y el 90% de las células tumorales tienen actividad telomerasa. Células Stem, espermatocitos y linfocitos pueden sobrerregular la telomerasa, prolongando su vida y disponibilidad para el huésped. En pacientes con AR, los linfocitos T de memoria tienen telómeros más cortos, probablemente debido al alto *turnover* y en los ambientes ricos en citoquinas de la inflamación crónica, existe un inapropiado acortamiento de los telómeros en los linfocitos T *naive,*

Los granulocitos y los precursores hemopoyéticos de pacientes con AR tienen dificultades en mantener su integridad genómica, haciendo a sus células T susceptibles a la apoptosis y causando una excesiva pèrdida de células T *naive*: Al menos dos defectos moleculares han sido implicados en la amenaza al mantenimiento de las estructuras cromosómicas: la falta de ATM –responsable de mecanismos de reparación de DNA- y de telomerasa. Si la producción de estas dos enzimas es o no suficiente y si es causada por una deficiencia común es

desconocido. Las mutaciones en el gen ATM subyacen en pacientes con ataxia-telangiectasia (AT), síndrome asociado con enfermedad neurodegenerativa, inmunodeficiencia y alto riesgo de neoplasias. Las similitudes en el funcionamiento de los linfocitos T de pacientes con AR y con AT permiten vislumbrar la posibilidad de que estrategias terapéuticas similares puedan ser aplicadas en ambos escenarios. En la AR, la restauración de la transcripción de ATM podría ser suficiente, mientras que el manejo de la AT requeriría la reparación del defecto genético subyacente.

La region del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) en el cromosoma 6p21, y diferentes genes alelos dentro de dicha región han sido asociados a múltiples enfermedades autoinmunes. Se ha asociado una mayor prevalencia de AR al locus DR4. La mayor contribución genética a la susceptibilidad para AR en esa región, además del CMH está dado por variantes en la activación del factor nuclear kappa B (NFκB), la señalización de IL-2 y la activación de linfocitos T. Los loci IL2/21, TNFRSF14 e IRF5 tambièn son comunes a colitis ulcerosa y el locus IL2RA y un polimorfismo regulatorio en CCR6 son comunes a enfermedad de Crohn. En un estudio que vinculó genotipo, serotipo y tipo ambiental en susceptibilidad a enfermedades complejas, se demostró que un autoantígeno como la alfa enolasa citrulinada se asocia con los factores de riesgo ambiental (tabaquismo) y genéticos (epitopes compartidos HLA-DRB1 y PTPN22) en la susceptibilidad a AR, incrementando su odds ratio de 2 a 37.

Los estudios genómicos de asociación poblacional (GWAS) que correlacionan varias enfermedades autoinmunes, entre ellas AR, incluyen las regiones de los genes IL2RA, OLIG3/TNFAIP3 y PTPN22.

La hiperactividad de la vía de señalización del receptor de linfocitos T (TCR) está relacionada – se supone- con la autoinmunidad y es mediada por las fosfotirosinas. La quiescencia de dicha reactividad está relacionada con la actividad de las fosfatasas: la mutación de varias fosfatasas produce autoinmunidad. El ejemplo clásico lo constituyen las deleciones de PTPN2 en la autoinmunidad murina. Los polimorfismos de esta enzima se relacionan con AR y otras enfermedades autoinmunes. El gen de la proteína tirosina fosfatasa no receptora tipo 22 (PTPN22) se encuentra en el cromosoma 1p 13.3-13-1 y codifica la fosfatasa linfoidea específica (Lyp), una poderosa inhibidora de la activación de linfocitos T. Se expresa únicamente en células hemopoyéticas, con mayores niveles en neutrófilos y células *natural killer* (NK). Tiene un rol en el mantenimiento de la tolerancia. El polimorfismo R620W ha sido asociado con varias enfermedades autoinmunes además de AR: LES y diabetes tipo I. Es destacable que PTPN22 se asocia específicamente con enfermedad seropositiva (factor reumatoideo y/o anticuerpos anti péptido citrulinado cíclico –aCCP.) y no así con la enfermedad seronegativa.

Mutaciones hipomórficas en ZAP70 (proteìn-kinasa 70 asociada a cadena Z, que forma parte del TCR y se halla en la membrana de linfocitos T como de células NK), llevan a una polarización de la respuesta Th2, con producción de anticuerpos antinucleares.

El modelo murino SKG, linfopènico, se caracteriza por proliferación homeostásica incrementada de linfocitos T, para compensar la escasa emigración tímica, y está

ligada a un aumento de la activación de las vías mediadas por ERK: esto también puede corroborarse en estudios que han hallado un aumento en la dilución de los TRECS (círculos de escisión de TCR), y una contracción del repertorio de cadenas beta del TCR en el compartimiento *naive*, acumulándose células CD4+ efectoras que perdieron la capacidad de coestimulación CD28+. Esto ocurriría como resultado de una alteración de la capacidad de reparación del DNA, resultando un incremento de la apoptosis y pérdida acelerada de linfocitos T.
La identificación de STAT4, transductora de señales citoplasmática con funciones indispensables para la vida de la célula, como factor de riesgo genético para AR se produjo por estudios sobre polimorfismos de nucleótido único –SNPs-, en una región del cromosoma 2q. En esta se encontraron los genes CTLA4, CD28, CASP8, CASP10, STAT1 y STAT4. Una fuerte asociación se halló en un SNP intrónico del gen STAT4.
Los factores de riesgo genético más asociados con la presencia de anticuerpos anti CCP en AR son: el epitope CMH compartido, PTPN22 y el locus TNFAIP3 en 6q23. En cambio, STAT4 se asoció tanto con enfermedad seropositiva como negativa.

De todas las enfermedades autoinmunes, la AR es la que comparte más características clínicas y patológicas con la AR juvenil (ARJ). Se hallo evidencia de asociación para cuatro loci: STAT4, TRAF1/C5, TNFAIP3 y PRKCQ con ARJ.
En un studio de Hinks y colaboradores se identificaron y validaron tres nuevos loci, originariamente asociados con AR: uno de ellos es CD247, que codifica la cadena z del complejo TCR-CD3 y se agrega a otros genes de susceptibilidad como PTPN22, IL2RA, PTPN2, SH2B3 y STAT4. En la ARJ, dada la heterogeneidad clínica, el panorama es más complejo: Los actuales criterios de clasificación dividen a la ARJ en siete subgrupos, y sería interesante determinar si los loci de susceptibilidad identificados son comunes ó restringidos a algunos subgrupos. Al hacerse análisis estratificados, el tamaño de las muestras poblacionales dificulta la adecuada interpretación de los datos obtenidos. En ARJ, se halló una fuerte asociación de TRAF1/C5 con el subgrupo anti CCP positivo. Al igual que en AR, la asociación con STAT4 fue similar en anti CCP positivos y negativos.
En conclusion, al investigar la superposición de loci de susceptibilidad AR y ARJ, se identificaron STAT4 y TRAF1/C5.

Conclusiones:

Artritis reumatoidea y artritis reumatoidea juvenil constituyen dos entidades inflamatorias sistémicas de etiología no esclarecida, en la que intervienen factores genéticos y ambientales. Las alteraciones en los mecanismos de inmunorregulación, derivadas de polimorfismos y/o mutaciones hipomòrficas en genes que codifican proteínas esenciales en la diferenciación celular, reparación del ADN y en las vías de señalización intracelular y coestimulación, tienen un rol fundamental en el mantenimiento de la respuesta inflamatoria y la producción de autoanticuerpos, así como en la mayor incidencia de enfermedades tumorales a lo largo de la evolución de la enfermedad, más allá del daño ocasionado por los

tratamientos inmunosupresores administrados. La similaridad de algunas de las alteraciones en los niveles celular y molecular que ocurren en las inmunodeficiencias primarias y las enfermedades autoinmunes son el resultado del nivel de detalle que han logrado los avances en la investigación. Este nivel de detalle ayudará a clarificar qué genotipos confieren riesgo ó protección ante múltiples patologías, y también abrirá la posibilidad de describir vías patogénicas comunes, centrales para enfermedades genéticamente complejas, como las que nos ocupan.

Bibliografía:

1. Hinks, A, Eyre S, Ke X *et al.* Overlap of disease susceptibility loci for rheumatoid arthritis and juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010; 69:049–1053.
2. Prahalad S, Hansen S, Whiting A. Variants in *TNFAIP3, STAT4* and *c12orf30* loci associated with multiple auto-immune diseases are also associated with Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis Rheum*. 2009; 60: 2124–2130.
3. Warrington K, Takemura S, Goronzy J. CD41,CD282 T Cells in Rheumatoid Arthritis Patients Combine Features of the Innate and Adaptive Immune Systems. *Artrhitis Rheum* 2001; 44: 13-20.
4. Korman B, Kastner D, Gregersen P. *STAT4:* Genetics, Mechanisms, and Implications for Autoimmunity. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2008; 8: 398–403.
5. Oki M, Watanabe N, Owada T. A Functional Polymorphism in B and T Lymphocyte Attenuator Is Associated with Susceptibility to Rheumatoid Arthritis. *Clinical & Developmental Immunology* 2011; doi:10.1155/2011/305656.
6. Aitoniemmi J, Baer M, Soppi E. Mannan binding lectin deficiency and concomitant immunodefects. *Arch Dis Child* 1998; 78:245–248.
7. Dolman K, Brouwer N, Frakking F. Mannose-binding lectin deficiency is associated with early onset of polyarticular juvenile rheumatoid arthritis: a cohort study *Arthritis Research & Therapy* 2008, 10:R32.
8. Hohensinner P, Goronzy J, Weyand C. Telomere Dysfunction, Autoimmunity and Aging. *Aging and Disease* 2011; 2: 524-37.
9. O'Shea J, Kontzias A, Yamaoka K. Janus kinase Inhibitors in autoimmune diseases *Ann Rheum Dis* 2013; 72 (0 2): doi:10.1136/annrheumdis-2012-202576.
10. Trouw L, Daha N, Kurreeman F. Genetic variants in the region of the C1q genes are associated with rheumatoid arthritis .*Clinical and Experimental Immunology* 2013; 173: 76–83.
11. Lindstrom T, Robinson W. Rheumatoid Arthritis: A Role for Immunosenescence? *J Am Geriatr Soc*. 2010; 58: 1565–1575.
12. Klareskog L, Lundberg K, Malmström V. Autoimmunity in Rheumatoid Arthritis: Citrulline Immunity and Beyond. In *Frederick W. Alt, editor: Advances in Immunology,* Vol. 118, *Burlington: Academic Press*, 2013, pp. 129-158. ISBN: 978-0-12-407708-9.
13. Diogo D, Kurreeman F, Stahl E. Rare, Low-Frequency, and Common Variants in the Protein-Coding Sequence of Biological Candidate Genes from GWASs Contribute to Risk of Rheumatoid Arthritis *Am J Hum Gen* 2013; 92: 15–27.
14. Hinks A, Cobb J, Marion M. Dense genotyping of immune-related disease regions identifies 14 new susceptibility loci for juvenile idiopathic arthritis *Nature Genetics* 2013: 45: 664-69.
15. Shegarfi H, Naddafi F, Mirshafiey A. Natural Killer Cells and Their Role in Rheumatoid Arthritis: Friend or Foe? *The Scientific World Journal* 2012; doi:10.1100/2012/491974.

.

QUÉ DÉFICITS INMUNES SOSPECHAR ANTE LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO (LES)

Kumiko Eiguchi. Doctora en Medicina, Médica Especialista en Alergia e Inmunología, Médica Epidemióloga. Especialista en Enfermedades Infecciosas. Diplomada en Salud Pública. Prof.Tit. de Bioquímica e Inmunología. Universidad del Salvador. Directora General de Docencia e Investigación. Ministerio de Salud GCBA

LES E INMUNODEFICIENCIAS. ¿POSIBLE ASOCIACIÓN?

El Lupus eritematoso sistémico es una enfermedad autoinmune no órgano específica que se manifiesta el 90% en mujeres en edad reproductiva, con predominancia en determinadas etnias como nativos indígenas americanos, orientales y afroamericanos.
Se caracteriza por una desrregulación del sistema inmune innato y adquirido, que lleva a la pérdida de tolerancia frente a antígenos propios con producción de autoanticuerpos e inmunocomplejos que se depositan en distintos órganos con activación del complemento y el consiguiente daño daño tisular. Puede comenzar con la manifestación de un solo órgano, pero habitualmente afecta a diversos órganos, como articulaciones, riñones, corazón, sistema nervioso, pulmones, sistema hematológico o piel.

Se desconoce el origen de la enfermedad, pero se acepta su carácter multifactorial influyendo la carga genética, alteraciones inmunológicas, inmunidad cruzada contra agentes infecciosos, agentes físicos, luz UV, factores endocrinológicos y estresógenos entre otros.

Clásicamente se reconocen distintos tipos de autoanticuerpos que no son patognomónicos pero que aparecen con alta frecuencia, anticuerpos antinucleares (FAN o AAN) con su tipos de patrones: homogéneo, moteado, periférico, pleomórfico y nucleolar, siendo el más frecuente el primero. Anticuerpos específicos contra distintas proteínas nucleares como anticuerpos anti-ribonucleoproteínas anti-Sm, anti-U1 RNP, anti-Ro/SS-A, anti-La/SS-B, anti-Jo-1 y otros anti-ENA; anticuerpos anti nucleosomas como anti-DNA, antihistonas, anti-DNP o complejo DNA-histona, anti nucleo proteínas no histonas asociadas al ADN como (anticentrómero, anti-Scl70, anti Ku, antiláminas nucleares, anti-HMG, anti-PCNA y otros, y antinucleorares, estos últimos menos frecuentes en LES.

Anticuerpos antifosfolípidos, anticuerpos anti eritrocitarios y otros pueden encontrarse presentes.

En este desorden inmunológico se plantea que esta autoinunidad sistémica podría ser el resultado de múltiples variaciones genéticas con factores inmunorregulatorios sumados a frecuentes infecciones oportunistas, que de alguna forma permitirían pensar en una relación entre autoinmunidad e

inmunodeficiencia. Numerosos genes se han descripto como predisponentes o necesarios para el desarrollo del LES como el sistema BAF/APRIL.

Numerosos trabajos muestras alteraciones genéticas del sistema inmune comunes en pacientes con inmunodeficiencias y con enfermedades autoinmunes como el LES.

Grammatikos y Tsokos recientemente han publicado un artículo donde se plantea la hipótesis de la asociación entre manifestaciones autoinmunes, en LES y otras enfermedades autoinmunes con defectos del sistema inmune, y distintos polimorfismos genéticos o alternaciones genéticas de genes relacionados con el sistema inmune.

Por ejemplo se ha reportado la asociación del polimorfismo del gen de interferón inducible (IRF-5) con la predisposición de tener LES, esclerosis múltiple, artritis reumatoidea, síndrome de Sjögren.

En la diabetes tipo 1 se encontró una asociación con IFN similar a la encontrada en el LES a igual que la asociación con el polimorfismo de MDA-5, un gen que codifica un receptor citoplasmático de ácido nucleico.

Por otra parte se encontró en sistema nervioso central en pacientes con esclerosis múltiple, numerosas células B, infectadas con virus Epstein Barr (EBV) que podrían influir en el mantenimiento crónico de la enfermedad.

Se conoce que la deficiencia de C1q o la deleción de C2 y C4 predispone al LES y por otra parte paciente con LES que posean deficiencia de C2 y C4 tendrán un mal pronóstico en el seguimiento de la enfermedad.

No se conoce la razón por la cual en enfermedades autoinmunes como en el LES se han encontrado con mayor frecuencia anticuerpos cruzados entre epitopes de estructuras propias y contra distintos microorganismos evidenciado motivos proteicos comunes. Cuál es el defecto por el cual falla la tolerancia periférica, dado que probablemente otros pacientes se enfrenten con el desafío de esos epitopes y sin embargo o no son seleccionados dichos linfocitos o funciona un mecanismo de tolerancia periférica que no ocurre en los pacientes autoinmunes.

Se postula que ante el aumento de fenómenos apoptóticos, las células presentadoras presentan los cuerpos apoptóticos generados en mayor medida que en una respuesta normal, lo que llevaría a tener más posibilidades de encontrar linfocitos autorreactivos.

Se han observados casos de pacientes lúpicos con infecciones observadas en pacientes inmunocomprometidos provocadas por *Toxoplasma gondii, Pneumocystis carinii and Cryptococcus neoformans o Mycobacterium tuberculoso* que tanto a nivel clínico o subclínico pueden gatillar la presencia de autoinmunidad.

También se encontró asociación de LES, parvovirus B 19, virus Epstein Barr (EBV) y relación de su respuesta inmune innata con los receptores Toll (TLR-7 y TLR9) y con otros receptores que aumentan la inducción del interferón (IFN alfa e IFN beta), demostrando una asociación de infecciones virales y LES, que podrían ser la causa del disparador de autoinmunidad.

Por otra parte se sabe que la deficiencia de la proteína Unc93b1, impide el tráfico endosomal de la respuesta de los TLRs, sin embargo en pacientes con LES se ha encontrado que esta proteína está aumentada y podría deberse a una vía alternativa por aumento de IFN tipo i y estrógenos.

Se ha encontrado en LES la presencia de estructuras extracelulares de neutrófilos atrapadas en red (NETs) sin estar asociadas a una infección específica pero que sería un estímulo para la respuesta inmune en forma crónica, y en algunos casos la existencia de superantígenos permitiría una respuesta exagerada sin la presentación clásica dando un fenómeno inflamatorio generalizado con predisposición a respuestas autoinmune y que a la vez no son eficaces ante un proceso infecciosos concreto, comportándose en este caso como una respuesta deficiente.

Por otra parte se ha descripto distintas deficiencias del sistema inmune que disminuyen la respuesta a infecciones en el LES, tales como disminución de C3 y C4 y de la respuesta del sistema de complemento, ya sea por consumo por la actividad autoinmune, o por defectos genéticos. También se halló disminución de la expresión de los receptores de complemento FcRII y FcRIII en monocitos y fagotitos.

Disminución de la actividad citotóxica natural por disminución de la producción de perforina, una proteína con alta homología con la fracción C9 del complemento y necesaria para el mecanismo lítico celular.

Disminución de la actividad lítica de linfocitos $CD8^+$, especialmente se ha encontrado falta de respuesta contra el EBV, lo que podría explicar la persistencia crónica del virus que permitiría el gatillo de la autoinmunidad.

Disminución de la producción de IFN gamma, necesario para la activación adecuada de la respuesta celular. Esto fue descripto en pacientes con baja respuesta frente al virus $H_1 N_1$.

Alteración en la respuesta de linfocitos $CD4^+$, por ejemplo disminución de la respuesta contra el virus de la varicela zoster. Si bien clínicamente no se ha descripto un franco descenso de linfocitos T $CD4^+$ y CD8+, se ha encontrado una mayor tasa de apoptosis espontánea de ambas células decreciendo el número de células del repertorio inmunológico necesarias para una adecuada respuesta a las infecciones.

También se ha descripto deficiencia de la cadena CD3ζ del receptor T (TCR) necesario para el reconocimiento antigénico y la señalización intracelular de activación de la respuesta específica.

Deficiencia de expresión de la beta macroglobulina y sobre expresión de los genes de la cadena pesada de HLA1 trae aparejado una deficiente expresión de las moléculas HLA1 necesarias para la presentación endógena.

En el caso de la inmunoglobulinas se ha observado disminución de IgA tanto en LES como en otras enfermedades autoinmunes como la enfermedad celíaca, por ello clínicamente frente a una deficiencia de IgA preventivamente se estudia la presencia de enfermedades autoinmunes y viceversa, incluyendo la vigilancia de tumores, ya que aumenta la frecuencia de tumores, como los linfomas.

En la inmunodeficiencia común variable se ha encontrado una pobre especificidad de respuesta de los anticuerpos y se han descripto asociación con autoinmunidad como el LES.

Ante estos hallazgos se plantea la hipótesis la disminución de la capacidad del sistema inmune de responder contra las infecciones, y la persistencia de infecciones crónicas pueden se causa de una activación permanente del sistema inmune con gatillo de la autoinmunidad.

Conclusión:

Se plantea que diferentes enfermedades autoinmunes podrían compartir diferentes defectos moleculares que permitirían la cronicidad de un proceso infeccioso y esto llevar a una hiperreactividad anómala del sistema inmune, que a su vez lleva a una deficiencia respuesta a las infecciones, separando la inmunodeficiencia secundaria a loa tratamientos inmunosupresores instaurados.

Por otra parte son conocidas las inmunodeficiencias primarias asociadas a autoinmunidad, por lo que se plantea el ver ambos procesos asociados.

En realidad desde la clínica siempre se pensó a ambos procesos como resultado de la alteración de la regulación inmunológica, inclusive por el hecho que en ambos casos aumenta la predisposición al desarrollo de cáncer como una manifestación de la disminución de la vigilancia inmunológica o la alteración de su regulación.

Bibliografía:

-Carballo OG, Ingénito FB, Ginaca AA, Carabajal P, Costa MA, Balbaryski J. Primer Consenso Argentino para la Estandarización de la Determinación de Anticuerpos Anti-Nucleares por Inmunof uorescencia Indirecta-HEp-2. Acta Bioquím Clín Latinoam 2012; 46 (1): 3-13

-Goronzy JJ, Li G, Yang Z, Weyand CM. The janus head of T cell aging - autoimmunity and immunodeficiency. Front Immunol. 2013;4 : Art.131 : 1-10 http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3671290/pdf/fimmu-04-00131.pdf

-Grammatikos AP and Tsokos GC. Immunodeficiency and autoimmunity: lessons from systemic lupus erythematosus Trends Mol Med. 2012; 18(2): 101–108.

-Hamzi HA, Shaikh AA, Arnaout R. Poor specific antibody response immunodeficiency (dysgammaglobulinemia) predates systemic lupus erythematosus. Lupus. 2013;22(9):961-966.

-Jenks JA, Seki S, Kanai T, et al. Differentiating the roles of STAT5B and STAT5A in human $CD4^+$ T cells. Clin Immunol. 2013;148(2):227-236

-Jiménez-Alonso J y col. Grupo de Estudio de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas (GEAS) de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI)
Guías clínicas de enfermedades autoinmunes sistémicas. Lupus Eritematoso Sistémico, 2011. http://www.chospab.es/biblioteca/libros/GUIA_LUPUS_ERITOMASO.pdf

-Migliorini A. and Hans-Joachim A. A novel pathogenetic concept—antiviral immunity in lupus nephritis. Natural ReviewsNefrology 2012, 8: 183-189

-Panchanathan R, Liu H, Choubey D. Expression of murine Unc93b1 is up-regulated by interferon and estrogen signaling: implications for sex bias in the development of autoimmunity. Int Immunol. 2013;25(9):521-529.

-Suárez Gestal MA. Factores genéticos asociados con predisposición a Lupus
Eritematoso Sistémico: Confirmación, efecto funcional, repercusión fenotípica y relación con la susceptibilidad a la Artritis Reumatoide. Tesis doctoral 2010. http://dspace.usc.es/bitstream/10347/2827/1/9788498874303_content.pdf

-Quintana López G, Fernández Aldana A., Restrepo JF y col. Aplicación clínica de los anticuerpos en lupus eritematoso sistémico. Rev Colombiana de Reumatología, 2003, 10 (1): 32-45

-Vincent FB, Saulep-Easton D, Figgett WA, Fairfax KA, Mackay F. The BAFF/APRIL system: emerging functions beyond B cell biology and autoimmunity. Cytokine Growth Factor Rev. 2013;24(3):203-215

QUÉ DÉFICITS INMUNES SOSPECHAR ANTE ENDOCRINOPATÍAS AUTOINMUNES

Graciela Kortebani. Médica Especialista en Alergia e Inmunología. Médica Especialista en Medicina Reproductiva. Medica de planta Hospital Durand

El Sistema endócrino es un blanco común de respuestas patogénicas autoinmunes, y recientemente se han realizado progresos en nuestra comprensión, diagnóstico y tratamiento de las enfermedades endócrinas autoinmunes.

Entre los factores genéticos estudiados, las enfermedades monogénicas que incluyen fenotipos como el síndrome poliglandular autoinmune tipo 1 (SPA1) y el síndrome de desregulación inmune, poliendocrinopatía y enteropatía ligados al cromosoma X (IPEX) han ayudado a revelar el rol fundamental en la regulación y mantenimiento de la tolerancia inmunológica. Estudios genéticos poblacionales hay hallado y confirmado la existencia de otros genes fuera del sistema del complejo mayor de histocompatibilidad –CMH- en éstas enfermedades, e indican un rol esencial de la respuesta inmune en ellas. Aunque las terapias de reemplazo hormonal siguen siendo la base del tratamiento en estos desórdenes, la comprensión de la fisiopatología del proceso autoinmune subyacente es útil a los fines de nuevos y potenciales blancos terapéuticos.

Los síndromes endócrinos autoinmunes más frecuentes incluyen: tiroiditis de Hashimoto (TH), enfermedad de Graves (EG) y diabetes tipo I (DT1), mientras que los más raros son: enfermedad de Addison (EA), ooforitis, hipofisitis linfocitaria (HL) e hipoparatiroidismo (hPTH). Existe evidencia consistente de que la mayoría de las enfermedades endócrinas autoinmunes tienen un componente genético en su etiología. Algunos indicios provienen de los estudios de herencia en DT1 y TH.

En el caso de DT1, la tasa de concordancia en gemelos univitelinos es del 50% y para sus hermanos del 3-4%, mientras que el riesgo para la población general des del 0,3%. Estos datos también demuestran que existe una contribución genética al riesgo de enfermedad y que otros factores, ambientales, por ejemplo, también están comprometidos en la patogenia. Por varias décadas, la asociación de enfermedades endócrinas autoinmunes con polimorfismos CMH de clase II –DR y DQ-. Los productos de éstos genes junto con péptidos antigénicos son parte del complejo ligando para los receptores de linfocitos T CD4+, y la asociación remarca la importancia de los linfocitos T en éstas enfermedades. Es interesante que aún no está determinado cómo estos polimorfismos conllevan mayor susceptibilidad a la autoinmunidad. Algunos investigadores han propuesto la unión antigénica promiscua por parte de alelos CMH de riesgo como mecanismo potencial, pero no hay datos definitivos. También es importante desacar que en la mayoría de los casos, individuos que portan un alelo CMH de riesgo muy probablemente no

desarrollen autoinmunidad, con excepciones raras, por lo cual tales alelos serían condición necesaria pero no suficiente para el desarrollo de enfermedad.

El estudio de factores genéticos más allá del CMH, en particular teniendo como modelos a las formas monogénicas de enfermedad endócrina autoinmune, se hizo posible mediante los estudios de asociación genética poblacional (GWAS). El estudio por esta metodología permitió identificar nuevos alelos de riesgo para enfermedades comunes como DT1 y TH, que previamente resultaban esquivos.

Estudios con muestras de pacientes con DT1 han establecido un gran número de genes asociados con riesgo por fuera de la región CMH: insulina, PTPN22, CTLA4 e IL-2R, y fueron confirmados por GWAS. En el caso de DT1, se halló asociación con MDA5, KIAA0350 (lectina tipo C de función desconocida). Aunque TH y EG son diferentes en su presentación clínica, comparten muchas similitudes en su patogénesis. Los estudios relacionados con CMH, muestran asociaciones diferentes para locus de clase II entre ambas, mientras que por GWAS, se halló asociación de EG con los genes del receptor de TSH, PTPN22, CTLA4 y FCRL3 (un miembro de la familia del receptor Fc). Mas allá de estos hallazgos recientes, debería resaltarse que existen asociaciones genéticas comunes entre TH, DT1 y EA. Además, por ejemplo, en el caso de PTPN22, que codifica una fosfatasa expresada en células T que controla la señalización vía TCR, al presentar una variación de riesgo, codifica un cambio aminoacídico que confiere actividad biológica a las vías de activación de linfocitos T. PTPN22 también constituye un factor de riesgo para artritis reumatoidea, lupus eritematoso sistémico y miastenia gravis. CTLA4, que se expresa en linfocitos T, juega un rol crítico en la regulación y supresión de las respuestas de linfocitos T, por lo que sus variaciones genéticas conllevan riesgo de enfermedad autoinmune. Existen además asociaciones con vías emergentes de la tolerancia inmunológica. Por ejemplo, la asociación con CD25 puede tener relación con la función y actividad de los linfocitos T reguladores CD4+ CD25+ (Tregs). Los genes ligados a la respuesta inmune innata como MDA5 y NALP1 pueden explicar el nexo entre los gatillos ambientales y la activación de respuestan autoinmunes. La asociación del receptor de TSH con EG también puede tener relación con la expresión tímica de autoantígenos, aunque estos nexos deberían ser estudiados con más profundidad.

Conclusión:

El Sistema endócrino es un blanco común en la patología del sistema inmune, y puede llevar frecuentemente al desarrollo de enfermedad clínica, por destrucción del órgano. A pesar de que durante años, los estudios genéticos asociaron a la región CMH con el riesgo del desarrollo de autoinmunidad, los avances en el campo de la genética han permitido aclarar los mecanismos y vías inmunológicas comprometidos en la patogénesis de este grupo de enfermedades. Estas vías incluyen aquellas reveladas por enfermedades monogénicas como el SPA1 e IPEX, que ponen de manifiesto la importancia de la selección tímica y los Tregs en

el mantenimiento de la tolerancia. Adicionalmente, los estudios genéticos rigurosos han reforzado la noción de que los genes involucrados en la respuesta de linfocitos T están implicados en la patogénesis de éstas. Las enfermedades endócrinas autoinmunes comparten factores de riesgo similares, y sin embargo, aún es difícil poder contestar a la pregunta fundamental, por qué el sistema endócrino es blanco frecuente de la autoinmunidad.

Agradecimiento a la Dra. Gabriela Mora por su colaboración con la confección del trabajo.

Bibliografía.

1. Michels A, Eisenbarth G. Immunologic Endocrine Disorders. *J Allergy Clin Immunol*. 2010; 125: S226–S237.
2. Anderson M. Update in endocrine autoimmunity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; 93:3663–3670.
3. Baker P, Baschal E, Fain P, *et al*. Haplotype Analysis Discriminates Genetic Risk for DR3-Associated Endocrine Autoimmunity and Helps Define Extreme Risk for Addison's Disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95:E263–E270.
4. Ballotti S, Chiarelli F, de Martino M. Autoimmunity: Basic Mechanisms and Implications in Endocrine Diseases. Part I. Horm Res 2006;66:132–141.
5. Ballotti S, Chiarelli F, de Martino M. Autoimmunity: Basic Mechanisms and Implications in Endocrine Diseases. Part II. Horm Res 2006;66:142–152.

TALLER DE ASMA, EPOC Y TABAQUISMO

Organiza Comité de Asma y Enfermedades Respiratorias de la AAIBA

Coordinador General: Dr. Darío Ignacio Colombaro
Especialista en Alergia e Inmunología y Neumonología.
Jefe del Servicio de Alergología del Htal Gral. De Agudos Cosme Argerich. Coordinador del Consultorio de Cesación Tabáquica del Htal Gral. De Agudos Cosme Argerich. Coordinador de la Red de Alergia de los Hospitales del Ministerio de Salud del Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires. Director del Comité de Asma y Enfermedades Respiratorias de la Asociación de Alergia, Asma e Inmunología "Buenos Aires" AAIBA. Past Presidente de la Asociación de Alergia, Asma e Inmunología "Buenos Aires" AAIBA. Vocal Director de la Asociación Argentina de Alergia e Inmunología Clínica, AAAeIC

INTRODUCCIÓN

Teniendo en cuenta que las enfermedades crónica no transmisibles (ECNT), son la causa principal de mortalidad, según se establece en el Informe de la OMS del 2010. Tan solo en 2008 causaron 36 millones de defunciones, la distribución fue la siguiente: enfermedades cardiovasculares, 48%; cánceres, 21%; enfermedades respiratorias crónicas (ERC), 12%, y diabetes, 3%.
Como se aprecia las ERC representan el 12% de las defunciones y comprenden al asma, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), las alergias respiratorias, las enfermedades pulmonares de origen laboral y la hipertensión pulmonar son algunas de las más frecuentes.
El objetivo del programa de la OMS para las ERC, es apoyar a los estados miembros en sus esfuerzos para reducir la tasa de morbilidad, de incapacidad y de muertes prematuras debidas a las ERC, y en especial al asma y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).
El objetivo es mejor vigilancia sobre la magnitud de las ERC y análisis de sus factores determinantes, especialmente en poblaciones pobres y vulnerables.
Prevención primaria, para reducir el nivel de exposición de los individuos y de las poblaciones a los factores de riesgo más comunes, en particular tabaco, desnutrición, infecciones respiratorias frecuentes durante la infancia y contaminación ambiental del aire (dentro y fuera de las casas, y en el lugar de trabajo).
Prevención secundaria y terciaria, para reforzar la asistencia sanitaria a personas con ERC identificando intervenciones rentables, mejorando los criterios y el acceso a la asistencia médica a todos los niveles del sistema sanitario.

Por esto la Organización Mundial de la Salud (OMS) estableció para prevenir y controlar las ERC, la **Alianza Global contra las Enfermedades Respiratorias Crónicas (GARD)**, que comenzó a funcionar el 28 marzo de 2006 en Beijing, República Popular China. Es una alianza voluntaria de organizaciones nacionales

e internacionales, instituciones y organismos que trabajan en pos de la meta común de mejorar la salud pulmonar en todo el mundo.
El objetivo principal de la Alianza, es poner en marcha un sistema integral para combatir las ERC. Se centra específicamente en las necesidades de los países de ingresos bajos y medios y de las poblaciones vulnerables, y fomenta las iniciativas de países particulares adaptadas a las necesidades locales.
Porque la mayoría de las ERC, están sub-diagnosticadas, sub-tratadas y el acceso a las medicaciones esenciales en muchos países es pobre, un esfuerzo global de mejorar el diagnostico y la asistencia médica es necesaria.
Para ello GARD, estable una:

1) **VISIÓN**, *Un mundo donde respiramos libremente***.**

2) **META,** *Mejorar la salud pulmonar en todo el mundo.*

3) **OBJETIVO** principal de GARD es poner en marcha un sistema integral para combatir las ERC, lo que incluye las siguientes medidas:

- desarrollar un sistema normalizado para obtener datos pertinentes sobre los factores de riesgo de ERC;
- alentar a los países a que implementen políticas de promoción de la salud y de prevención de las ERC; y
- formular recomendaciones de estrategias sencillas para el manejo de las enfoque ERC

La Alianza promueve también un enfoque integrado basado en las sinergias de las ERC
con otras enfermedades crónicas.

La Alianza ofrece una red donde las partes participantes pueden colaborar y combinar sus puntos fuertes y sus conocimientos, consiguiendo así resultados que ningún asociado podría lograr por sí solo. La Alianza mejora además la coordinación entre los programas gubernamentales y no gubernamentales existentes, lo que evita la duplicación de esfuerzos y el despilfarro de recursos.

DATOS DEL EPOC	DATOS DEL ASMA
Altera la respiración normal y es potencialmente mortal. Es más que la "tos del fumador".	La OMS estima que 235 millones de personas sufren de asma
Hubo 64 millones de personas con EPOC en el 2004	El asma es la enfermedad crónica más común entre los niños
En 2005 murieron por esta causa más de 3 millones de personas, lo cual representa un 5% de todas las muertes registradas ese año.	El asma es un problema de salud pública no sólo para los países de altos ingresos, sino que se produce en todos los países, independientemente del nivel de desarrollo.
Aproximadamente un 90% de las muertes por EPOC e producen en países de bajos y medianos ingresos.	La mayoría de las muertes relacionadas con el asma se producen en países de bajos y de ingresos medios bajos
La principal causa de la EPOC es el humo del tabaco (fumadores activos y pasivos).	El asma es sub-diagnosticada y sub-tratada. Con gran impacto en los presupuestos de Salud.
Afecta casi por igual a ambos sexos, en parte debido al aumento del consumo de tabaco entre las mujeres de los países de ingresos elevados.	Crea carga sustancial para los individuos y las familias, a menudo limita sus actividades diarias durante toda la vida. Su control mejora la calidad de vida
No es curable, pero el tratamiento puede retrasar su progresión	No es curable, por la predisposición genética, pero si controlable, con Medicación, y Educación.
Se prevé que, en ausencia de intervenciones para reducir los riesgos, y en particular la exposición al humo del tabaco, las muertes por EPOC aumenten en más de un 30% en los próximos 10 años	Controlar los factores desencadenantes (virus, aire frio , tabaco, alérgenos, ejerció, RFG, emocionales)

Otro aspecto es la lucha antitabaco, a través del Convenio Marco de la OMS para el Control del Tabaco esto es una respuesta a la mundialización de la epidemia de tabaquismo y tiene por objetivo proteger a miles de millones de personas de la exposición nociva al humo del tabaco. Es el primer tratado sanitario mundial que ha negociado la Organización Mundial de la Salud y ha sido ratificado ya por más de 167 países.

Por todo ello, el Comité de Asma y Enfermedades Respiratorias de la Asociación de Alergia, Asma e Inmunología "Buenos Aires" AAIBA, organizo el pasado 31 de Agosto de 2013 el "***Taller de Asma, Epoc y Tabaquismo"***, de carácter multidisciplinario con una gran concurrencia de profesionales y la presencia de destacados especialistas en Alergia, Neumonología, Clínicos, Gerontólogos, Médicos de Familia y Pediatras, para discutir diferentes problemáticas en la Atención de dichas enfermedades, en una marcada estrategia que decidió el Comité, tal lo aconsejado por el GARD.

Mesas del Taller:

1. Rol de la pequeña vía aérea, en las enfermedades obstructivas
2. Epoc y Atopia
3. Asma y tabaquismo
4. Tipos e Implicancias de los Fenotipos de la Epoc
5. Tipos e Implicancias de los Fenotipos del Asma
6. Diagnósticos Diferenciales del Asma y del EPOC
7. Atención del Asma en Atención Primaria
8. Atención de la EPOC en Atención Primaria
9. Atención del Asma en Adultos Mayores
10. Atención de la EPOC en Adultos Mayores
11. Terapéutica del Asma, nuevas medicaciones
12. Terapéutica de la EPOC, nuevas medicaciones
13. Educación y Prevención en Asma / EPOC
14. Diagnostico y Tratamiento del Asma Aguda y de la Reagudización del EPOC
15. EPOC y Tabaquismo
16. Impacto de las patologías de la Vía Aérea Superior sobre la Vía Aérea Inferior, en las enfermedades obstructivas Bronquiales. Vía Aérea Única

Bibliografía

- *The global burden of disease: 2004 update* publicado en el 2008.
- *Prevención y control de las enfermedades no transmisibles: directrices para la atención primaria en entornos con pocos recursos.*
- *http://www.who.int/respiratory/gard/es/*
- http://www.who.int/respiratory/es/
- http://www.who.int/respiratory/asthma/es/
- http://www.who.int/respiratory/copd/es/

ROL DE LA PEQUEÑA VÍA AÉREA EN LAS ENFERMEDADES OBSTRUCTIVAS

Autor: Dr. Víctor Pinilla. Esp. Consultor Neumonología; Esp.Alergia; Esp.C.Pediátrica
Co-Autor: Dr. Jorge Aira Esp. Jerarq. Neumonología; Esp.M.Laboral;Esp.M.Legal

El nuevo ser, desde que es concebido, hasta su nacimiento a término, va a estar sujeto a una serie de variables como el tipo de gestación, la exposición medioambiental, la carga genética entre otras, y mientras el embrión va en crecimiento y desarrollo, hacia la 4ª semana aparecerá el divertículo respiratorio, que es un derivado endodérmico, quien separará el esófago del tubo laringotraqueal y éste por su parte terminará con su extremo distal en las yemas broncopulmonares, quienes se continuarán ramificando y dicotomizandose, para que, hacia la 8ª semana culmine de formar la vía aérea con alvéolos primarios colapsados, quienes se abrirán en el feto a término al momento de la respiración.
Las capacidades y volúmenes pulmonares van a modificarse normalmente como parte del crecimiento y desarrollo, pero acorde a las variables que hacíamos mención, pueden sufrir alteraciones que impactarán el presente y repercutirán el futuro de la función respiratoria de éste paciente.
Cuando hablamos de pequeña vía aérea, nos referimos a los bronquios membranosos y bronquiolos de menos de 2 mm de diámetro, y su inflamación, como veremos más adelante, da lugar a la bronquiolitis respiratoria.
Los bronquios principales van a ramificarse en 23 generaciones para culminar en los sacos alveolares. En la generación 16 constituye los *bronquíolos terminales* que va a ser la porción más pequeña de la vía aérea formada por una pared fibromuscular. Cada *bronquiolo terminal* da lugar a 3 generaciones de *bronquiolos respiratorios*, que son las primeras estructuras que poseen algún saco alveolar (generaciones 17, 18 y 19).
Entonces, recordando que la pequeña vía aérea es la región con mayor tejido muscular de la vía aérea pulmonar y no cuenta con tejido cartilaginoso que limite los efectos de su constricción. Hogg y colaboradores, demostró en pulmones sanos que las vías aéreas con un diámetro interno menor a 2 mm participaban en la resistencia total del flujo aéreo pulmonar en aproximadamente cerca del 25 %, incrementándose en pacientes fumadores con enfisema entre 4 y 40 veces, por lo que la convierte en un target ideal sensible a mediadores contráctiles de toda la vía aérea, en las enfermedades que produzcan algún grado de contracción de la musculatura lisa a este nivel.
La columna de aire se desplaza en uno u otro sentido, interacciona con la vía aérea y todo lo que se encuentra a su paso y para que ello ocurra va a depender de una serie de variables físicas como el flujo, la presión, la resistencia, el volumen, y la elasticidad. Como así también va a influir la geometría de las vías aéreas, la comprensibilidad de las mismas, el cambio constante en la velocidad del flujo, las propiedades del moco, y la función mucociliar.
En las grandes vías predominará el flujo turbulento donde su velocidad es alta. En las pequeñas vías aéreas será laminar es más lenta siendo nula a nivel alveolar.

Cuando la vías respiratorias son agredidas por diferentes estímulos físicos (ARM), químicos (tabaquismo), biológicos (virosis), provocando una irrupción en el epitelio, éste por su parte va aponer en juego su sistema inmune innato y adaptativo que va a generar cambios estructurales y funcionales como consecuencia de la intensidad del impacto, el tiempo de permanencia del mismo, si hubo reversibilidad en dicho evento o si eclosionan secuelas como respuesta para mantener la homeostasis. Sobre la pequeña vía: inflamándola y remodelándola y sobre el parénquima: afectando los alvéolos y el tejido elástico pulmonar.
A la Época, lo caracteriza la presencia de obstrucción crónica y poco reversible al flujo aéreo asociada a una reacción inflamatoria.
Ésta inflamación de la vía aérea, parénquima y obstrucción al flujo aéreo se deben a: la bronquialitas, que lleva a oclusiones a nivel del lumen bronquial y la destrucción parenquimatosa constituyendo enfisema, la cual se refleja como una alteración a nivel de la retracción elástica del pulmón.
Niewoehner y colaboradores, demostró en los tejidos de la pequeña vía presentaban edema, metaplasia epitelial y aumento en el número de células inflamatorias en la pared bronquial, así como un aumento progresivo de tejido conectivo y capa muscular de la pared de la vía aérea que da lugar a la aparición de alteraciones tanto en la estructura y en la función.
Su investigación demuestra que a medida que progresa la EPOC, va asociado a una respuesta inflamatoria más intensa en las paredes y repercute en el interior de las pequeñas vías aéreas, con participación de la respuesta inmunitaria innata y adaptativa a través de sus células entre ellos: neutrófilos, macrófagos, células CD4+, células CD8+, células B y folículos linfoides y una disregulación de la tolerancia inmunológica a auto antígenos.
Por diferentes caminos se fue descubriendo al componente celular, como base del proceso en cuestión como lo describe Finkelstein y colaboradores, quien señala el rol de las células TCD8+ en las vías aéreas y parénquima, junto a un trabajo de Saetta y colaboradores, y las investigaciones de O'Shaugh Nessy y colaboradores, por su parte y quien estuviera inmerso en éste estudio, Hogg y colaboradores, reafirma sus conclusiones: La presencia de estas células en el proceso inflamatorio de la EPOC es compatible con la hipótesis de una respuesta inmunológica como factor determinante del daño tisular en el pulmón.
Se ha propuesto como marcador de la función de la pequeña vía aérea al flujo espiratorio forzado entre el 25 y el 75 % de la capacidad vital forzada, (flujo espiratorio máximo $FEF_{25-75\ \%}$ que va a estar influido por la obstrucción y por los cambios en volúmenes.
Se considera como la traducción de la afectación de la pequeña vía aérea (FVC), el volumen residual (VR), la capacidad pulmonar total (TLC) o la capacidad residual funcional (FRC) es el atrapamiento aéreo.
Más relacionado con los pequeños cambios a nivel de la resistencia periférica se lo vinculo al volumen residual (VR).
En forma indirecta puede medirse la inflamación bronquial hacerse mediante el análisis del óxido nítrico en aire exhalado (FeNO). Demostrando que los valores de

éste aumenta en pacientes asmáticos y en pacientes con EPOC a diferentes grados de severidad.
Mediante mediciones a múltiples flujos espiratorios, ha sido propuesto al óxido nítrico alveolar determinado como un potencial marcador de inflamación a nivel de la vía aérea distal, ya que observaciones realizadas in vitro, la pequeña vía aérea al igual que el resto de la misma, se sensibilizaba a los mediadores broncoconstrictores. Éste es un dato crucial a contemplar en el esquema terapéutico, por lo que los LABA, (broncodilatadores de acción prolongada), contribuyen a disminuir el grado de atrapamiento aéreo, mejorando la performance en la capacidad de ejercicio.
Igualmente se ha propuesto para valorar la inflamación en la vía aérea distal al esputo inducido tras la inhalación de suero salino hipertónico, recordando que ésta técnica requiere reproducibilidad y estandarización. El esputo es un biomarcador y nos permite del daño en la pequeña vía aérea, y entre ellos como el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) 16, la proteína SCGB1A1 17 o la carboximetil-lisina 18.
Las imágenes pueden sugerir la afectación de la pequeña vía aérea se objetiva en el cambio de grosor en la pared, atrapamiento aéreo y la heterogeneidad ventilatoria en la TACAR helicoidal multislice, con la limitación de valoración anatómica hasta los 2 mm de diámetro, que puede vincularse con el funcional respiratorio. Para cuantificar la heterogenicidad en perfusión y la ventilación, y con ello valorar diferentes los diferentes patrones de obstrucción de la vía aérea, se utilizó la resonancia magnética (RM) en asociación a la inhalación de gases hiperpolarizados como el helio y el xenón, que en nuestro medio no es rutinario ni tan viable llevarlo a la práctica.
El uso de resonancia magnética (RM) asociándose a inhalación de gases hiperpolarizados (helio, xenón) cuantificar heterogenicidad en perfusión y ventilación, lo cual nos da la posibilidad de valorar diferentes patrones de obstrucción de la vía aérea.
Conclusiones: La pequeña vía aérea a nivel del bronquiolo respiratorio es donde se origina la inflamación pulmonar: la bronquiolitis respiratoria, caracterizada con predominio de neutrófilos, macrófagos y linfocitos T, que caracteriza a la EPOC y puede observarse desde estadios iniciales en que el fumador todavía no ha desarrollado obstrucción al flujo aéreo detectable mediante una espirometría forzada.
Todo conlleva a que el air flow se vea afectado, limitándolo con repercusiones tanto clínica y funcional. La edad de consulta es vital, merced a que la misma marcará una bisagra entre una etapa de subdiagnóstico y de subtratamiento hilvanando su pasado con su presente para forjar un futuro en salud.

Bibliografía:
1. Kahn RH. Physiologie der trachea. Arch Anat Physiol. 1907;398-418.
2. Nuñez B, Cosio BG. Estructura y desarrollo del pulmón. En: Casan P, Garcia-Rio F,Gea J, editores. Fisiología y biología respiratorias. Madrid:Ergon;2007. p.13-21.
3. Hogg JC, Macklem PT, Thurlbeck WM.Site and nature of airway obstruction in chronic obstructive lung disease.N Engl J Med.1968;278:1355-60.
4. Peces-Barba G, Barbera JA, Agusti A, Casanova C, Casas A, Izquierdo JL, et al. Arch Bronconeumol. 2008;44:271-81.
5. Sturton G, Persson C, Barnes PJ. Small airways: an important but neglected target in the treatment of obstructive airway diseases. Trends Pharmacol Sci. 2008;29:340-5.
6. Niewoehner DE, Kleinerman J, Rice DB.Pathologic changes in the peripheral airways of young cigarette smokers.N Engl J Med. 1974;291:755-8.

EPOC Y ATOPÍA

Autor: Dra. Gaitán Cristina. Médica Neumonóloga U.B.A. – Jefa Servicio Neumonoogía Htal. Pte. Perón – Avellaneda – Ex_presidente Sociedad Tisiología y Neumonología de la Pcia. Bs. As.
Co Autores: Dra. Tricio Lidia / Dr. Rojas Carlos.
Participantes: Dr. Marina M./Dra. Saad, R./Dr. Ferrara N./Dra. Koatz A.

La EPOC, es una enfermedad inflamatoria crónica prevenible y tratable caracterizada por una limitación del flujo aéreo que no es completamente reversible. Esta limitación suele ser progresiva y se asocia a una respuesta inflamatoria anómala del pulmón a partículas o gases nocivos, especialmente tabaco.

Si bien el tabaco es la causa principal, también sabido es que no todos los fumadores desarrollarán EPOC. Hay una predisposición individual (genética) que hace que solamente alrededor del 20 % lo desarrolle

Más allá de los factores genéticos más renombrados, como ser el déficit de Alfa 1 antitripsina, uno de los condicionantes sin duda es la atopía. Aquellos fumadores alérgicos desarrollarán con más facilidad asma y/o EPOC. Situación similar sucede con la inhalación de gases tóxicos laborales que al potenciarse con la adicción tabáquica y la base atópica facilitan notablemente la predisposición a enfermar.

Atopia e hiperreactividad bronquial: La *hipótesis holandesa* (Orie y cols. 1960) proponía que la atopía y la IgE estaban implicadas en el desarrollo de la EPOC.

En ella se habla de las varias formas de obstrucción de la vía aérea (asma, bronquitis crónica y enfisema) que no debían ser consideradas como enfermedades separadas, sino como diferentes expresiones de una sola enfermedad: *la enfermedad pulmonar crónica no específic*a. Además, referían que los factores genéticos (atopia e hiperreactividad), los factores endógenos (sexo y edad) y los exógenos (fumador, infecciones y alérgenos) jugaban un rol importante en la patogénesis de esta enfermedad. Ellos concluyeron que la alergia y la hiperreactividad bronquial podían ser fuertes factores predictivos para el desarrollo de esta enfermedad pulmonar no específica. También, mencionan que podría tener origen en la infancia y persistir hasta la vida adulta. Los mismos autores revisaron la hipótesis en 1990, sugiriendo una mayor búsqueda y revisión con criterios genéticos.

En oposición a los holandeses, surge la hipótesis británica, en donde mencionan que la obstrucción de la vía aérea pequeña se debe principalmente a la hipersecreción de moco, resultado del fumado de cigarrillos, de la contaminación ambiental y de infecciones respiratorias. Los autores de esta hipótesis aceptaron la categorización de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) en obstructivo e hipersecretor.

Hoy se sabe que el asma y la EPOC son enfermedades respiratorias causadas por la interacción de la susceptibilidad genética con los distintos factores ambientales. Se propone un tipo de regulación epigenética, tomando en cuenta la edad de inicio de los síntomas, los efectos del género y los del origen de los padres, que son muy importantes, tanto en asma como en EPOC. Hay estudios, que evidencian la susceptibilidad de fenotipos en la región cromosomal, tanto para asma como para EPOC y la interacción ambiental de los genes con el fumador pasivo en los pacientes asmáticos y el fumador individual en EPOC. Se resalta, como ejemplo de un gen candidato en común, la interleukina-13.

Así mismo, se conoce que la mortalidad por EPOC aumenta con atopia más grave y con hiperreactividad de la vía aérea. Hay estudios que demuestran asociación entre eosinofilia y mortalidad por EPOC, sólo en grupos que habían sufrido ataques de asma.

Este fenómeno inflamatorio, que es común para el Asma y la EPOC tienen sin embargo una celularidad diferente:

Cuadro 1. Características de la inflamación en EPOC y asma.

	EPOC	ASMA
Células	Neutrófilos [3,4,30] Gran incremento de macrófagos Incremento de linfocitos T CD8+	Eosinófilos [31] Poco incremento de macrófagos Incremento de linfocitos Th2 CD4+ Activación de células mastocíticas
Mediadores	Leucotrieno B_4 [32] IL-8 FNT-alfa [33,34]	Leucotrieno D_4 IL-4, IL-5 Muchos otros
Consecuencias	Metaplasia escamosa del epitelio Destrucción parenquimal Metaplasia mucinosa Agrandamiento glandular	Fragilidad de epitelio Adelgazamiento de la membrana basal. Metaplasia mucinosa Agrandamiento glandular
Respuesta al tratamiento	Poco o ningún efecto de glucocorticoides [35,36]	Inhibición de la inflamación por glucocorticoides
Tomado de GOLD [9]		

Recordamos entonces que en la mucosa de la pared de la vía aérea encontraremos: Aumento de Linfocitos T; CD8 (+) y Macrófagos y en las secreciones bronquiales y en relación proporcional al consumo de tabaco habrá aumento de neutrófilos y aumento de la lL 8 en fumadores asmáticos (en este caso con aumento de eosinófilos)

Si se analizan las epidemiologías respectivas de EPOC y el asma, el tabaco siempre es el factor de riesgo básico en EPOC a diferencia de la hipersensibilidad en asma. Sin embargo, una pregunta subyace sin respuesta a lo largo de las innumerables investigaciones clínicas en EPOC: ¿por qué solamente un 10 %-15 % de fuertes fumadores desarrollan obstrucción crónica al flujo aéreo?

En la historia natural de la EPOC, es conocido que con la edad, disminuye el VEMS a un ritmo de 30 ml. por año, y esto supone que el individuo no fumador normalmente muestra un VEMS superior a 2 litros a los 75 años; pero si existe el factor de riesgo tabaco, el descenso es más pronunciado, y si el hombre o mujer es «susceptible al humo de tabaco», entonces la caída anual del VEMS llega a quintuplicarse, encontrándonos ya a los 60 años, con un VEMS inferior a 1 litro y con disnea incapacitante.

Otro determinante fundamental en la rápida progresión de la obstrucción al flujo aéreo en un individuo dado, es el nivel del VEMS alcanzado en la edad adulta, antes del comienzo del deterioro fisiológico mencionado, de tal manera que en individuos sanos se desarrolla un «plateau» entre los 20 y 40 años; pues bien aquellas incidencias que eliminen esa fase, como son la influencia del tabaco en la juventud o afecciones tipo bronquiolitis o asma incontrolada también ocasionan el advenimiento prematuro del VEMS anómalo.

La presencia de eosinofilia en sangre, en el estudio de patología obstructiva crónica pulmonar puede suponer un factor relacionado a alergia de origen conocido o no, vinculado a la presencia de inflamación crónica bronquial que a su vez cursa con hiperreactividad bronquial en numerosas ocasiones, y advierte la susceptibilidad de tratamiento antiinflamatorio ya en las fases iniciales del deterioro funcional.

La presencia del factor riesgo tabaco podría en individuos afectos de algún grado de alergia colaborar decisivamente a la aceleración de la caída del VEMS. Hoy, a falta de determinar mejor los genes de la atopia, un marcador válido del riesgo de remodelación pulmonar anómala podría ser la eosinofilia en sangre, o mejor en el medio bronquial, a analizar por ejemplo mediante monitorización del esputo inducido en todas las afecciones que cursen con obstrucción al flujo aéreo, sea reversible o no.

Cabe aclarar que el humo de tabaco es un inductor de niveles altos de IgE sérica, si comparamos su nivel en poblaciones fumadoras y no fumadoras. Por otro lado este agente inhalante se ha asociado a eosinofilia.

Por otro lado, si revisamos la teoría de la vía aérea en común quedaría claro, la importancia que la rinitis atópica tiene en el impacto de la hiperreactividad de la vía aérea baja. Si sumamos este factor al tabaco tendremos como resultado EPOC en lugar de ASMA.

La vía aérea superior, juega un papel fundamental en la prevención de la entrada de materiales extraños en el árbol traqueobronquial, así como en la fonación y el olfato. El aire se filtra de impurezas, se calienta, se humedece y es examinado químicamente para hallar sustancias que pueden irritar el tracto respiratorio inferior.

Las vibrisas sirven como primer filtro para examinar las partículas aéreas que penetran. Los cornetes, sirven como pantallas que aportan una superficie amplia cubierta de mucosa por la que el aire debe pasar antes de llegar a la faringe. La membrana respiratoria produce grandes cantidades de moco y posee

un rico aporte sanguíneo, lo que permite la rápida humidificación y calentamiento del aire que se inspira.

Las secreciones mucosas atrapan finalmente las partículas a medida que pasa por las fosas nasales. Las secreciones del conducto lacrimal y el moco adicional que se produce en los senos paranasales, también contribuyen al atrapamiento de partículas y a la humidificación del aire que pasa por la nariz.

La rinitis alérgica es el resultado de una reacción IgE mediada, asociada a una inflamación nasal de variable intensidad. Los síntomas serán prurito, estornudos, secreción serosa y congestión que provocan hiperreactividad nasal y una respuesta no específica. La prevalencia de rinitis en países desarrollados, es del 10-20%.

La rinitis alérgica y no alérgica son factores de riesgo para el desarrollo de asma. El riesgo relativo para el desarrollo de asma es 11 a 17 veces mayor que en sujetos sin rinitis. El 20 al 40% de los pacientes con rinitis desarrollan asma y los pacientes riníticos con múltiples sensibilizaciones tienen más posibilidades de padecer asma que los mono sensibilizados.

Hace más de 30 años se propuso la existencia de un reflejo naso-bronquial como una posible conexión fisiopatológica entre los trastornos de las VAS e Inferiores. (Vía Aérea en Común). La estimulación nasal provocaría broncoconstricción por un mecanismo axónico reflejo, con su vía aferente ubicada en el área faringolaríngea, una zona central hipotalámica y una eferente vagal.

Estudios de Biopsias nasales y bronquiales en pacientes con rinitis y asma activa se obtuvieron hallazgos muy similares en las mucosas, con aumento de eosinófilos, mastocitos, citocinas y linfocitos Th2.

Es importante entonces que utilicemos métodos diagnósticos reproducibles como es la medición de la inflamación en las vías aéreas superiores y poder relacionarlo con la EPOC.

El esputo inducido y la medición de Oxido Nítrico exhalado son instrumentos muy útiles para diagnosticar inflamación de la vía aérea.

En definitiva, podemos concluir entonces que la atopía es un factor de riesgo para la EPOC e influiría en su severidad y mortalidad. Sin embargo se tendrá que seguir investigando y aportando mayores estudios científicos para poder demostrarlo categóricamente.

Bibliografia

1. Orie NGM et al. The host factor in bronchitis. In Orie NGM, Sluiter HJ eds. *Bronchitis, an international symposium* Assen, Netherland:Royal Vangorcum, 1961
2. Hospers JJ et al. Histamine airways hyper-responsiveness and mortality from chronic obstructive pulmonary disease:a cohort study.*Lancet* 2000;356:1313-17
3. Vestbo J et al. Airways hiperresponsiveness and COPD mortality.*Thorax*2001;56(Suppl 2) 11-14
4. Hospers JJ. et al. Asthma attacks with eosinophilia predictor mortality from chronic obstructive pulmonary disease in general population sample. *Am J Respir Crot Care Med*. 1999;160:1869-74
5. Impact of Allergic Rhinitis on Asthma: ARIA. A colaboration with WHO *Carlos E. Baena-Cagnani **
6. Francisco Vázquez Nava,* Atenógenes H Saldívar González,** A Córdova Fernández,***Eliza M Vázquez Rodríguez,*** G García Maldonado,** GM Martínez Perales,**VM Joffre Vlázquez,** MC Barrientos Gómez,** D Lin Ochoa* Asociación entre atopia familiar, tabaquismo (pasivo o activo), rinitis alérgica, ambiente laboral y asma del adulto. Rev. Alergia México 2008;55 (6) 222-8
6. Margarida Célia Lima Costa Neves, Yuri Costa Sarno Neves, et all.Evaluation of Atopy in Patientes with C.O.P.D. J Bras Pneumol. 2013;39 (3): 296-305
8. A. Pacheco Galván - Eosinófilos y Obstrucción Permanente al Flujo Aéreo Rev. Esp. Alergol Inmunol Clín, Junio 1997 Vol. 12, Núm. 3, pp. 157-161-
9. J .J.Soler Cataluña y col. – Documento sobre el fenotipo mixto EPOC/ ASMA en la EPOC. Archivos de Bronconeumología 2012 (331-337)

ASMA Y TABACO

Autor Estevan, Rosa. Neumonologa Instituto Vaccarezza, Fac. Medicina. UBA. / Hospital Muñiz.
Co-autores Davidovich, Andrea[1]; Levi, Alberto[2] (1) Neumonologa Swiss Medical. (2) Residente 3° año. Neumonología Hospital Muñiz
Participantes: Britez, Amada[3]; Galan, Horacio[4]. (3) Pediatra, Hospital Argerich. (4) Médico de Familia.

La crisis asmática es un importante factor de consulta en guardia, y el tabaquismo en estos pacientes actúa como factor agravante de la misma.

Prevalencia de tabaquismo en asmáticos

En diferentes estudios, se establece una prevalencia de tabaquismo entre los asmáticos que oscila entre 15-35 %, cifra muy similar a la de la población general. (1,2,3,4) Estos índices son mayores en la población entre 30-40 años.(4)

Exposición al humo ambiental de tabaco y desarrollo de asma

En los niños, la exposición al humo ambiental de tabaco (HAT) se asocia a 30-70% de incremento del riesgo de sibilancias. Este riesgo es mayor en niños menores de 2 años, en ellos el riesgo de padecer asma, es de 21-85 % según los distintos reportes. Estos índices son mayores si hay tabaquismo materno. (5)

En la exposición intrauterina se producen cambios genéticos relacionados con el desacetilado de las histonas que permanecen en la vida adulta y hasta pueden transmitirse a la descendencia independientemente de la conducta tabáquica de la generación intermedia. (6)

En la adolescencia el pulmón se sigue desarrollando, puesto de manifiesto este crecimiento por un aumento del FEV1. . Este desarrollo se vio estadísticamente disminuido en un grupo de jóvenes entre los 10 y 18 años expuestos al humo del tabaco, con una disminución proporcional a la exposición. (7)

Afectación clínica del asmático fumador

El tabaquismo afecta a los pacientes asmáticos empeorando: (8)

- La severidad de los síntomas, mayor número de despertares nocturnos, su calidad de vida y el adecuado manejo de su asma. (9,10,11,12)
- Altera los mecanismos de inflamación de la vía aérea, produce mayor número de episodios de broncoconstricción aguda
- Acelera la declinación del FEV1. (13,14)La combinación de ser asmáticos y fumar cigarrillos acelera la declinación la Función Pulmonar (FP) en mayor grado que cada uno por separado. En un estudio 10 años de seguimiento de la (FP) en 4000 adultos de 18 a 30 años de edad inicial la declinación del FEV1 fue: 8.5% no asmáticos nunca fumadores (n=2393), 10.1% asmáticos no fumadores (n=437), 11.1% no asmáticos fumadores (n=514), 17.8% asmáticos fumadores (>/=15 c/d) (n=101). (14)
- Produce resistencia a los corticoides y acelera el claréense de teofilina. (15)

- Mayor uso de los recursos de salud con más consultas a los servicios de emergencia y más internaciones. (15)
- Mayor mortalidad. (15)

Mecanismos fisiopatogénicos

Mayor inflamación:
Está relacionada con un fenotipo no eosinifilico, tendencia a la remodelación de la vía aérea y menos expresión de células dendríticas (15)

Menor respuesta a los corticoides:
Debido a la disminución de receptores de corticoides alfa y disminución de la actividad de desacetilasas de histonas. (15) Un estudio aleatorizado contra placebo, de la respuesta a fluticasona 1000mcg en asmáticos vs asmáticos tabaquistas demostró mejoría de todos los índices en los no fumadores, mientras que los fumadores no respondieron de la misma manera al tratamiento con corticoides inhalados. (16). Al estudiar la respuesta a 40 mg de meprednisona en asmáticos, asmáticos ex fumadores y fumadores. Los no fumadores demostraron mejoría de todos los índices; mientras que los fumadores presentaron menor respuesta al tratamiento con corticoides. (17)
Desarrollo de EPOC

Se estima que un 17% de los pacientes EPOC presentan el overlap asma-EPOC. Distintos estudios demostraron que los pacientes con el fenotipo asma-EPOC presentan más disnea, sibilancias y exacerbaciones más frecuentes. Esta situación también que se asocia a una peor calidad de vida (Según el cuestionario SGRQ) y menor actividad física. (18)

Bibliografia

1. Althuis M et.al. J.Asthma 1999;36:257-264
2. Sirux v et.al. EGEA Study ERJ. 2000;15:470-477
3. Apostol g et.al. AJRCCM. 2002;166:166-172
4. Silberman et al. CHEST 2003; 123: 1472
5. Burke, Pediatrics 2012, 129: 735
6. Rehan et al. BMC Medicine 2012, 10:129
7. Gauderman et al. NEJM 2004; 351:1057-67.
8. Thompson NC et. al. *EurRespir J* 2004;24:822-833
9. LeSon S. et.al. *J Asthma* 1996;33:27-35.
10. Althuis M. et.al. *J.Asthma* 1999;36:257-264.
11. Sirux V. et.al. EGEA Study *ERJ*. 2000;15:470-477
12. Mitchell I. et. al. *Chest* 2002;121:1407-1413
13. Lange P. et..al. *N ENGLJ MED* 1998;339:1194-1200
14. Apostol G. et..al. *Am J RespirCrit Care Med* 2002;166:166-172
15. Thompson, Curr Op Pulm Med, 2009; 15 : 39
16. Chalmers, Thorax 2002; 57 : 226
17. Chauhuri, AJRCCM 2003; 168: 1308
18. Miravitlles et al Resp Med. 2013 107, 1053-1060

IMPLICANCIAS DE LOS FENOTIPOS EN EPOC

Autor: 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.
Co Autores: Graciela Svetliza, Pablo Pascale, Sandra Alvarez, Graciela Soriano, Cristina Artana, Miriam Pereiro.

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), es una patología inflamatoria caracterizada por la obstrucción crónica al flujo aéreo poco reversible, vinculada al consumo de tabaco, con una elevada morbimortalidad, causando un gran problema en la salud pública (1). La presentación clínica heterogénea de la EPOC, no categorizable sólo por el FEV1, ha llevado a definir distintos fenotipos (2, 3, 4, 5)

Establecer "fenotipos clínicos", implica valorar una característica o conjunto de características distintivas capaces de diferenciar pacientes con EPOC, en relación a los síntomas, exacerbaciones, respuesta terapéutica y progresión de la enfermedad, vinculables con la velocidad del deterioro funcional y el riesgo de muerte. (6)

Estos fenotipos permitirían prospectivamente seleccionar la terapéutica más adecuada, que brinde mejores resultados clínicos y de calidad de vida, mejorando el pronóstico de estos pacientes (7, 8, 9)

Se han establecido diferentes modos de categorizar estos fenotipos. La Guía Española de EPOC (GesEPOC) propone 4:

1: No agudizador, con enfisema o bronquitis crónica
2: Mixto EPOC-asma
3: Agudizador con enfisema
4: Agudizador con bronquitis crónica

¿Qué se entiende por fenotipo "Exacerbador Frecuente"?

Son los pacientes EPOC que presenten 2 o más agudizaciones por año, que requieren cambios en el tratamiento, que necesitan el uso de antibióticos, corticoides sistémicos y/o internación. Dichas exacerbaciones, según las manifestaciones clínicas del enfermo, deberán estar separadas al menos por 4 semanas, luego de controlada la anterior o 6 semanas desde su inicio en el caso de no haber recibido tratamiento. Esta aclaración es importante para distinguir un nuevo episodio del fracaso terapéutico del precedente (10).

En el estudio ECLIPSE sobre 2138 pacientes seguidos durante 3 años, se observó que en los pacientes con reagudizaciones frecuentes, severas, que habían requerido hospitalizaciones, se observaba un mayor deterioro del flujo aéreo (Pérdida de 0,85 ml/año en pacientes con estadio GOLD 2; 1,34 ml/año en pacientes con estadio GOLD 3 y 2,00 ml/año en los de estadio GOLD 4). (11) En el citado estudio ECLIPSE se observó que el 22 % de los enfermos en estadio GOLD 2, el 33 % de los del GOLD 3 y el 47% de GOLD 4 cumplían este criterio (12)

Resumiendo, en el fenotipo exacerbador observamos que por efecto de dichas exacerbaciones el paciente aumenta el deterioro de su función pulmonar, la disnea, la ansiedad, la inflamación, empeorando su calidad de vida y todo esto aumenta el número de las exacerbaciones que incrementan el riesgo de internaciones y mortalidad (13).

Es importante resaltar que el perfil de exacerbador o no exacerbador se superpone con los otros tres fenotipos: enfisematoso, bronquítico crónico y mixto EPOC-Asma. (14,15).

El exacerbador frecuente se suele asociar con otros factores de riesgo independientes como: antecedentes de reflujo gastroesofágico, leucocitosis en sangre y peor calidad de vida.(12,16)

Estos agudizadores frecuentes también suponen una gran carga asistencial para el sistema sanitario, ya que se ha estimado que son responsables del 60% de las asistencias hospitalarias (17)

La historia de estos pacientes plantea el interrogante de si los enfermos no exacerbadores pueden transformarse en exacerbadores o si la terapéutica adecuada es capaz de modificar la progresión de la enfermedad (18).

- ✓ **¿Qué es el fenotipo mixto EPOC-asma?**
  Se define así, a los pacientes con EPOC, cuya obstrucción al flujo aéreo no es completamente reversible acompañada de síntomas o signos propios del asma(14,15). El diagnóstico se fundamenta en cumplir **2 criterios mayores** o **uno mayor** y **2 menores** (19).

Criterios mayores

Prueba broncodilatadora muy positiva (incremento del FEV_1 >15% y >400 ml)

Eosinofilia en esputo

Antecedentes personales de asma

Criterios menores

Cifras elevadas de IgE total

Antecedentes personales de atopia

Prueba broncodilatadora positiva en al menos 2 ocasiones (incremento del FEV_1 >12% y >200 ml)

Existen diferentes estimaciones de la importancia del fenotipo mixto en el contexto de la EPOC. Un estudio inicial de pequeño tamaño estimó que el 25% de los pacientes tenían una reversibilidad significativa y presentaba respuesta clínica a

los corticosteroides inhalados (CI) (20). 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 (21). 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 (22).

- ✓ **¿Cómo definir fenotipo enfisematoso y bronquítico crónico?**
  - ✓ **Definición del fenotipo enfisematoso** incluye:

Pacientes con EPOC y diagnóstico clínico, radiológico y funcional de enfisema
Disnea variable e intolerancia al ejercicio
Tendencia a un IMC reducido
Tienen menos reagudizaciones que el fenotipo bronquitis crónica, aunque los enfisematosos más graves suelen ser tan agudizadores como los bronquíticos crónicos, siendo esto indicador de mal pronóstico en relación con una mayor caída anual del FEV1.
DLCO (difusión de CO) baja.
VR (volumen residual) aumentado: Hiperinsuflación dinámica
TCAR con destrucción del parénquima (23, 24, 25)

  - ✓ **Definición del fenotipo bronquitis crónica:**

La bronquitis crónica se definió en el Simposio Ciba el 1958, ratificado por la OMS en 1961 y por la ATS un año después, como: la presencia de tos productiva o expectoración durante más de 3 meses al año y durante más de 2 años consecutivos. El fenotipo bronquitis crónica identifica al paciente con EPOC en el cual la bronquitis crónica es el síndrome predominante. La hipersecreción bronquial en la EPOC se ha asociado a una mayor inflamación en la vía aérea y mayor riesgo de infección respiratoria, lo que puede explicar que los pacientes con bronquitis crónica tengan una mayor frecuencia de agudizaciones que los pacientes sin expectoración crónica. Un número significativo de pacientes con bronquitis crónica y agudizaciones repetidas pueden tener bronquiectasias si se someten a una exploración por tomografía computarizada (TC) de tórax de alta resolución (TCAR) (26).

- ✓ **Otros posibles fenotipos:**
  - **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 (27).
  - 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 (28), para ello creeemos que debe haber seguimiento de la función pulmonar durante al menos 2 años.
  - También se ha definido un fenotipo con mayor **inflamación sistémica** de pacientes EPOC con obesidad, enfermedad cardiovascular, diabetes, osteoporosis o inflamación sistémica (29).

Las exacerbaciones en los diferentes fenotipos del EPOC se han asociado también a otras patologías sistémicas, cómo la enfermedad cardiovascular (30, 31,

32). 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 de similar gravedad pero sin agudizaciones (33). La dirección de esta asociación no está claramente delimitada. Mientras algunos estudios sugieren que las agudizaciones provocan o desencadenan las manifestaciones cardiovaculares 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. De hecho, casi el 30% de las agudizaciones graves presentan síntomas sugestivos de insuficiencia cardiaca (34), y con frecuencia asistimos a elevación de troponinas, un marcador de daño del miocardio, durante las agudizaciones de la EPOC (35). Sean causa o consecuencia, lo cierto es que estos episodios cardiovasculares son especialmente relevantes en las agudizaciones graves. 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 (36).

Recientemente, Wats y colaboradores (37) 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 cardiaco (38) Estos datos sugieren que el tratamiento dirigido a reducir la hiperinsuflación puede tener un impacto directo sobre la función cardiaca y la capacidad de ejercicio.

Debemos remarcar que ninguna de las medicaciones existentes para EPOC ha demostrado modificar la declinación de la función respiratoria, excepto el cese tabáquico. (Evidencia A)

***Kinesiología respiratoria*:** Todos los pacientes EPOC con disnea a su propio paso en llano debieran hacer rehabilitación

***Oxigenoterapia prolongada*:** deben recibir O2 los pacientes EPOC con estas características:

- **En reposo**: PaO2 ≤ 55 mmHg o SatO2 de ≤ 88%

- **En reposo** : PaO2 entre 55-59 mmHg o SatO2 89% con evidencia de 1 de las siguientes comorbilidades:

a. Hipertensión pulmonar
b. Insuficiencia cardíaca congestiva
c. Poliglobulia

- Durante el ejercicio: PaO2 de 55 mmHg o SatO2 ≤ 88%

Tratamiento farmacológico de la EPOC

Reduce síntomas	**Mejora estado físico**
Reduce frecuencia y severidad de exacerbaciones	**Mejora tolerancia al ejercicio**

- Tratamiento regular con **broncodilatadores de acción larga (beta 2 agonistas y anticolinérgicos)** es más efectivo y conveniente que el tratamiento con broncodilatadores de acción corta.
(Evidencia A)

- Agregar **corticoides inhalados** (CI) en pacientes con alto riesgo de exacerbaciones y en el fenotipo mixto (asma- EPOC). Siempre asociado a beta 2 acción prolongada
- La monoterapia con corticoides orales o inhalados no está recomendada
- **Roflumilast**- inhibidor de fosfodiesterasa 4- útil en exacerbadores frecuentes y VEF1< 50%

En base a lo descripto, podemos hablar de tratamiento diferencial según el fenotipo de EPOC.

El fenotipo mixto (EPOC- Asma) tiene marcada sensibilidad a la acción antiinflamatoria de los CI. El fundamento que explica la respuesta a los corticoides en pacientes con EPOC con mayor reversibilidad hay que buscarlo en la etiopatogenia de la enfermedad.
Papi et al. (39) demostraron que los pacientes reversibles, incluso los que eran solo parcialmente reversibles (aumento del FEV_1 >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 (40, 41, 42), una elevada concentración de eosinófilos en esputo espontáneo o inducido (21, 43) o una mayor concentración de NO exhalado (44, 45, 46) como marcadores de respuesta a los CI en la EPOC, tanto a nivel de función pulmonar como a nivel de mejoría de síntomas (20, 43, 44, 46). Un estudio más reciente clasificó a un grupo reducido de pacientes en 3 fenotipos distintos según los hallazgos de la TC de tórax . Los autores demostraron una relación entre la respuesta a la prueba broncodilatadora, la respuesta al tratamiento con CI y la concentración de eosinófilos en esputo en cada uno de los 3 fenotipos (47). Incluso existe un ensayo clínico aleatorizado que comparó el tratamiento con CI en pacientes con EPOC dirigido según las normativas vigentes o según la concentración de eosinófilos en esputo inducido. Los resultados demostraron una reducción significativa de las agudizaciones durante un año en los que tomaron CI de acuerdo a su perfil de inflamación eosinófila (48). Todos estos resultados justifican un enfoque personalizado basado en las características clínicas, funcionales e inflamatorias de los pacientes con EPOC (8, 49)
En las exacerbaciones infecciosas habría además una susceptibilidad genética individual con heterogeneidad en los mecanismos de defensa del huésped frente al patógeno. Diferencias en la expresión genotipo-dependiente de la proteína CCL1, un factor quimiotáctico para los monocitos y macrófagos, podría producir alteraciones en la activación del sistema inmune innato frente a las infecciones respiratorias. Asimismo, también se han descrito polimorfismos en la MBL2 *(mannose binding lectin)* vinculados a una mayor frecuencia de hospitalizaciones.
La MBL es una proteína del sistema inmunológico innato que inactiva un gran número de microorganismos mediante la activación del complemento. Su deficiencia, debida a polimorfismos MBL2, puede potencialmente incrementar la susceptibilidad a la infección (50, 51).

Conclusiones: *a*) los pacientes con fenotipo mixto, que presentan alguna de las siguientes características: eosinofilia en el esputo y/o periférica, antecedentes de asma y/o atopia, agudizaciones frecuentes, prueba broncodilatadora muy positiva o sibilancias como signo guía, son susceptibles de presentar una buena respuesta a los CI, sea cual sea su función pulmonar; *b*) pacientes con EPOC que no presentan las anteriores características obtendrán un beneficio clínico marginal con el uso de CI añadidos a broncodilatadores de larga duración.
En base a lo antedicho la SEPAR aconseja:

Nivel de gravedad	I (Leve)	II (Moderada)	III (Grave)	IV (Muy grave)
Fenotipo: A Fenotipo no agudizador, con enfisema o bronquitis crónica	LAMA o LABA SABA o SAMA*	LABA o LAMA LABA+ LAMA	LABA + LAMA	LABA + LAMA+Teofilinas
Fenotipo: B Fenotipo mixto EPOC-Asma (± agudizac.)	LABA + CI	LABA + CI	LABA + LAMA + CI	LABA + LAMA+ CI Valorar añadir teofilina o IPE4 si hay expectoración
Fenotipo: C Fenotipo agudizador con enfisema	LAMA o LABA	(LABA o LAMA) + CI LABA + LAMA LABA o LAMA	LABA + LAMA + CI	LABA + LAMA+Ci Valorar añadir teofilina
Fenotipo: D Fenotipo agudizador con bronquitis crónica	LAMA o LABA	(LABA o LAMA) + (CI o IFDE4) LABA + LAMA LABA o LAMA	LABA+LAMA + (CI o IPE4) (LABA o LAMA) + CI + IPE4 Valorar añadir carbocisteína	LABA + LAMA + CI + IPE4 LABA+LAMA + CI o IPE4 Valorar añadir carboscisteína Valorar añadir teofilinas Valorar añadir antibióticos

Bibliografía

1.Chapman KR, Mannino DM, Soriano JB, Vermeire PA, Buist AS, Thun MJ, et al. Epidemiology and costs of chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J. 2006; 27: 188-207.
2. Miravitlles M, Calle M, Soler-Cataluña JJ. Clinical phenotypes of COPD. Identification, definition and implications for guidelines. Arch Bronconeumol. 2012; 48:86-98.**3**. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2011. Disponible en: http://www.goldcopd.org.
4. Han MK, Agustí 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; 182:598-604.
5. Pistolesi M, Bigazzi F, Cestelli L, Paoletti M, Camiciottoli G. Phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease. Hot Topics Respir Med. 2010; 5:7-11.
6. Agustí A, Sobradillo P, Celli B. Addressing the complexity of COPD: from phenotypes and biomarkers to scale-free networks, systems biology and P4 medicine. Am J Respir Crit Care Med. 2011; 183: 1129-37.
7. Lopez-Campos JL. Estrategias de tratamiento en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica: una propuesta de sistematización. Arch Bronconeumol. 2010; 46:617-20.
8. Anderson D, MacNee W. Targeted treatment in COPD: a multi-system approach for a multi-system disease. Int J Chron Obst Pulm Dis. 2009; 4:321-35.

9. Miravitlles M. Tratamiento individualizado de la EPOC: una propuesta de cambio. Arch Bronconeumol. 2009; 45(5):27-34.
10. Soler Cataluña JJ, Martínez García MA, Catalán Serra P. The frequent exacerbator. A new phenotype in COPD? Hot Topics Respir Med. 2011; 6:7-12.
11. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, Locantore N, Ullerova H, Tal-Singer R, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med. 2010; 363:1128-38.
12. Quint JK, Donaldson GC, Hurst JR, Goldring JJ, Seemungal TR, Wedzicha JA. Predictive accuracy of patient-reported exacerbation frequency in COPD. Eur Respir J.
2011; 37: 501-7.
13. Almagro P, Sangil A, Custardoy J, San Román Terán C, Martín Escudero JC, Diez-Manglano J. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. ¿Los tiempos están cambiando? Rev Clin Esp. 2013; 213 (3): 152-7.
14. 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.
15. Miravitlles M. The overlap syndrome between asthma and COPD: implications for management. Hot Topics Respir Med. 2011;16:15-20.
16. Mair G, Maclay J, Miller JJ, MacAllister D, Connell M, Murchison JT, et al. Airway dimensions in COPD: Relationship with clinical variables. Respir Med. 2010;104:1683-90.
17. Soler JJ, Sánchez L, Latorre M, Alamar J, Román P, Perpiña M. The impact of COPD on hospital resources: The specific burden of COPD patients with high rates of hospitalization. Arch Bronconeumol. 2001;37:375-81.
18. Sobradillo P, García-Aymerich J, Agustí A. Fenotipos clínicos de la EPOC. Arch Bronconeumol. 2010; 46 (11):8-11.
19. 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.
20. Weiner P, Weiner M, Azgad Y, Zamir D. Inhaled budesonide therapy for patients with stable COPD. Chest. 1995; 108:1568-71
21. 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.
22. Miravitlles 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.
23. Han MK, Kazerooni EA, Lynch DA, Liu LX, Murray S, Curtis JL, et al. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbations in the COPDGene study: associated radiologic phenotypes. Radiology. 2011; 261:274-82.
24. 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.
25. 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.
26. Miratvilles 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.
27. Vidal R, Blanco I, Casas F, Jardí R, Miravitlles 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.
28. 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.
29. 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.
30. Soler-Cataluña JJ, Rodriguez-Roisin R. Frequent chronic obstructive pulmonary disease exacerbators: How much real, how much fictitious? COPD. 2010; 7:276-84.

31. Dewan NA, Rafique S, Kanwar B, Satpathy H, Ryschon K, Tillotson GS, et al. Acute exaerbation of COPD: Factors associated with poor outcome. Chest. 2000; 117:662-71.
32. 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.
33. 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.
34. 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.
35. Harvey MG, Hancox RJ. Elevation of cardiac troponins in exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. Emerg Med Australas. 2004; 16:212-5.
36. Zvezdin B, Milutinov S, Kojicic M, Hadnadjev M, Hromis S, Markovic M, et al. A postmorten analysis of major causes of early death in patients hospitalized with COPD exacerbation. Chest. 2009; 136:329-30.
37. 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.
38. 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.
39. 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.
40. 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 conticosteroid treatment. Eur Respir J. 1993; 6:868-76.
41. 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.
42. 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.
43. Brightling CE, McKenna S, Hardagon B, Birring S, Green R, Siva R, et-al. Sputum eosinophilia and the short term response to inhaled mometasone in chronic obstructive pumonary disease. Thorax. 2005;60:193-8.
44. 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. Ther Adv Respir Dis. 2008;2:55-64.
45. Lehtimäki L, Kankaanranta H, Saarelainen S, Annila 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.
46. Dummer JF, Epton MJ, Cowan JO, Cook JM, Condliffe R, Landhuis E, et-al. Predicting conrtocosteroid response in chronic obstructive pulmonary disease using exhaled nitric oxide. Am J Respir Crit Care Med. 2009;180:846-52.
47. Kitagushi Y, Fujimoto K, Kubo K, Honda T. Characteristics of COPD phenotypes classified according to the findings of HRCT. Respir Med. 2006; 100:1742-52.
48. Siva R, Green RH, Brightling CE, Shelley M, Hargadon B, McKenna S, et-al. Eosinophilic airway inflammation and exacerbations of COPD: A randomised controlled trial. Eur Respir J. 2007; 29:906-13.
49. Miravitlles M. Corticosteroides inhalados en la EPOC por fenotipo en lugar de por gravedad. Argumentos a favor. Arch Bronconeumol. 2011;47:271.
50. Yang IA, Seeney SL, Wolter JM, Anders EM, McCormack JG, Tunnicliffe AM, et-al. Mannose-binding lectin gene polymorphism predicts hospital admissions for COPD infections. Genes and Immunity. 2003; 4:269-74.
51. Eisen DP. Mannose-binding lectin deficiency and respiratory tract infection. J Innate Immun. 2010; 2:114-22.

TIPOS E IMPLICANCIAS DE LOS FENOTIPOS DEL ASMA

Autor: Dr. Darío Ignacio Colombaro
Especialista en Alergia e Inmunología y Neumonologia-Jefe del Servicio de Alergología del Htal Gral. de Agudos Cosme Argerich. Coordinador del Consultorio de Cesación Tabáquica del Htal Gral. de Agudos Cosme Argerich. Coordinador de la Red de Alergia de los Hospitales, Ministerio de Salud del Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires.
Co autores Dr. Marcelo Piccolo, Dr. Pedro Larraburu, Dra. Ines Vitali
Participantes: Arduso Ledit, Arduso Matias, Campo Lucrecia, Oroz Veronica, Poropat Alejandra, Ramirez Picollo Carolina, Rossi Arnaldo, Sanna Carlos, Sosa Gabriela

El asma es un enfermedad compleja heterogenia compuesta de un sin número de variantes de la enfermedad que toman un mecanismo patofisiológico diferente, debido a diferencias en la severidad, historia natural, comorbilidades, y respuesta al tratamiento. Se ha definido tradicionalmente al asma como "*una alteración crónica de las vías aéreas que es compleja y caracterizada por síntomas variables y recurrentes, obstrucción al flujo aéreo* (Volumen Espirado Forzado en el 1er segundo (FEV_1) y/o pico espiratorio flujo (PEF) de más de 12% ó 200 ml en el pre broncodilatador después de la inhalación de un broncodilatador), *hiperreactividad bronquial* (Prueba de broncoconstriccion con metacolina, manitol, solución salina hipertónica al 4.5% o monofosfato de adenosina, hiperpnea eucápnica voluntaria o hiperventilación isocápnica voluntaria, o con ejercicio; se expresa como la PC20, que es, la concentración que produce un descenso de 20% en el FEV_1; si la PC20 es menor a 2 mg/ml, indica una hiperreactividad grave, mientras que valores mayores de 16 mg/ml indican la ausencia de asma actual.), *y una inflamación adyacente* (evaluarse de forma objetiva y de no invasiva, por el análisis del esputo o por la estimación de la FeNO)".

Un largo debate en el campo del asma, es si el asma es una enfermedad única con una presentación variable o varias enfermedades, que tienen una obstrucción cambiante del flujo aéreo como una característica común. Tan es así, que al asma sea considerado un verdadero "*SÍNDROME" (*es un conjunto de síntomas o signos, que conforman un cuadro clínico) que comprende varias entidades mórbidas / endotípicas, y sobre todo si las cohortes de pacientes asmáticos empleados en los estudios genéticos, incluye individuos con una serie de diferentes enfermedades.

Hoy la medicina tiende a un tratamiento personalizado del paciente, para ello se hace necesario conocer y establecer determinados *Biomarcadores* de la enfermedad asmática que pueden determinar una mejor respuesta terapéutica, conociendo mejor su condición fisiopatológica; por lo tanto la etiqueta diagnóstica de asma probablemente comprende muchas variantes diferentes de la enfermedad con diferentes etiologías y fisiopatologías; y consecuentemente con ello, el estudio de las relaciones genéticas y ambientales han permanecido elusivas cuando se han usado cohortes generales no seleccionadas de pacientes con asma.

La causa del asma permanece sin conocerse. Se reconoce como una enfermedad heterogénea con interacciones complejas entre los genes y el ambiente. Un gran número de variables clínicas se describieron de acuerdo a factores causales o exacerbantes, patrones de obstrucción, presentación clínica, gravedad de la enfermedad, patrón de inflamación celular y cambios estructurales entre los paciente con asma de ambos géneros y en todos los grupos étnicos. Sin embargo, parece que hay coincidencias considerables entre estas variables clínicas, lo que hace difícil fenotificar de forma correcta y exhaustiva en el asma.

En 2006, Wenzel propuso que los diferentes fenotipos expresados por los pacientes con asma son parcialmente dependientes de diferentes procesos mórbidos en cada individuo. Así, la etiqueta diagnóstica asma probablemente comprende muchas variantes diferentes de la enfermedad con diferentes etiologías y fisiopatologías; y consecuentemente con ello, el estudio de las relaciones genéticas y ambientales han permanecido elusivas cuando se han usado cohortes generales no seleccionadas de pacientes con asma.

De todo esto surge el concepto de Fenotipo y se define como un "Manifestación visible del genotipo en un determinado ambiente" (Real Academia Española), o una "Características visibles de un organismo resultante de la interacción entre su carga genética y el medioambiente", son rasgos o características visibles de un organismo, los rasgos fenotípicos no son necesariamente genéticos.

El término "Endotipo", introducido por Anderson, se definen como "un subtipo de una condición, que se define por un mecanismo funcional o fisiopatológico distinto", los endotipos son por lo tanto una forma diferente de clasificación de los fenotipos, y describe entidades mórbidas distintas, con una etiología definida y/o un mecanismo fisiopatológico consistente.

El definir endotipos puede ayudar a predecir la respuesta al tratamiento y así facilitar mejores decisiones de manejo con los tratamientos actualmente disponibles. Mientras las características fenotípicas, representan observaciones de las dimensiones clínicas del asma, un endotipo de asma representa a una entidad mórbida mecanísticamente coherente

El SÍNDROME ASMÁTICO: Síntomas de asma, obstrucción variable el flujo aéreo

CARACTERÍSTICAS DEL FENOTIPO ASMÁTICO: Las características observadas sin una relación al proceso mórbido incluyen fisiología, gatillado res, parámetros inflamatorios

ENDOTIPOS DEL ASMA: Distintas entidades de la enfermedad que pueden presentarse en grupos de fenotipos, pero cada uno se define por un mecanismo biológico específico Endotipo 1, Endotipo 2, Endotipo 3, Endotipo 4 Endotipo 5

Relación propuesta entre los fenotipos y los endotipos del asma: los fenotipos del asma pueden estar presentes en más de un endotipo y los endotipos del asma pueden contener más de un fenotipo.

Fenotipo: Asma eosinofílica **Endotipos**: asma alérgica (adultos), asma por sensibilidad a la aspirina, asma hipereosinofílica severa de inicio tardío, micosis broncopulmonar alérgica.
Fenotipo: Asma propensa a exacerbaciones. **Endotipos**: asma alérgica (adultos), asma por sensibilidad a la aspirina, asma hipereosinofílica severa de inicio tardío, preescolar con sibilancias con índice predictivo de asma positivo, micosis broncopulmonar alérgica, asma exacerbada por virus, asma premenstrual.
Fenotipo: Asma relacionada a obesidad **Endotipos**: obstrucción del flujo aéreo causada por obesidad, asma severa dependiente de esteroides, asma hipereosinofilica severa de inicio tardío
Fenotipo: Asma inducida por ejercido **Endotipos**: asma de esquiadores de fondo, otras formas de asma de deportistas de élite, asma alérgica, preescolar con sibilancias con índice predictivo de asma positivo
Fenotipo: Asma de inicio en la edad adulta **Endotipos**: asma por sensibilidad a la aspirina, asma inducida por infecciones, asma hipereosinofílica severa de inicio tardío
Fenotipo: Limitación fija de las vías aéreas **Endotipos**: asma no eosinofílica (neutrofílica)
Fenotipo: Asma con pobre respuesta a esteroides **Endotipos**: asma no eosinofílica (neutrofílica), asma eosinofílica sin respuesta a esteroides, obstrucción del flujo aéreo por obesidad

Fig. 1

Fig. 1 Representación esquemática de la relación de fenotipos y endostios del asma previamente identificados.

Fig. 2 Agrupamiento teórico de las nuevos fenotipos del asma, basado en la distinción entre asma TH2 y el asma no TH2. Asma TH2, consiste tanto en la enfermedad temprana y de aparición tardía en un rango de niveles de gravedad.

Es probable que la mayoría de asma alérgica de aparición temprana sea leve, pero que una complejidad creciente de los procesos inmunes conduce a una mayor gravedad. Más tarde, asma de inicio eosinofílica sin asma alérgica elementos tradicionales es más probable que sea severa, mientras que EIA es una forma más leve de asma TH2. El asma no TH2, incluye asma tardía, asma asociada a la obesidad, así como el asma relacionada con el tabaquismo y el asma a predomino de neutrófilos en la que los individuos afectados muestran poca inflamación. La intensidad de los colores representa el rango de la gravedad; los tamaños relativos de los sub círculos sugieren proporciones relativas de los individuos afectados.

Para diferenciar categorías de endotipos, se eligieron 7 parámetros diferentes que se consideraron clínicamente relevantes, y se sugiere que 5 de éstos deben cumplirse para describir un endotipo de asma propuesto. Ver Cuadro al fina.l

Conclusiones

Uno de los principales obstáculos para comprender las causas del asma y mejorar el tratamiento, es la falta de conocimiento de los mecanismos de la enfermedad subyacente en los individuos con diferentes tipos de enfermedad. Es cada vez, más claro que el asma es un síndrome complejo, probablemente formado por un cierto número de endotipos de la enfermedad, cada uno con una fisiopatología distinta. Los estudios basados en población con el objetivo de identificar los vínculos genéticos y ambientales en el asma deben centrarse en grupos más homogéneos, en lugar de grupos de pacientes con asma con características claramente diferentes de la enfermedad, porque sino es probable que se incluyan pacientes con diferentes

fisiopatologías. Para mejorar el entendimiento del asma, es necesario clasificar a los pacientes de acuerdo con el mecanismo de la enfermedad en vez de utilizar las características clínicas relativamente crudas, como es la reversibilidad al broncodilatador o la hiperreactividad bronquial. Por ello, se presentan criterios para definir los endotipos del asma, y sobre la base de estos criterios, se proponen varios endotipos de asma.

Tabla II. Ejemplos de endotipos que cumplen al menos 5 de las 7 características pre-específicadas de la enfermedad.

Endotipo del síndrome asmático	Características de las enfermedad							
	Características clínicas	**Biomarcadores**	**Fisiología pulmonar**	**Genética**	**Histopatología**	**Epidemiología**	**Respuesta al tratamiento**	**Mecanismo propuesto**
Endotipo propuesto	Historia, examen físico, comorbilidades	Eosinofilia FeNO, SpT, IgE	BHR, VEF_1, revesibilidad	SPPs y vías de paso	Características de tejido pulmonar	Prevalencia, factores riesgo e historia natural	Respuesta o falta de ésta a tratamientos específicos	Senda biologica o proceso específico
Asma sensible a Aspirina	Poliposis, asma a menudo más severo	A menudo, eosinofílico, LTS urinario. Aumentado	Respuesta a la provocación con Aspirina.	Polimorfismos genéticos relacionados con LT.	A menudo eosinofílico.	Inicien adultez. Enfermedad severa. Pobre pronóstico 2 a 5%.	Responde a anti LT, especialmente inhibidores de 5 – LD.	Frecuentemente relacionado con licosanoides
ABPM	Severa, productora de mucus, enfermedad de larga duración del adulto	Marcada eosinofilia sanguínea. IgE total y específica elevadas.	Menor reversibilidad. Obstrucción al flujo aéreo fijo	HLA y rara variación CF	Bronquiectasias, eosinofilos y PMN. Granulomatosis broncocéntrica.	Larga duración. Iniciación en adultos. Pobre pronóstico.	Glucocorticoides. Antifúngicos. Posiblemente Omalizumab	Colonización de v. aéreas
Asma alérgico (adultos)	Sin Asmas asociados a alergenos . Rinitis alérgica	T. cutáneo positivos IgE elevada FeNO elevado.	Broncoespasmo alérgico específico	Camino Th_2 SNPs	Eosinofilos engrosamiento de membrana basal.	Inicio en infancia. Historia de eczema.	Reponde a glucocorticoides y Omalizumab. Posiblemente a inhibidores de IL4-13	Ph2 dominante
Pre- escolar sibilante API (+)	> de 3 episodios por año, una característica mayor y 2 menores.	> de 4% eosinófilos en sangre (menor). IgE específica a aeroalergenos	Potencial riesgo aumentado de pérdida de función pulmonar	Desconocido	Desconocido	Madre o padre con Asma.	Responde bien a corticoides inhalados.	TH_2 dominante
Severo, iniciación tardía. Hiper eosinofílico	Severo. Exacerbaciones Comienzo tardío	Eosinofilia sanguínea periférica	Resistente a broncodilatadores caída episódica de función pulmonar . Sensible a esteroides.	Sin evidencias	Recuento eosinofílico alto en sangre y tejidos	Aproximadamente el 20% de asmas severos	Sensibles a corticoides. A menudo dependientes de coritocides orales Responde a Anti IL-5	No atópico, lo demás desconocido

BALT: Tejido linfoide asociado a bronquios; BHR: hiperrespuesta bronquial; CF: fibrosis quística; FeNO: fracción de óxido nítrico exalado:LT: leucotrienos;LTE4: Leucotrienos E4; 5-LO: 5 Lipo-oxigenasa, SBM: membrana basal subepitelial; SPN: polimorfismo single de nucleotido; SPT: tests cutáneos por puntura; URTI: infección del tracto respiratorio superior

Sin embargo, la solidez de estas definiciones de endotipo debe probarse en estudios clínicos prospectivos. Se sugiere que la clasificación de los pacientes con asma por endotipos facilitará la investigación futura para establecer asociaciones genéticas, la identificación de biomarcadores para endotipos de enfermedad, y probar nuevos objetivos terapéuticos y tratamientos endotipo-específicos. Por lo tanto, el uso de endotipos en la investigación clínica podría identificar grupos de pacientes que se beneficiarían mucho mas de tratamientos nuevos y de los ya existentes, obteniéndose una mejoría sustancial de la atención futura del asma.

En resumen: 1) El asma es la expresión nosológica resultante de una compleja relación entre genes y medio ambiente. 2) Los diferentes fenotipos sibilantes se caracterizan por una manifiesta heterogeneidad clínica, fisiopatogénica, funcional y pronostica. 3) La superposición parcial de rasgos fenotípicos hace aún más compleja la decisión diagnóstica y terapéutica. 4) Es imperativa una identificación más precisa de los fenotipos de asma y sus endotipos. Esto nos permitirá un mejor entendimiento de la fisiopatología y un abordaje terapéutico más específico e individualizado. 5) El futuro del tratamiento del asma estará orientado a su progresiva personalización.6) El conocimiento de los diferentes endotipos y el desarrollo de biomarcadores para identificarlos adecuadamente permitirá utilizar la terapeútica en forma selectiva.7) La integración con la medicina genómica pasara a ser de practica corriente en los próximos 10 años. 8) El tratamiento del asma será entonces definitivamente personalizado.

Bibliografia

1. Lotvall J, Akdis CA, Bacharier LB, Bjermer L, Casale TB, Custovic A, et al. Asthma endotypes: a new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome. J Allergy Clin Immunol. 2011;127:355–60. [PubMed]
2. Anderson GP. Endotyping asthma: New insights into key pathogenic mechanisms in a complex, heterogeneous disease. Lancet. 2008;372:1107–19. [PubMed]
3. Wenzel S. Severe asthma: From characteristics to phenotypes to endotypes. Clin Exp Allergy. 2012 Jan 18; doi: 101111/j1365-2222201103929x [Epub ahead of print] [PubMed]
4. Piquette-Miller M, Grant DM. The art and science of personalized medicine. Clin Pharmacol Ther. 2007;81:311–5. [PubMed]
5. Waldman SA, Terzic A. Widening the path to personalized medicine. Clin Transl Sci. 2011;4:392–4. [PubMed]
6. Weiss ST. New approaches to personalized medicine for asthma: Where are we? J Allergy Clin Immunol. 2012;129:327–34. [PubMed]
7. Kuhl K, Hanania NA. Targeting IgE in asthma. Curr Opin Pulm Med. 2012;18:1–5. [PubMed]
8. Haldar P, Brightling CE, Hargadon B, Gupta S, Monteiro W, Sousa A, et al. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. N Engl J Med. 2009;360:973–84. [PubMed]
9. Nair P, Pizzichini MM, Kjarsgaard M, Inman MD, Efthimiadis A, Pizzichini E, et al. Mepolizumab for prednisone-dependent asthma with sputum eosinophilia. N Engl J Med. 2009;360:985–93. [PubMed]
10. Cox G, Thomson NC, Rubin AS, Niven RM, Corris PA, Siersted HC, et al. Asthma control during the year after bronchial thermoplasty. N Engl J Med. 2007;356:1327–37. [PubMed]
11. Pavord ID, Cox G, Thomson NC, Rubin AS, Corris PA, Niven RM, et al. Safety and efficacy of bronchial thermoplasty in symptomatic, severe asthma. Am J Respir Crit Care Med. 2007;176:1185–91. [PubMed]
12. Castro M, Rubin AS, Laviolette M, Fiterman J, De Andrade LM, Shah PL, et al. Effectiveness and safety of bronchial thermoplasty in the treatment of severe asthma: A multicenter, randomized, double-blind, sham-controlled clinical trial. Am J Respir Crit Care Med. 2010;181:116–24. [PMC free article] [PubMed]
13 Nair P et al. Clin Chest Med 33 (2012) 445-457, Cómo diagnosticar y fenotipificar el asma.
14 S. Wenzel Severe asthma: from characteristics to phenotypes to endotypes Clinical & Experimental Allergy, 1–9

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL ENTRE ASMA Y EPOC

Autor: Dr. Daniel Alberto Kijko. Medico Neumonologo UBA. Medico de Planta del Hospital Cosme Argerich Médico del Hospital Antonio Cetrangolo.
Secretarios De Mesa: Dra. Martha Poussiff, Dra. Alicia Amorosino,
Participante Dr. Alberto Tolcachier

Introduccion: Tanto el asma como la EPOC se caracterizan por presentar obstrucción al flujo aéreo. Se distinguen en sus distintos factores de riesgo y fenotipos clínicos.
Los pacientes asmáticos tienen 12 veces más posibilidad de contraer EPOC.

Asma definicion: Enfermedad inflamatoria crónica de las vías aéreas. La inflamación causa episodios recurrentes de disnea, sibilancias, tos y opresión torácica, especialmente por la noche y la 1º horas de la mañana.

Hay obstrucción al flujo aéreo variable que es a menudo reversible espontáneamente o con tratamiento. Se asocia a hiperreactividad bronquial.

EPOC definicion: Enfermedad caracterizada por limitación crónica al flujo aéreo que no es completamente reversible .La limitación es generalmente progresiva y asociada a una respuesta inflamatoria anormal de los pulmones a

Partículas nocivas y gases. La limitación al flujo está causada por una mezcla de enfermedad de las pequeñas vías (bronquiolitis obstructivas) y destrucción del parénquima (enfisema).

Elementos que apoyan el diagnostico:

ASMA

- Comienzo en la infancia.
- Antecedentes familiares.
- Antecedentes de atopia (rinitis, eccema).
- Relación temporal exposición a alérgenos y crisis obstructiva.
- Eosinofilia en sangre y esputo.
- Hiperreactividad bronquial inespecífica (histamina, metacolina, ejercicio).

Aumentos leves o moderados no son diagnósticos pues se pueden presentar en EPOC.

EPOC

* Antecedentes tabáquicos.
* Edad de inicio + de 45 años.
* Evidencia de destrucción alveolar o enfisema.

Características de la inflamación en EPOC y asma		
	EPOC	ASMA
Células	NeutrófilosGran incremento de macrófagos Incremento de linfocitos T CD8+	Eosinófilos Poco incremento de macrófagos Incremento de linfocitos Th2 CD4+ Activación de células mastociticas
Mediadores	Leucotrieno B4 IL-8 FNT -alfa	Leucotrieno D4 IL-4 IL-5 Muchos otros
Consecuencias	Metaplasia escamosa del epitelio Destrucción parenquimatosa Metaplasia mucinosa Agrandamiento glandular	Fragilidad del epitelio Adelgazamiento de la membrana basal Metaplasma mucinosa Agrandamiento glandular.
Respuesta al tratamiento	Poco o ningún efecto de los corticoides	Inhibición de la inflamación por Los corticoides

Tomado de GOLD

Diferenciación en base a pruebas funcionales

- Basar la diferenciación en base a una espirometría simple es difícil.

- EPOC puede tener reversibilidad parcial e HRB.

- Los pacientes con Asma Crónico Persistente pueden tener obstrucción Irreversible parcial o total, debido fundamentalmente a fenómenos de Remodelación bronquial.
- No es infrecuente observar en pacientes EPOC, mejoría de la FVC como expresión de bronco dilatación.
- La DLCO esta disminuida en aquellos pacientes con EPOC – ENFISEMA a diferencia del asma en que esta normal o aumentada.

Radiología:

Habitualmente en el asma la Rx. de tórax es normal , en las crisis puede evidenciarse atrapamíento aéreo. En la EPOC podemos evidenciar destrucción parenquimatosa en casos de asociación con enfisema pulmonar.

CONCLUSIONES

El asma y la EPOC son enfermedades con alta prevalencia en nuestro medio.

Se puede hacer el diagnostico diferencial en base a la elaboración de una historia clínica adecuada donde consten los antecedentes, realizar una espirometria con prueba broncodilatadora, Estudios radiologicos serian también necesarios.

En los asmáticos, se evidencia en la mayoría de los casos buena respuesta a los corticoides inhalados, en los pacientes EPOC es escasa o nula.

En algunos casos (asma de comienzo del adulto que fuman, o asma crónico persistente) se hace difícil hacer diagnostico diferencial.

Lo mismo en casos de EPOC con atopia.

Bibliografia

1-.Consenso Argentino de EPOC AAMR: 1994
2-. GOLD.
3-. Curra. Opina Pul. Mes. 2004; 11:7 -13
4-. GINAsthma.org

ATENCIÓN DEL ASMA EN ATENCIÓN PRIMARIA

Autor: Dr. Néstor Guisasola
Médico Pediatra del Área de Urgencias del Hospital F. J. Muñiz. Especialista en Alergia e Inmunología. Miembro Fundador y de la Comisión Directiva de AAIBA. Docente Adscripto a la UBA. Jefe de Sector Alergia e Inmunología de la Prefectura Naval Argentina.
Co-autores: Dra. Laura Sosa, Dr. Daniel Macías.
Médicos Neumonólogos del Área de Urgencias del Hospital F. J. Muñiz.
Participantes: Dra. Jimena Falco, Dr. Martin Lugaro, Dra. Amalia Pasos.

Introducción

Para hablar de la enfermedad crónica más frecuente, es necesario conocer básicamente su epidemiología y es así que sabemos que existen unos 300 millones de asmáticos en el mundo. Asimismo, de extrapolar su incidencia se deduce que para el año 2025 habrá unos 400 millones.

En Sudamérica, la distribución es variable y ello podría atribuirse a la dificultad técnica para arribar al diagnóstico incluyendo el sub registro. Así, podemos observar que Brasil tiene una prevalencia del 13% al tiempo que Ecuador y México cuentan con una cifra cercana al 2,2%. Mientras que Uruguay y Paraguay se hallan en una franja intermedia.

En Argentina, en el estudio ISAAC (niños) se valoró la prevalencia entre el 10 y el 20%, con una mayor frecuencia en los niños de 7 a 10 años que en el grupo etario de los 13 a 14. Se valoró que la enfermedad es en sus comienzos leve y es tratada por médicos generales.

Atención primaria

Sin duda para una correcta Atención Primaria en Asma, es necesario que se elabore una correcta historia clínica donde se viertan los datos en forma ordenada, completa y cronológica obtenidos de un minucioso interrogatorio.

Se jerarquizarán aquellos antecedentes personales y familiares de asma, atopia, eczema y rinitis.

Resultará necesario la valoración dentro de sus antecedentes personales, la disnea sibilante, así como la tos recurrente y sobre todo nocturna acompañada o no de dolor torácico.

La exposición al tabaquismo en el hogar, tanto en el embarazo, como en la primera infancia serán datos de suma importancia para valorar al paciente.

Igualmente, la aparición de los síntomas ante la exposición al polvo, al frío, a los ejercicios físicos, la risa, el llanto, las exposiciones virales, pólenes, ácaros y otros alérgenos.

Será importante la edad de inicio de los síntomas, el tiempo de evolución y la frecuencia de los síntomas como así los diagnósticos diferenciales.

Valorar el infra diagnóstico con eufemismos como broncoespasmo, tos alérgica, bronquiolitis entre tantos otros.

Tener presente causas no alérgicas de asma, así como la exposición laboral a irritantes y polutantes.

Diagnóstico
Luego de un interrogatorio a conciencia, se valorarán los síntomas compatibles con asma incluyendo aquellos que no son tan “clásicos”
La espirometría, así como otros estudios funcionales respiratorios complejos serían resorte del especialista, si bien el médico generalista puede manejarse con un aparato medidor de pico flujo.
Es necesario valorar ciertos parámetros de laboratorio como inmunoglobulinas para determinar una causa alérgica de la enfermedad, si bien el diagnóstico es clínico y espirométrico.

Clasificación
De acuerdo a la persistencia de síntomas, se clasifica al asma en Intermitente, Persistente Leve, Persistente Moderada o Persistente Grave. (Ver Tabla 1)

Tratamiento
A modo de simplificar el tratamiento de los diferentes grados de asma, consideramos útil el siguiente esquema de tratamiento con escalones terapéuticos, subiendo o bajando de acuerdo a la gravedad y persistencia de los síntomas.
(Ver Tabla 2)

¿Cuándo derivar al especialista?
Consideramos oportuno sugerir al médico generalista derivar los pacientes que presenten asma de difícil control sea con exacerbaciones frecuentes, con crisis graves (internaciones), el asma ocupacional para un adecuado seguimiento en forma conjunta del paciente asmático.
(Tabla 1)

	Intermitente	Persistente leve	Persistente moderada	Persistente grave
Síntomas diurnos	No (2 días o menos a la semana)	Más de dos días a la semana	Síntomas a diario	Síntomas continuos (varias veces al día)
Medicación de alivio (agonista β_2 adrenérgico de acción corta)	No (dos días o menos/semana)	Más de dos días a la semana pero no a diario	Todos los días	Varias veces al día
Síntomas nocturnos	No más de dos veces al mes	Más de dos veces al mes	Más de una vez a la semana	Frecuentes
Limitación de la actividad	Ninguna	Algo	Bastante	Mucha
Función pulmonar (FEV_1 o PEF) % teórico	> 80%	> 80%	> 60% - < 80%	≤ 60%
Exacerbaciones	Ninguna	Una o ninguna al año	Dos o más al año	Dos o más al año

FEV_1: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; PEF: flujo espiratorio máximo.

Tabla 2

Bibliografía

1. Global Iniciative for Asthma (GINA), Año 2011.
2. Global Asthma Prevalence in Adults (BMJ, Public Health 2012.12: 204.
3. Ganancia, pérdida y concordancia en el diagnóstico de asma entre neumólogos y no neumólogos. C. Pellicer, R. Ramírez, M. Perpiñá*, M.J. Cremades, J. Fullana, I. García y M.J. Gilabert. Unidades de Neumología. Hospital Francesc de Borja. Gandía. *Hospital La Fe. Valencia. http://www.archbronconeumol.org/ el 23/08/2013.
4. Médico de familia y neumólogo: ¿coordinación o confrontación? Propuesta de un esquema de relación entre atención primaria y neumología. V. Plaza Moral. Coordinador de la Medicina Especializada Extrahospitalaria. Área Asistencial. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona. España.
5. Asma bronquial en adultos. Serie Guias Clínicas. MINSAL, 2013. Gobierno de Chile.
6. Asma Bronquial Atención Primaria de Salud. Dr. Reinaldo Pino Blanco. Dr. Rafael Gómez Baute. Dr. Alain Francisco Morejón Giraldoni. Dr. Juan de Dios Rivero Berobides. Dra. Marisela Pérez Pacareu. Dra. Vivian Chávez Pérez. Revista Clínica de Cienfuegos. Finlay, Vol 10

EPOC EN ATENCIÓN PRIMARIA

Autor: Dra. Adriana Kuriger. Médica Neumonóloga. Jefa de Guardia del Área de Urgencias del Hospital de Infecciosas Francisco J. Muñiz. Médica Legista
Co-Autor: Dr. Manuel Ibarrola. Médico Neumonólogo del Área de Urgencias del Hospital Francisco J. Muñiz

Definición

La Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) se caracteriza por una obstrucción persistente al flujo aéreo, generalmente progresiva, no completamente reversible. Se asocia a una respuesta inflamatoria en la vía aérea y pulmones causada por partículas nocivas y gases. Es prevenible y tratable, pero no curable. Es una enfermedad sistémica caracterizada por la disminución del Índice de Masa Corporal (ICM), la capacidad para el ejercicio y el aumento de la disnea.

Epidemiología

Es la enfermedad respiratoria crónica más frecuente, unos 600 millones de personas la padecen en todo el mundo, con una prevalencia global del 10%, convirtiéndola en un problema de salud pública en aumento por su alta prevalencia, morbimortalidad y su costo social y sanitario. Es la cuarta causa de muerte a nivel mundial y se calcula que para el año 2020 pasará a ser la cuarta enfermedad más frecuente en el mundo.
La causa principal de la EPOC es el consumo del tabaco, de tal modo que alrededor del 20% de los fumadores mayores de 45 años sufre una EPOC, aunque el 80% no lo sabe. El 30% de la población se declara fumadora. Mueren alrededor de 3 millones de personas por año, lo cual representa un 5% de todas las muertes registradas. Aproximadamente un 90% de las muertes por EPOC se producen en países de bajos y medianos ingresos.
En la actualidad, afecta casi por igual a ambos sexos, en parte debido al aumento del consumo de tabaco entre las mujeres en los países de ingresos elevados.
En Argentina fuman alrededor de 8 millones de personas, muriendo por EPOC cerca de 40.000 personas por año.
La EPOC no es curable, pero el tratamiento puede retrasar su progresión. Se prevé que, en ausencia de intervenciones para reducir los riesgos, y en particular la exposición al humo del tabaco, las muertes por EPOC aumenten en más de un 30% en los próximos 10 años.
En España es la quinta causa de las consultas de Atención Primaria.

Diagnóstico

Es frecuente que los pacientes con EPOC tengan una larga fase asintomática. Es pausada, muy prolongada y silenciosa, no manifestándose hasta la quinta o sexta década de la vida, con la aparición de tos crónica, expectoración matutina y posteriormente disnea con el ejercicio moderado o con las actividades laborales y empeoramiento agudo de los síntomas asociados a una exacerbación. La disnea se hace progresiva e invalidante, pudiendo aparecer episodios de insuficiencia respiratoria.

La disnea, es el síntoma más incapacitante de la EPOC y aparece de forma invariable en etapas avanzadas de la enfermedad. Los síntomas, en cualquier caso, tienen una pobre correlación con el FEV1.
La **Espirometría forzada** es el método de elección para evidenciar la obstrucción al flujo aéreo sin respuesta a los broncodilatadores. Confirmando el diagnóstico con una relación FEV1/FVC post broncodilatación < a 0.7 y una exposición a factores de riesgo, como el tabaquismo mayor a 40 paquetes/año.
El infra diagnóstico de la **EPOC** es muy significativo. Existe una escasa utilización de la espirometría, lo cual se traduce en que hasta un 80% de los enfermos con **EPOC** desconozca su enfermedad.
Otras pruebas complementarias también útiles en el diagnóstico y que pueden ser realizadas en el primer nivel de atención son:
-Hemograma
-Radiografía de tórax
-Electrocardiograma
-Oximetría de pulso

Clasificación por Espirometría según GOLD
GOLD 1: Leve- FEV1 > 80%
GOLD 2: Moderado- FEV1 50-79%
GOLD 3: Severo- FEV1 30-49%
GOLD 4: Muy Severo- FEV1 < 30%
Esta clasificación se relaciona con el número de exacerbaciones, hospitalizaciones anuales y con la mortalidad.
La evaluación de la severidad de la enfermedad constituye un elemento central en el seguimiento del paciente, ya que con ella se relacionan los aspectos pronósticos, y brinda las pautas para el manejo terapéutico.
La guía GOLD propone una clasificación basada en:
Obstrucción al flujo aéreo medido por espirometría: se aplican las categorías espirométricas GOLD 1 a 4, según lo detallado previamente.
Síntomas*:* existen diferentes maneras de evaluar la sintomatología descripta por el paciente. La guía GOLD propone utilizar los cuestionarios Modified Medical Research Council británico (MMRC) (Tabla) o COPD Assessment Test (CAT). Este último es un cuestionario extenso, se puede encontrar en distintos idiomas en *http://www.catestonline.org/*
Exacerbaciones: definida como un evento agudo de empeoramiento de los síntomas del paciente, más allá de la variación diaria, que lleva a un cambio en la terapéutica. Se consideran exacerbaciones frecuentes la presencia de 2 o más eventos al año. La mayor frecuencia de exacerbaciones se relaciona con mayor limitación al flujo aéreo, número de hospitalizaciones y mortalidad.

La evaluación de estos elementos nos brinda la información necesaria para clasificar al paciente en uno de los 4 grados GOLD:

GRUPO A: MMRC 0-1, CAT < 10, GOLD 1-2, 0-1 exacerbación al año – Bajo riesgo

GRUPO B: MMRC 2-4, CAT >/= 10, GOLD 1-2, 0-1 exacerbación al año – Bajo riesgo
GRUPO C: MMRC 0-1, CAT < 10, GOLD 3-4, 2 o más exacerbaciones al año – Alto riesgo

GRUPO D: MMRC 2-4, CAT >/= 10, GOLD 3-4, 2 o más exacerbaciones al año – Alto riesgo

CUESTIONARIO MMRC

MMRC Grado 0	Sólo me falta el aire al realizar ejercicio intenso
MMRC Grado 1	Me falta el aire cuando camino con intensidad sin pendiente o subo una pendiente leve
MMRC Grado 2	Camino más despacio que la gente de mi misma edad sin pendiente porque me falta el aire, o debo detener la marcha para tomar aire cuando camino sin pendiente a mi propio ritmo
MMRC Grado 3	Debo detenerme para tomar aire luego de caminar cerca de 100 metros o luego de pocos minutos sin pendiente
MMRC Grado 4	No puedo salir de la casa porque me falta el aire, o me sucede cuando me pongo o saco la ropa

De presentar discordancia entre los grados espirométricos y el número de exacerbaciones al año, se toma en cuenta el valor de mayor riesgo.
La evaluación dinámica y evolutiva del paciente brindará las pautas para combinar adecuadamente las distintas opciones terapéuticas.

Tratamiento
1. Cesación tabáquica. Reducir la exposición a sustancias nocivas (humo, polvos, químicos, polución interna y externa y contaminación laboral).
2. Actividad física.
3. Tratamiento farmacológico
4. Vacunas (antigripal anual, antineumocóccica quinquenal o dosis única según edad)
5. Tratamiento de las exacerbaciones (remitir al especialista)
6. Rehabilitación pulmonar (remitir al especialista)
7. Oxigenoterapia domiciliaria (remitir al especialista)
8. Cirugía (remitir al especialista)

Tratamiento farmacológico específico
Existen múltiples opciones farmacológicas, entre las cuales se destacan:

- Agonistas ß2 de acción corta (salbutamol), prolongada (salmeterol, formoterol) o ultra prolongada (indacaterol).
-Corticoides inhalados (budesonide, fluticasona, mometasona),
-Anticolinérgicos de acción corta (ipratropio) o prolongada (tiotropio, glicopirrolato).

Pacientes con FEV1 >o = a 50%
-Con disnea o limitación de la actividad física:
ß2 agonista de acción corta o anticolinérgico de acción corta
-Con exacerbación o disnea persistente:
ß2 de acción prolongada o anticolinérgico de acción prolongada
-Con persistencia de exacerbaciones o disnea:
ß2 de acción prolongada + corticoides inhalados
Considerar ß2 de acción prolongada + Anticolinérgico de acción prolongada si no son bien tolerados los corticoides inhalados.

Pacientes con FEV1< a 50%
-Con exacerbación o disnea persistente
ß2 de acción prolongada + Corticoide inhalado
Considerar ß2 de acción prolongada + anticolinérgico de acción prolongada si los corticoides no son bien tolerados.
-Con persistencia de exacerbaciones o disnea
ß2 de acción prolongada + corticoide inhalado + anticolinérgico de acción prolongada

Criterios de derivación al especialista
-Dificultad en el diagnóstico diferencial
-Etapas GOLD 3 y 4
-Enfermedades asociadas
-Necesidad de Oxigenoterapia y Rehabilitación pulmonar
-Exacerbaciones

Educación
La educación y la implicación del propio paciente son la clave para obtener beneficios en salud como la deshabituación al tabaco, la correcta técnica de terapias inhalatorias o el reconocimiento precoz de las exacerbaciones. También se considera importante el conocimiento de su propia enfermedad, planteándose la figura del paciente experto donde su autonomía y el proceso de participación en la toma de decisiones son los pilares básicos del manejo terapéutico de la enfermedad.

Conclusiones
El médico de familia está en una situación clave para atender al paciente con EPOC: participa en la prevención, mediante consejo antitabaco y puede realizar un diagnóstico precoz, realizando una espirometría en fumadores mayores de 40 años. También participa en el tratamiento – de nuevo promoviendo el abandono

del tabaquismo- y prescribiendo fármacos que alivian los síntomas, mejoran la función pulmonar y la calidad de vida del paciente.
La EPOC es un gran reto para la medicina preventiva en el mundo entero, afecta millones de personas y causa enormes gastos. Sólo el abandono del hábito de fumar puede frenar el deterioro de la salud de quienes la padecen. Aunque existen varios medicamentos para su tratamiento con resultados variables, la prevención es la mejor arma con que contamos.

Bibliografía

1. David Pricea, Daryl Freemana, Jen Clelanda, Alan Kaplanb, Frank Cerasolic. Earlier diagnosis and earlier treatment of COPD in primary care. PRIMARY CARE RESPIRATORY JOURNAL. doi:10.4104/pcrj.2010.00060
2. Global Strategy for Diagnosis, Management, and Prevention of COPD. Updated February 2013
3. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease(GOLD) 2013.www.goldcopd.com
4. Kylie Hill et al. Prevalence and underdiagnosis of chronic obstructive pulmonary disease among patients at risk in primary care. CMAJ. April 20, 2010. 182(7).
5. Kylie Hill et al. Identifying adults at risk of COPD who need confirmatory spirometry in primary care. Can. Fam. Physician 2011; 57:51-7
6. Laniado Laborin R.et al. Subutilization of COPD Guidelines in Primary Care: A pilot study. J Prim Care Community Health. 2013 Jul 1; 4(3):172-6.
7. La EPOC es la quinta causa de las consultas de Atención Primaria. Consenso Nacional de EPOC en Atención Primaria. Sociedad Española de Medicina Rural y Generalista. 2007
8. Miravitlles M. y col. Problemas con el diagnóstico de la EPOC en Atención Primaria. *www.archbronconeumol.org/es/pdf/13083272/S300/*. Mayo 2005.
9. National Institute for Health and Clinical Excellence. Management of stable chronic obstructive pulmonary disease in primary and secondary care (NICE Clinical Guidance 101, June 2010)
10. Pimentel Leal, M. y col. Seguimiento de la EPOC en Atención Primaria. *ddd.uab.cat/pub/rceap/rceap_a2004m10n5/rceap_a2004m10n5a8.pdf*
11. Sobrino E. Manejo de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica estable en atención primaria y secundaria. Evid Act Pract Ambul. Jul-Set 2011; 14(3):115-117.

ASMA EN EL ADULTO MAYOR

Autores: Dra. Dwek Betina Ines / Dra.Park Mi Hae
Co-Autores Dra. Psathakis Lilian, Dra . Asayag Estrella, Dra. Badran Mariana, Dra. Francescutti Romina.
Participantes: Dra. Seigelshifer Debora, Dra. Grinstein Patricia, Dra. Rossi Alejandra.

Introducción

El asma se define como una inflamación crónica de la vía aérea en la que desempeñan un papel destacado algunas células y mediadores, asociado a hiperrespuesta de los bronquios que produce episodios de sibilancias, disnea, opresión torácica y tos, particularmente por la noche o madrugada. Los episodios se asocian generalmente con un mayor o menor grado de obstrucción al flujo aéreo a menudo reversible de forma espontánea o con tratamiento. (GINA)

El asma en el adulto mayor se considera una enfermedad subdiagnosticada, subtratada y de alta morbimortalidad.
Estos pacientes tienen una alta tasa de hospitalización facilitada por las comorbilidades propias de este grupo.
La prevalencia en el adulto mayor es del 3% al 7% con una variación del 2-12 %.

Fisiología del anciano:
A nivel funcional hay un aumento de la tendencia de que la pequeña vía aérea se colapse antes, con aumento del volumen de cierre. Existen cambios cualicuantitativos en la elastina y el colágeno que lleva a arrollamiento y rotura de las fibras con posterior dilatación de los ductos alveolares y espacios aéreos con tendencia al colapso espiratorio.

A nivel estructural disminuyen las fibras tipo IIa (rápidas y resistentes a la fatiga) reduciendo la fuerza muscular y la resistencia (menor compliance pulmonar). Hay que destacar que la fuerza muscular es un factor predictivo independiente de mortalidad. También afectan en la disminución de la fuerza muscular la osteomalacia, medicamentos como corticoides, e hipoxemia en contexto de una infección. El volumen pulmonar disminuye progresivamente con la edad, se calcula un descenso del VEF_1 de 30 ml/año en los no fumadores y de 120 ml/año en los fumadores.
En el adulto mayor hay una marcada reducción de la percepción subjetiva y objetiva de la broncoconstricción (menor hambre por aire) debido a la disminución de la sensibilidad de los receptores betaadrenergicos y de corticoides a la hipoxemia e hipercapnia.

1. **Clasificación**:
   Asma de comienzo temprano (continúa una enfermedad que comenzó antes de los 65 años): Presentan mayor relación con atopia, menor reversibilidad, son más severos, existe mayor hiperinflación

2. Asma de comienzo tardío (aparece de novo después de los 65 años):

Tienen menor manifestación atópica, tienen mejor VEF_1 de base y mejor respuesta a broncodilatadores

Factores de riesgo:
- Factores predisponentes: atopia (eczema, rinitis, hiperreactividad vía aérea), el sexo (luego de la adolescencia predomina en mujeres)
- Factores causales: alérgenos , agentes ocupacionales
- Factores contribuyentes: infecciones respiratorias, sobrepeso, obesidad, dieta, contaminación ambiental, RGE (se asocia a síntomas más severos) y tabaquismo (tanto activo como pasivo).
- Factores desencadenantes: gérmenes atípicos, chlamydia y mycoplasma. Medicación (AAS, AINEs Betabloqueantes)

Merece especial atención la atopia como factor de riesgo ya que por muchos años el asma en los adultos mayores era conceptuada como no atópica. En las últimas dos décadas numerosos estudios mostraron que algunos adultos mayores con asma eran atópicos

Un estudio realizado por Busse y col. demostró sensibilización alérgica (IgE específica al menos para un alérgeno) en un grupo etario de 20 a 40 años en el 51,1%de los casos, y en mayores de 55 la sensibilización fue del 38,8% (asmáticos y no asmáticos). La prevalencia de sensibilización alérgica en el grupo de 20 a 40 años, fue de 75,4%, y en adulto mayores de 65%.
Los alérgenos identificados fueron:

-Dermatophagoides pteronyssinus (36,3%)
-Gramíneas (31,3%)
-Dermatophagoides farinae (27,9%)
-Gato (26,9%)
-Perro (24,4%)
-Cucaracha (10, 5%)

Manifestación Clínica

Los síntomas clásicos (disnea, sibilancias, opresión torácica, tos) no son específicos ya que se comparten con otras enfermedades. La disnea es subestimada como síntoma por el anciano y reconocida tardíamente lo que conlleva a retrasar el acceso a la salud. Las sibilancias no se correlacionan con la severidad y la tos puede ser el único síntoma existente.

Diagnóstico
El diagnóstico en el adulto mayor se basa en la realización de una exhaustiva historia clínica (interrogatorio, examen físico), y es indispensable la medición de la función pulmonar.
Existen factores que contribuyen a un infradiagnóstico, como ser:

1) Del paciente: poco reconocimiento (se presenta tarde, subestiman los síntomas, poco acceso a la salud)

2) Del profesional: dificultad en el diagnóstico (diagnóstico de exclusión, discrepancia entre los síntomas y el grado de obstrucción, uso inadecuado de las pruebas funcionales)

Estudios complementarios
Laboratorio, radiografía de tórax, ECG
Espirometria (imprescindible)
Prueba de broncodilatación
Pico espiratorio flujo (permite autocontrol y evaluar respuesta terapéutica)
Prueba metacolina
Difusión CO (necesario para diferenciar a veces el asma de EPOC)
Recordar que la ausencia de reversibilidad no excluye el diagnóstico de asma. A la misma vez la obstrucción de la vía aérea puede ser ausente en 8% de los pacientes durante el diagnóstico.

El diagnóstico etiológico se realiza a través de pruebas cutáneas, marcadores Ig E total y especifica.

Diagnósticos diferenciales:

- Insuficiencia cardiaca,
- Reflujo gastroesofágico,
- Cáncer endobronquial,
- Fibrosis pulmonar,
- Goteo postnasal,
- Sinusitis crónica,
- Tromboembolismo pulmonar,
- Aspiración crónica
- EPOC.

Tratamiento:

En líneas generales, el tratamiento farmacológico del anciano asmático se escalona, al igual que en el resto de la población, de acuerdo a la gravedad de la enfermedad. (Recomendaciones de guía GINA)
Hay que contemplar en estos pacientes el uso de la polifarmacia y sus interacciones.

1) Adoptar medidas higiénico ambientales (evitar el tabaquismo activo y pasivo, la exposición a tóxicos ambientales) y tratar la obesidad.
2) Educar al paciente en cuanto al auto manejo y autocontrol del asma evaluando el déficit cognitivo y la destreza motora para la utilización de los dispositivos de inhalación.

3) Vacunación antigripal y antineumocócica.
4) Broncodilatadores de acción corta salbutamol, fenoterol y de acción prolongada salmeterol y formoterol. Sus principales efectos secundarios son: temblor, nerviosismo, arritmia, hipokalemia.
5) Anticolinérgicos: bromuro de ipratropio de acción corta y el tiotropium de acción prolongada. los efectos adversos son: sequedad de mucosas
6) Corticoides inhalados: en la actualidad constituyen la terapia de primera línea, disminuyendo la hiperreactividad bronquial y la necesidad de broncodilatadores. la budesonida, la beclometasona, mometasona y la fluticasona son los farmacos de este grupo .a las dosis convencionales se toleran bien, los efectos adversos suelen ser :candidiasis orafaringea, disfonia, tos irritativa
7) Esteroides orales: producen por su toma habitual efectos secundarios graves como el retraso de crecimiento, osteoporosis, hiperglucemia, adelgazamiento de la piel, miositis, HTA, glaucoma. por eso suelen usarse en casos rebeldes a otros tratamientos o en las crisis. Considerar el uso de calcio y vitamina D
8) Antileucotrienos: montelukast y zafirlukast, indicados en el asma leve-moderado que no responde a otros tratamientos.
9) Anti-Ig E:abre una gran esperanza, pero de gran costo.
10) Inmunoterapia: indicado en asmáticos -atópico

Interacciones Medicamentosas:
Hay que tener en cuenta que la medicación que reciben los pacientes de este grupo etario asociados a la medicación para el asma pueden producir un sinergismo de los efectos adversos como ser:

a) Los diuréticos pueden producir hipokalemia e incremento de enfermedades cardiacas asociadas con el uso de ß2 2 agonistas.

b) Algunos ancianos hipertensos, empeorar su asma cuando toman antihipertensivos, como pueden ser los IECA que provocan tos irritativa (el enalapril) o los del grupo de los betabloqueantes no cardioselectivos (propanolol, timolol). La medicación ideal seria los bloqueantes cálcicos dado que tienen un efecto relajador del tono bronquial y amplifican el efecto de los ß2.

c) Los AINES y AAS pueden desencadenar asma por inhibición de la vía ciclooxigenasa.

d) Los hipnóticos que ayudan a los ancianos a conciliar el sueño pueden afectar al paciente con asma. este tipo de drogas sedantes hace que la respiración sea más lenta y menos profunda, lo que puede resultar peligroso para quienes tienen una afección respiratoria como el asma.

e) Algunos antihistamínicos que se asocia para las patologías de vías aéreas, pueden producir en los ancianos retención urinaria.

Conclusiones

Debido a la globalización de la vejez, para el año 2025 se espera una población de 1200 millones de adultos mayores de los cuales más del 80% habitarían en países no desarrollados, lo que indica que habría un aumento proporcional de la cantidad de estos pacientes con asma, de ahí la importancia de tener en cuenta esta enfermedad en este grupo etario. Para evitar el su diagnóstico y por ende su tratamiento.

A diferencia de los pacientes jóvenes, los síntomas son mas inespecíficos lo que hace imprescindible la realización de pruebas funcionales a pesar de la dificultad para realizarla correctamente.

En las últimas dos décadas numerosos estudios demuestran asociación de asma con atopia en adultos mayores.

Se debe elegir una terapia que minimice efectos secundarios debido a la polimedicacion que reciben estos pacientes.

Bibliografía

- Characteristics of allergic sensitization among asthmatic adults older than 55 years: results from the National Health and Nutrition Examination Survey. 2005-2006. Paula J. Busse MD; Richard D. Cohn PhD; Paivi M. Salo PhD
- Global Initiative for Asthma (GINA) http://www.ginasthma.org
- Asma en el Geronte. Dra Lidia Velazquez. (AAAEIC)
- Dow L, Fowller Phelps L. Et al. Prevalence of untreated asthma in a population sample of 6000 older adults in Bristol, UK. Thorax 2011
- Sluitr H., Koeter G. De Monchy et al, The Dutch hypothesis. Cronic non specific lung desease . Eur Respir J 1991
- Barua P., O´Mahony MS. Overcoming gaps in the management of asthma in older patients: New Insights. Drugs Aging 2005
- Dow L. Asthma in older people. Clin Exp Allergy
- Epidemiology of asthma in Argentina, Maximiliano Gomez. AAEIC, 2006
- Asma en adulto mayor, M. J. Connolly. Brocklehurst´s, 2008.
- Asma bronquial en el adulto mayor: una aproximación a esta temática en Cuba Revista Electrónica de las Ciencias Médicas en Cienfuegos ISSN:1727-897X Medisur 2011
- Asthma in the elderly: Current understanding and future research needs—a report of a National Institute on Aging(NIA) workshop. 2011
- Asthma in Older Adults. Sidney S. Braman, MDa,*, Nicola A. Hanania, MD, MS. Clin Chest Med 28 (2007)
- The American Journal of Medicine, Vol 122, No 1, January 2009. Asthma in seniors.

ATENCIÓN DE LA EPOC EN EL ADULTO MAYOR.

Autor: Dr Bensignor H.
Co Autores: Dr. Rossi, F., Dra. Bensignor S.
Participantes: Dr. Arricobene L, Dr. Sfriso P, Dr Galperin I, Dra Iglesias L., Dra Vecchi M.I., Dra Godoy D., Dra Kurchin M. Dr Levingston E.

La Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) es una entidad prevenible y tratable, caracterizada por una limitación al flujo aéreo persistente, generalmente progresiva y asociada a una respuesta inflamatoria exagerada de las vías aéreas y del parénquima pulmonar frente a partículas o gases nocivos.
Las exacerbaciones y comorbilidades que presenta cada paciente influyen en la gravedad de la enfermedad. Los síntomas de la EPOC incluyen: disnea, tos crónica y expectoración crónica.

Epidemiologia

La EPOC, es una causa mayor de morbilidad y mortalidad con importante impacto socio - económico y constituye un problema de salud pública de primer orden a nivel mundial. Es la cuarta causa de mortalidad en el mundo, y, se estima que en el 2020 será la tercera. Es la única enfermedad crónica cuya morbi-mortalidad mantiene un incremento sostenido. La prevalencia global de EPOC es del 10% para individuos mayores de 40 años. La EPOC se caracteriza por una lenta progresión hasta las fases avanzadas de la enfermedad, que se suelen producir en sujetos ancianos, en los que se concentran la mayor parte de las hospitalizaciones.

EPOC y envejecimiento

Con la vejez se producen una serie de cambios anatómicos y fisiológicos, que en parte se asemejan a los de la misma EPOC. Entre estos, cabe destacar un aumento del tejido colágeno pulmonar junto con una disminución de su elasticidad, un aumento de las resistencias respiratorias, por la disminución del diámetro bronquiolar y una disminución de los flujos espiratorios con aumento del volumen residual. Además, se producen cambios en la caja torácica por la cifoscoliosis y calcificación de los cartílagos intercostales, disminuye la fuerza de los músculos respiratorios y existe una mayor reactividad bronquial. A las alteraciones fisiológicas que comporta la edad, se suman las derivadas de la misma EPOC.

Factores de riesgo

El tabaquismo es el factor de riesgo de EPOC más frecuente en todo el mundo. La contaminación ambiental, ocupacional o doméstica (resultado de la inhalación de humo procedente la combustión de biomasa) antecedente de tuberculosis, enfermedades respiratorias en la infancia, factores genéticos y de género son otros factores de riesgo importantes para desarrollar EPOC en no fumadores.

Diagnóstico

A partir de la sospecha de EPOC, la evaluación clínica y funcional de paciente debe incluir:

a- Historia clínica detallada que incluya factores de riesgo, presencia o ausencia de los síntomas cardinales (disnea, tos, expectoración) y de los signos clínicos.

b- Medición del índice de masa corporal (IMC=peso [kg]/talla [m]2), teniendo en cuenta que valores menores a 20 kg/m2 se han asociado con mal pronóstico en la EPOC.

c- Evaluación de la frecuencia e impacto de las exacerbaciones y hospitalizaciones en el año anterior, así como la coexistencia de comorbilidades.

d- Determinación de la gravedad de la disnea.

e- Oximetría de pulso en reposo que mide la saturación de oxígeno de la hemoglobina sanguínea (SaO2) y la frecuencia cardíaca (FC); además, permite evaluar el efecto de la administración de oxígeno.

f- Espirometría pre y posterior al broncodilatador (400 µg de salbutamol o equivalente)

La presencia de un cociente *FEV1/FVC posbroncodilatador fijo < 0,70* confirma la existencia de una limitación crónica al flujo aéreo y de EPOC. Este cociente disminuye de forma fisiológica con la edad y su uso es motivo de controversia dado que puede catalogar incorrectamente hasta un 35% de los sujetos mayores de 70 años, por lo que algunos autores han propuesto utilizar otros índices o bajar el punto de corte a 65%.

Los estudios realizados en este grupo de edad muestran que también en ellos un menor FEV1 se asocia a peor supervivencia y que más del 80% de los pacientes mayores de 65 años pueden realizar una espirometría de calidad, aunque el tiempo necesario para practicarla es mayor que en los pacientes más jóvenes. Un menor nivel educacional, la institucionalización y un mayor grado de deterioro cognitivo y funcional son predictores de una mala técnica, mientras que la edad por sí misma tiene poca relevancia. La posibilidad de realizar una espirometría forzada convencional es poco probable si el paciente tiene un Minimental State Examination (MMSE) inferior a 24/30 (sensibilidad 81%, especificidad 90%).En los ancianos son frecuentes las presentaciones atípicas o poco sintomáticas de la enfermedad.

Diagnósticos diferenciales

Asma, Insuficiencia Cardíaca Congestiva, Bronquiectasias, Tuberculosis, Bronquiolitis obliterante, Panbronquiolitis difusa, Tromboembolismo pulmonar, etc.

Fenotipos

La denominación de fenotipo se utiliza para referirse a formas clínicas de los pacientes con EPOC. Se ha definido fenotipo de la EPOC como *«aquellos atributos de la enfermedad que solos o combinados describen las*

diferencias entre individuos con EPOC en relación a parámetros que tienen significado clínico (síntomas, agudizaciones, respuesta al tratamiento, velocidad de progresión de la enfermedad, o muerte)». Clasifica a los pacientes en subgrupos con valor pronóstico y para determinar la terapia más adecuada para lograr mejores resultados clínicos.
La guía GesEPOC propone 4 fenotipos que determinan un tratamiento diferenciado:
A: no agudizador, con enfisema o bronquitis crónica
B: mixto EPOC-asma, tenga o no agudizaciones frecuentes
C: agudizador con enfisema
D: agudizador con bronquitis crónica.

Tratamiento de la EPOC

No existen pautas exclusivas dirigidas al tratamiento de la EPOC en ancianos.
Se debe basar en:
1-Evaluación de los Síntomas.
2-Determinación del Grado de Limitación al Flujo Aéreo Mediante Espirometría
3-Evaluación del Riesgo de Exacerbaciones
4-Evaluación de Comorbilidades: La enfermedad cardiovascular, la osteoporosis, La depresión y la ansiedad, la disfunción musculoesquelética, el síndrome metabólico, sinusitis, Tromboembolismo pulmonar y el cáncer de pulmón son algunas de las enfermedades a menudo concurrentes con la EPOC. Estas comorbilidades pueden influir en la mortalidad y las hospitalizaciones, y deben tenerse en cuenta de forma sistemática y tratarse de manera apropiada.
5-Evaluación Combinada de la EPOC:

Tabla 4. Evaluación Combinada de la EPOC
(Cuando se evalúa el riesgo, debe escogerse el índice de riesgo más alto según el estadio GOLD y los antecedentes de exacerbaciones)

Paciente	Característica	Clasificación espirométrica	Exacerbaciones por año	mMRC	CAT
A	Bajo riesgo Poco sintomático	GOLD 1-2	≤1	0-1	< 10
B	Bajo riesgo Más sintomático	GOLD 1-2	≤1	≥2	≥ 10
C	Alto riesgo Poco sintomático	GOLD 3-4	≥2	0-1	< 10
D	Alto riesgo Más sintomático	GOLD 3-4	≥2	≥2	≥ 10

Síntomas:
Poco sintomático (mMRC 0-1 o CAT <10): el paciente es [A] o [C]
Más sintomático (mMRC ≥ 2 o CAT ≥ 10): el paciente es [B] o [D]
Limitación al flujo aéreo:
Bajo riesgo (GOLD 1 o 2): el paciente es [A] o [B]
Alto riesgo (GOLD 3 o 4): el paciente es [C] o [D]
Exacerbaciones:
Bajo riesgo (≤ 1 por año): el paciente es [A] o [B

Tratamiento de la EPOC estable según el fenotipo

La base del tratamiento de la EPOC estable son los broncodilatadores de larga duración (BDLD). Los fármacos que se deben añadir a BDLD dependerán del fenotipo del paciente.
• Fenotipo no agudizado, sea enfisema o bronquitis crónica, se basa en el uso de los BDLD en combinación.
• Fenotipo mixto se basa en la utilización de BDLD combinados con corticosteroides inhalados (CI).
• Fenotipo agudizador con enfisema se basa en BDLD a los que se pueden añadir los CI y la teofilina según el nivel de gravedad.
• Fenotipo agudizador con bronquitis crónica, a los BDLD se pueden añadir CI, inhibidores de la fosfodiesterasa IV o mucolíticos según la gravedad o, en casos especiales, antibióticos de forma preventiva.
Se debe prestar especial atención a las comorbilidades, optimizando su control.

Inhaladores en ancianos

Existen discrepancias sobre cuál es el mejor mecanismo inhalatorio en los ancianos, mientras que algunos autores encuentran mejor aprendizaje con los inhaladores de polvo seco, otros refieren mejor cumplimiento con los aerosoles presurizados, sobretodo asociados a cámara de inhalación. En caso de utilizar aerosoles presurizados es preferible utilizarlos con aerocámaras.
La elección del mecanismo deberá basarse en la capacidad inspiratoria del sujeto, así como en su habilidad manual y de aprendizaje. Así mismo debemos intentar simplificar al máximo el tratamiento utilizando siempre que sea posible un solo tipo de inhalador y primar aquellos que lleven combinaciones de fármacos en el mismo dispositivo, si está indicado el tratamiento con dos fármacos. Los dispositivos en polvo seco requieren mayor fuerza inspiratoria, pero no precisan coordinación entre el disparo y la inhalación. Los dispositivos con cápsula permiten asegurar la inhalación del fármaco, comprobando el vaciado de la cápsula tras la inhalación.
Se debe indicar tratamiento progresivo y escalonado, en el mismo sentido que la enfermedad progresa.
Las medidas generales y de prevención a implementar en los que padecen la EPOC son: educación del paciente y su familia, cesación tabáquica, vacunación (antigripal y antineumococica a los pacientes con EPOC producen un efecto

aditivo reduciendo las exacerbaciones en forma más eficaz que cualquiera de las vacunas por separado), psicoterapia, apoyo nutricional y actividad física para recuperación de musculatura respiratoria y mejorar su calidad de vida.
Cuando los tratamientos convencionales ya no son eficaces en los adultos mayores o en situación de enfermedad terminal se plantea la posibilidad de realizar cuidados paliativos.

Conclusiones

La EPOC es una de las enfermedades más comunes, su prevalencia aumenta con la edad, y comporta una alta morbilidad y mortalidad en la población anciana.

El tratamiento en los ancianos no difiere mucho del utilizado en adultos jóvenes, aunque la elevada comorbilidad, la polifarmacia y el uso de diferentes dispositivos de inhalación requieren que el tratamiento se adapte a cada paciente.

La presencia de exacerbaciones, la inactividad y la inflamación sistémica junto con la disnea causa una disminución en la actividad física y aislamiento social que llevan a la pérdida de la funcionalidad de esta población.

Durante las exacerbaciones se observa, mayor tiempo de internación y menor recuperación funcional del anciano; con mayor riesgo de mortalidad al ingreso hospitalario y a los 90 días del egreso comparado con la población general.

BIBLIOGRAFÍA

1. Chapman KR, Mannino DM, Soriano JB, Vermeire PA, Buist AS, Thun MJ, et al. Epidemiology and costs of chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J.2006;27:188–207.
2. Miravitlles M, Calle M, Soler-Catalu˜na JJ. Clinical phenotypes of COPD. Identification,definition and implications for guidelines. Arch Bronconeumol.2012;48:86–98. Documento descargado de http://http://www.archbronconeumol.org/ el 03/04/2013. . 256 M. Miravitlles et al / Arch Bronconeumol. 2012;48(7):247–257
3. Estrategia en, EPOC., del Sistema Nacional de Salud. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad y Política Social; 2009.
4. Grupo de trabajo GESEPOC. Hacia un nuevo enfoque en el tratamiento de la EPOC. La Guía Espa˜nola de la EPOC (GESEPOC). Arch Bronconeumol. 2011;47:379–81.
5. Peces-Barba G, Barberà JA, Agustí A, Casanova C, Casas A, Izquierdo JL, et al. Guía Clínica SEPAR-ALAT de diagnóstico y tratamiento de la EPOC. Arch Bronconeumol.2008;44:271–81.
6. Grupo de trabajo de la guía de práctica clínica sobre Atención Integral al paciente con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC). Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) y Sociedad Española de Medicina de Familia (semFYC). 2010.
7, Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2011. Disponible en: http://www.goldcopd.org.

TERAPÉUTICAS DEL ASMA, NUEVAS MEDICACIONES

Autor Dra. Cora Onetti,
Co Autores: Dra. Graciela Ostrovsky, Dra. María del Carmen Trojavchich

Al tratamiento avalado y aceptado internacionalmente para el asma se le suman hoy un arsenal de nuevos medicamentos, la mayoría de los cuales se encuentran en fases de protocolos de investigación.
Se plantean como nuevos desafíos para el tratamiento los **broncodilatadores de acción ultralarga** y los **agentes biológicos (Ac monoclonales)**. Estos últimos se utilizarían en aquellos pacientes en los cuales fracasaron los tratamientos convencionales.

De los broncodilatadores de acción ultralarga se encuentra en desarrollo una droga llamada **Vilanterol**, que se usaría combinado con el fuorato de fluticasona.

Con respecto a los biológicos se deben considerar diversas estrategias para así poder comprender mejor y el objetivo de la administración.

- Estrategia anti IgE : **omalizumab**
  Ac monoclonal recombinante humanizado tipo IgG1, dirigido contra el dominio C3 de la IgE circulante impidiendo la unión de la IgE sérica libre con los FcεR 1 y 2 sin fijar C. resulta eficaz para reducir exacerbaciones, como coadyuvante en el tratamiento con esteroides inhalados y fase de disminución de los corticoides sistémicos. Es el único tratamiento aditivo de estadio 4 con grado de evidencia A (GINA 2006).

- Estrategias anticitoquinas
  - Anti citoquinas TH1 (anti TNFα y anti IL2)
    Anti TNFα (citoquina proinflamatoria Th1 elevada en BAL de pacientes con asma grave): **etanarcept/ infliximab/ adalimumab/ golimumab.** Su uso se encuentra en investigación para evaluar la eficacia como ahorradores de esteroides. Sólo responderían los asmáticos severos con altos niveles de TNFα sobre N y Mo. Aumentan el riesgo de malignidad y de infecciones oportunistas.
  - Anti citoquinas TH2 (anti IL 4, 5, 9 y 13)
    Anti IL5 (promueve la diferenciación y activación de Eo): **mepolizumab** y **reslizumab** (neutralizan la IL5) y **benralizumab** (se une a la subunidad α del IL5R). Útiles en el subgrupo de asmáticos con fenotipo eosinofílico con exacerbaciones severas que no mejoran con esteroides orales, ya que estudios clínicos demostraron que disminuye la eosinofilia periférica y la inflamación eosinofílica pulmonar sin que se haya podido demostrar hasta ahora que disminuya la HRB y mejore la función pulmonar.
    Anti IL4 y anti IL13 (participan de la inflamación Th2 y comparten R, siendo la subunidad α del R el principal blanco de los Mab): **pitrakinra** , futura promesa, ya que en estudios controlados se encontró buena respuesta por vía SC y nebulizado con mejoría de la función pulmonar y disminución de la inflamación y **dupilumab** que según se demostró, evita las exacerbaciones, cae el FENO y disminuyen la Eotaxina y la IgE.

- Estrategias anti moléculas de superficie celular
  - Anti CD23 (R de baja afinidad de la IgE que regula su producción): **luminiximab** IgG1 anti CD23 que se administra por vía EV y reduciría los síntomas de asma alérgico persistente grave.
  - Anti CD25 (R de alta afinidad de la IL2): **daclizumab** IgG1 antagonista de la subunidad α del IL2R con modesta respuesta de mejoría de la función pulmonar y el control del asma severo.
  - Anti IL4R y anti IL13R(sobre los cuales ya nos hemos referido)
  - Anti IL5R (sobre los cuales ya nos hemos referido)
- Estrategias anti moléculas de adhesión y quemoquinas
  - Anti VLA4 (de la interacción de VLA4/VCAM depende el reclutamiento de Eo en el pulmón): **natalizumab** anti αβ1 integrina actualmente en ensayos clínicos.
  - Anti Eotaxina
- Otras terapias biológicas
  - IL12 recombinante de escasa utilidad demostrada.
  - Inhibidores selectivos de isoformas 4 de la fosfodiesterasa (PDE4) **cilomilast** y **roflumilast** que mejoran la función pulmonar y disminuyen la HRB pero tienen los mismos efectos adversos que la teofilina (inhibidor no selectivo de la PDE4).
  - Inhibidores del óxido nítrico sintetasa que a pesar de reducir el FeNO no mejoran la función pulmonar.
  - Inhibidores de las neuroquininas (antagonistas de los receptores NK): no parecen inhibir la respuesta bronquial a las neuroquininas.
  - Oligonucleótidos antisentido: anti CCR3 (receptor de quemoquinas de los Eo o eotaxinas).
  - Además: anti IL9 e inhibidor específico del factor NFκβ.

CONCLUSIONES

- Un mayor conocimiento de la fisiopatogenia y de los diversos fenotipos del asma permitirán el desarrollo de nuevas drogas dirigidas a mediadores químicos, citoquinas, receptores y demás moléculas específicas responsables de la respuesta inmune de la enfermedad asmática.

- Las causas de que las respuestas esperadas a estas drogas no sean lo suficientemente satisfactorias se deben a que el asma es una enfermedad heterogénea en la que se encuentran involucrados cantidad de mecanismos inmunes.

Bibliografía

- http://www.alergovirtual.org.ar/alergovirtual2010/20100701/ardusso/index.htm
- http://alergomurcia.com/pdf2009/INMUNOMODULADORES_EN_ASMA_GRAVE2.pdf
- http://www.gsk.com/media/press-releases/2013/Regulatory-updat-fluticasone-furoate-vilanterol-submission-in-Japan.html

TERAPÉUTICA DE LA EPOC: NUEVAS TERAPÉUTICAS (FARMACOLÓGICAS Y NO FARMACOLÓGICAS)

Autor: Prieto Brandstaetter, Ernesto Jorge
Médico Neumonólogo, Servicio de Neumonología Hospital Alemán. Miembro titular de la Asociación Argentina de Medicina Respiratoria (AAMR)
Co autores: Malnis, Silvana; Varela, Brenda;
Participante: Barmaimon, Horacio Jaime

Introducción:
Se calcula que la EPOC tiene una prevalencia del 9 al 10%, siendo actualmente la quinta causa de mortalidad a nivel mundial. A pesar de los esfuerzos, se prevé que en el año 2020 será la tercera causa. Genera un gran incremento en los costos de salud (9% de los gastos los ocupan las enfermedades respiratorias crónicas) y es una de las enfermedades no transmisibles, es decir, que modificando los factores de riesgo se podría lograr la reducción de su prevalencia.
Nuestra acción debe estar centrada en la cesación tabáquica, control de la polución doméstica (compuestos de biomasa), control de los desechos químicos (vapores, irritantes, quemas) y control de la polución ambiental.

Nuestros objetivos en el tratamiento de la EPOC son los siguientes:

- Aliviar los síntomas
- Disminuir la progresión de la enfermedad
- Mejorar la tolerancia al ejercicio
- Prevenir y tratar las complicaciones
- Mejorar la calidad de vida

Para cumplir estos objetivos, la industria farmacéutica está desarrollando nuevas drogas para sumarlas a los tratamientos que ya disponemos. No solo se está centrando en el desarrollo de nuevas moléculas, sino también en una variedad de dispositivos y técnicas quirúrgicas para disminuir la hiperinsuflación pulmonar, y por ende, disminuir la disnea y facilitar en estos pacientes el desarrollo de las actividades habituales.

Tratamientos farmacológicos

Bromuro de Tiotropio:
Disponible en el mercado en nuestro país desde el año 2001. Es una droga anticolinérgica de acción prolongada selectiva para los receptores muscarínicos M1 y M3. Su administración una vez diaria es más efectiva que el uso de ipratropio 4 veces por día. Mejora significativamente los síntomas y la calidad de vida. Mejora la función pulmonar y disminuye la hiperinflación dinámica. Retrasa además la tasa de declinación del VEF1.

Indacaterol:
Es un agonista Beta2 adrenérgico de acción prolongada, indicado para el tratamiento broncodilatador de mantenimiento, con una sola dosis diaria. Su inicio de acción es rápido y se prolonga por 24 horas. En los Estados Unidos la dosis aprobada es de 75 mcg una vez por día, mientras que en Europa es de 150 a 300 mcg diarios. El impacto de estas diferentes dosis es hasta ahora desconocido. En

un estudio randomizado sobre 1683 pacientes con EPOC tratados con indacaterol se demostró un incremento del VEF1 de 180 ml en promedio comparándolo con tiotropio, que fue de 140 ml, a las 12 semanas (24 horas post medicación). Este efecto se vio tanto con una dosis de 150 mcg como la de 300 mcg. La broncodilatación persistió hasta la semana 52. El 24 % de los pacientes que utilizan el indacaterol presentan tos transitoria dentro de los 5 minutos de su inhalación.

Vilanterol:

Aprobado en los Estados Unidos en forma combinada con fuorato de fluticasona. Es un β_2 agonista de larga vida media con inicio de acción rápida y de una sola dosis diaria. No está aprobada ni disponible como monoterapia. En un estudio multicéntrico esta combinación mejoró sustancialmente la función pulmonar en un promedio de 131 ml.

Comparación de los B2 adrenérgicos de larga vida media con Tiotropio

En estudios comparativos del tiotropio con otros agentes broncodilatadores, no se encontraron diferencias significativas en la mejoría de la calidad de vida. El tiotropio demostró una reducción de las exacerbaciones de la EPOC, aunque no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al número de hospitalizaciones y mortalidad.

Terapia combinada (B2 adrenérgicos de larga vida media (LABA) con agentes muscarínicos de larga vida media (LAMA)):

La combinación de los LAMA y los LABA no demostró una mejoría significativa en la calidad de vida y en el VEF1 post broncodilatador.

Broncodilatadores combinados con corticoides inhalados (CI):

Los corticoides inhalados siempre deben ser utilizados en forma combinada y no como monoterapia en el tratamiento de la EPOC. Se usan en los estadíos GOLD III y IV, en pacientes con síntomas y exacerbaciones frecuentes. El estudio TORCH (salmeterol/fluticasona) si bien no logró el objetivo primario (reducción de la tasa de mortalidad) demostró reducir significativamente los objetivos secundarios (mejoría de la calidad de vida, función pulmonar y tasa de exacerbaciones)

En el estudio INSPIRE, en el cual se comparó salmeterol/fluticasona versus tiotropio en EPOC severa, se mejoró la calidad de vida pero no se redujo la frecuencia de las exacerbaciones. En el grupo salmeterol/fluticasona hubo mayor incidencia de neumonía, pero con baja mortalidad.

Triple esquema (LABA + LAMA + CI)

Este triple esquema demostró un descenso de la mortalidad, menor frecuencia de exacerbaciones y de hospitalizaciones.

Inhibidores de la fosfodiesterasa 4 (PDE-4): Roflumilast

Inhibe la inflamación y promueve la relajación del musculo liso. Su administración es oral, aprobada para su uso en pacientes con bronquitis crónica severa muy severa con historia de exacerbaciones frecuentes. Mejora levemente el VEF1 pero tiene un efecto modesto sobre los cuestionarios de calidad de vida. Sus efectos secundarios incluyen náuseas, diarrea y descenso de peso.

Teofilina
Si bien se trata de un fármaco antiguo, ha resurgido su importancia en el tratamiento de la EPOC. La teofilina combinada con el triple esquema inhalatorio incrementa el VEF1, FVC y el intercambio gaseoso. Algunos estudios han demostrado mejoría de la disnea.

Profilaxis de las exacerbaciones con agentes inmunomoduladores (azitromicina)
En pacientes con EPOC que padecen exacerbaciones frecuentes, la azitromicina pareciera ser de utilidad, indicándose su uso 3 veces por semana. Esta terapéutica ha logrado reducir las exacerbaciones en forma significativa, mejorando además los cuestionarios de calidad de vida. Se contempla como un efecto adverso la hipoacusia en un pequeño porcentaje de pacientes

Tratamientos no farmacológicos

Cirugía de Reducción de Volúmenes Pulmonares
Su eficacia está demostrada en pacientes que tienen enfisema a predominio de los lóbulos superiores y baja capacidad al ejercicio. Hay una marcada mortalidad en aquellos pacientes con un VEF1 < 20% y con una DLCO <20%, por lo que estos pacientes no son candidatos para este tipo de cirugía.

Válvulas endobronquiales
La colocación de válvulas endobronquiales no está aprobada aún por la FDA. Las técnicas endoscópicas incluyen válvulas unidireccionales, formación de coágulos, coils, coagulantes biológicos y ablación térmica.
El fundamento fisiológico es la producción de atelectasias en las regiones con bullas enfisematosas para reducir la hiperinsuflación y permitir la elevación del diafragma. Los estudios realizados hasta la actualidad no han podido demostrar aún su utilidad.

Bibliografía:

- Chronic Obstructive pulmonary disease: new treatments for COPD. Barnes P., Thorax 2003;58:803-808
- COPD: treatment. www.mayoclinic.org/copd/treatment.html
- Roflumilast with long acting Beta2 agonists for COPD: influence of exacerbation history. Bateman ED, Rabe KF, Calverley PM, et al. Eur Respir J 2011; 38:553-560
- Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. Alebrt R, Connett J, Bailey W., et al. N Engl J Med 2011;365(8):689-698
- A randomized trial comparing lung volume reduction surgery with medical therapy for severe emphysema. Fishman A, Martinez F, et al. N Engl J Med 2003;348
- Endoscopic lung volume reduction. Herth FJ, Gompelmann D, et al. Respiration 2010;79:5
- Global Initiative for chronic obstructive lung disease: global strategy for diagnosis, management and prevention of COPD. 2011 (www.goldcopd.org)

PREVENCIÓN Y EDUCACIÓN EN ASMA Y EPOC

Autores: Dra. Yanni, Ana Maria, Dr. Poliak, Jorge Eduardo***
**Jefe Sección Alergia, Htal Pirovano ;*
*** Jefe Neumonología Htal. Penna, Docente adscripto de UBA*
*Co- Autores: Dra. Argiz, Natalia***, Vecchio, Yanina**** , Dra. Hernandez Maria Jose******
****Médica Neumonóloga, Htal Pirovano, **** Médica Clinica,*
*******Medica especialista en Medicina Interna Htal.Pirovano*

Definiciones:
Prevención: medidas o disposiciones que se toman de manera anticipada. En un sistema de salud, es un modo de organizar y actuar en consecuencia con el fin de lograr beneficios sanitarios, sociales y económicos.

Educación: proceso mediante el cual se transmiten conocimientos y formas de actuar. Es un proceso de vinculación y concientización. A través de ella pacientes y familiares se informan, actualizan, conocen detalles acerca de su patología y logran un mejor manejo y adaptación a la misma.

A diferencia de la información implica además cambios de conducta

Prevención en asma:
La prevención primaria en asma es muy limitada, ya que no existe al momento actual ninguna medida que pueda evitar su aparición en un paciente genéticamente predispuesto. Debe recomendarse sin embargo no fumar durante el embarazo y la no exposición al HTA (humo de tabaco ambiental) durante el embarazo y la niñez.
A pesar de ser controvertido su papel en la prevención del asma, debe promoverse la lactancia materna.

Como contrapartida, es mucho lo que puede hacerse en prevención secundaria apuntando sobre todo a evitar o disminuir a un mínimo las exacerbaciones. La educación constituye la mejor herramienta para instruir a los pacientes, de modo que eviten los factores desencadenantes e implementen medidas de control ambiental. A continuación se mencionan algunas de ellas:

- Atenuar inclemencias climáticas (vestimenta adecuada, etc.)
- Evitar alérgenos domiciliarios (ácaros, mohos, caspa y proteínas animales, etc.)
- Evitar irritantes domiciliarios (sprays, perfumes, humedad, TBQ activo y pasivo, etc.)
- Evitar irritantes en ámbito laboral (químicos, polvillos, TBQ, etc.)
- Atender aspectos emocionales en algunos casos
- Promover sostén de tratamiento crónico cuando este indicado

Educación en asma
La educación terapéutica es un elemento clave en el manejo y control del asma,

con dos objetivos fundamentales: conseguir una óptima calidad de vida y una capacidad suficiente para manejar el asma de una forma autogestionada.

Este proceso educativo debe ser individualizado, continuo, progresivo, dinámico y secuencial. Conduce, no sólo a la adquisición de conocimientos y habilidades, sino también a un cambio de actitudes y creencias. Es necesario proveer al paciente y a sus cuidadores de un plan de acción por escrito individualizado, basado en síntomas y/o flujo espiratorio máximo (FEM), ligado siempre a revisiones periódicas. Permitiendo así, el autocontrol, la toma de decisiones autónomas sobre su enfermedad, ajustando algunos aspectos del tratamiento de acuerdo a un plan de acción previamente pactado, escrito y desarrollado bajo la supervisión del médico

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), "la Educación terapéutica es un proceso continuo, integrado en los cuidados y centrado sobre el paciente. Comprende actividades organizadas de sensibilización, información, aprendizaje y acompañamiento psicosocial relacionado con la enfermedad y el tratamiento prescrito. Contempla ayudar al paciente y a sus allegados a comprender la enfermedad y el tratamiento, cooperar con los profesionales educadores, vivir lo más sanamente posible y mantener o mejorar la calidad de vida. La educación debería conseguir que el paciente fuera capaz de adquirir y mantener los recursos necesarios para gestionar óptimamente su vida con la enfermedad"

La educación es elemento básico en la terapéutica del paciente asmático, habiéndose desarrollado en los últimos años programas educativos como consecuencia del reconocimiento de la necesidad de optimizar prácticas de atención sanitaria, reducir la morbilidad y disminuir los costos de la atención.

La utilización de programas educativos conlleva una reducción importante en el número de visitas médicas no programadas, consultas en unidades de urgencias, porcentaje de hospitalizaciones, pérdidas de días de escolarización y, además, una mejor prescripción y uso de fármacos antiinflamatorios y broncodilatadores. Estos resultados mejoran más cuanto mayor es la gravedad del asma.

El propósito de la educación es capacitar a los pacientes y / o cuidadores para realizar la autogestión más adecuada y eficaz. La información dada se debe adaptar a la situación social, emocional y enfermedad individual del paciente y su edad. Se necesitan diferentes enfoques para diferentes edades.

Los planes de acción personalizados escritos como parte de la educación del automanejo han demostrado mejorar los resultados de salud para las personas con asma particularmente para aquellos en la atención secundaria con enfermedad moderada a severa, y los que han tenido recientemente exacerbaciones donde las intervenciones exitosas han reducido las hospitalizaciones y la concurrencia al departamento de urgencias en personas con asma severa.

¶ Los pacientes con asma deben recibir educación para el automanejo que se centra en las necesidades individuales, y se reforzarán con un plan de acción personalizado por escrito.

¶ Antes del alta, los pacientes hospitalizados deberían recibir planes de acción personalizados escritas, dadas por médicos con experiencia en el manejo del asma.

En Conclusión:

La educación en asma es un componente terapéutico fundamental para el automanejo del asma.

La intervención educativa en pacientes asmáticos que incluye programas cuyo objetivo es el automanejo, basándose en metas pactadas, mejora los resultados en salud, el uso de los recursos sanitarios y los costos.

La posibilidad de un plan de acción escrito, junto con la adquisición de conocimientos, habilidades y la existencia de revisiones periódicas constituyen la forma más efectiva de las intervenciones educativas.

Una herramienta educativa fundamental es la provisión a los pacientes de planes de acción individualizados por escrito, bien basado en síntomas o en la medición de FEM

Los planes de acción más efectivos son los que contemplan los cuatro elementos: uso del mejor valor personal del FEM, permitir la modificación de la dosis de glucocorticoides inhala torios de base, permitir el uso precoz de corticoides orales y definir cuando solicitar ayuda médica.

Prevención en EPOC:

A diferencia del asma, la prevención primaria en EPOC ocupa un lugar que debiera ser determinante. El 80-90% de los casos de EPOC son consecuencia directa del consumo de tabaco, por lo tanto evitar esta adicción resultaría en una enorme disminución de los casos de esta invalidante enfermedad.

Evitar el inicio del consumo de tabaco en niños y adolescentes resulta esencial con este objetivo y requiere de políticas integrales que incluyan educación escolar de alumnos y docentes, promoción de ambientes libres de HTA, aumento de los costos del tabaco, prohibición de venta a menores, etc.

La prevención secundaria tiene como objetivo la cesación tabáquica en aquellos que fuman, de manera de evitar la progresión de la enfermedad y el consecuente deterioro clínico funcional de los pacientes. Se requiere además de las políticas antes señaladas, amplia oferta de consultorios de cesación y que los profesionales de la salud se involucren ampliamente en interrogar a los pacientes sobre sus antecedentes tabáquicos y aconsejar cesación a los que fuman, cualquiera sea el motivo de consulta y la especialidad de los profesionales.

Un 10 a 20% de los casos de EPOC responden a otras causas. A continuación se

las menciona brevemente junto a medidas preventivas útiles para cada una de ellas.

- Exposición ocupacional: higiene industrial, ambiente laboral saludable, protección individual.
- Exposición domiciliaria a humo de biomasa: educación sanitaria, mejora de condiciones de vida.
- Polución ambiental y TBQ pasivo: ambientes libres de humo, control ambiental.
- Infecciones recurrentes en la infancia: inmunizaciones, educación para la salud.
- Antecedentes de TB: diagnóstico y tratamiento precoz, prevención.
- Asma e hiperreactividad bronquial previa: tratamiento oportuno.
- Déficit de α_1AT: consejo genético.
- Serología + para HIV y Hepatitis C: prevención ETS.

La Educación en los pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

La EPOC es un proceso complejo, consecuencia en parte de factores genéticos, pero con una gran carga patogénica originada fundamentalmente a partir de la inhalación del humo del tabaco y de otros contaminantes atmosféricos. La EPOC constituye una enfermedad crónica, con componentes psicológicos y sociales. La propia actitud del paciente y su entorno de conformidad o negación de la enfermedad va a condicionar la evolución del proceso. El impacto sobre los familiares más cercanos y sobre el mundo laboral que tiene cualquier enfermedad crónica por su evolución progresiva hacia la incapacidad, requiere un abordaje multidisciplinario.

Es fundamental que tanto el paciente como sus familiares reciban información adecuada sobre EPOC, sus factores de riesgo, los hábitos que facilitan la progresión y las medidas terapéuticas necesarias en cada momento de la enfermedad. Es fundamental la cesación tabáquica, revisar el cumplimiento del tratamiento y la técnica de inhalación, y en pacientes con insuficiencia respiratoria crónica en tratamiento con oxigenoterapia domiciliaria, informar el objetivo de ésta, las distintas fuentes existentes y cómo utilizarlas.

La educación va a consistir en la aplicación de un programa que combina enseñanzas, consejos y técnicas de modificación de comportamiento. Se trata de un proceso interactivo que le permitirá al paciente adquirir habilidades y actitudes, que lo involucrarán como partícipe activo de su enfermedad.

La mayoría de los programas de rehabilitación pulmonar incluyen un componente educativo. Los tópicos más apropiados para un programa educativo en EPOC incluyen cesación tabáquica, información básica sobre EPOC, aproximación general a la terapéutica y aspectos específicos del tratamiento médico, habilidades

de automanejo, estrategias para minimizar la disnea, consejo sobre cuándo solicitar ayuda, toma de decisiones durante las exacerbaciones y directivas para la etapa avanzada de la enfermedad. El contenido de los mensajes educativos deben adecuarse a cada etapa de cada paciente en particular.

La educación puede ser individualizada o grupal y debe abordar conceptos relacionados con el conocimiento de la EPOC, su tratamiento, uso correcto de inhaladores, reconocimiento de las exacerbaciones, estrategias para minimizar la disnea, complicaciones y en pacientes más graves el uso de oxígeno y recomendaciones para el estadio final de la enfermedad. Debe incluir, asimismo un programa de ejercicio físico, así como la dieta apropiada.

Si consideramos al tabaquismo como principal factor de riesgo, entonces la EPOC es una enfermedad prevenible, desde este punto de vista. Dejar de fumar es la intervención más costo-efectiva en la prevención del desarrollo y progresión de la EPOC. Reduce la mortalidad por otras causas, muchas de las cuales son comorbilidades asociadas a la EPOC. El tabaquismo es una enfermedad crónica y recurrente que puede tratarse con herramientas de demostrada efectividad. La intervención mínima (consejo médico), con al menos 3 minutos dedicados al consejo del cese del hábito tabáquico, debe aplicarse a todo paciente en cada visita médica. El simple consejo para dejar de fumar incrementa las tasas de cesación.

Vacunación:

Se recomienda la vacunación antigripal y antineumocócica a todos los pacientes con EPOC.
La vacuna antineumocócica ha demostrado su eficacia para disminuir la neumonía adquirida en la comunidad en individuos con EPOC menores de 65años, con FEV1 < 40% del valor de referencia.
En pacientes con EPOC, la vacunación antigripal puede reducir aproximadamente en el 50% las formas graves y la muerte por esta enfermedad. Se recomienda el uso de vacunas conteniendo virus inactivados, por ser más efectivas en pacientes ancianos con EPOC. Se deben ajustar las cepas cada año y la vacunación debe hacerse una vez al año. La vacuna antigripal (influenza) disminuye las neumonías bacterianas, los ingresos hospitalarios y la mortalidad.

Bibliografía:

- J Korta Murua [a], J Valverde Molina [a], M Praena Crespo [a], J Figuerola Mulet [a], CR Rodríguez Fernández-Oliva [a], S Rueda Esteban [a], A Neira Rodríguez [a], C Vázquez Cordero [a], M Martínez Gómez [b], JM Román Piñana [b], La educación terapéutica en el asma.
- National Institutes of Health. National Asthma Education and Prevention Program Expert Report 2(NAEP EPR-2).
- Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma 2002. Disponible en: http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/ asthmafullrpt.pdf
- Guía de Práctica Clínica sobre Asma. Osakidetza/Servicio Vasco de Salud. Disponible en: http://www.avpap.org
- Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention.
- Wolf FM, Guevara JP, Grum CM, Clark NM, Cates CJ. Educational interventions for asthma in children.(Cochrane Review) En: The Cochrane Library, Issue 4. Chichester: John Wiley & Sons; 2003.
- Gibson PG, Powell H. Written action plans for asthma: an evidence-based review of the key components.
- Hurd S, Lenfant C. The National Heart, Lung, and Blood Institute Program. .Clark N. Asthma self-management education. Research and implications for clinical practice.
- Greineder DK, Loane KC, Parks P. A randomized controlled trial of a pediatric asthma outreach program.
- Gallefoss F, Bakke PS, Kjaersgaard P. Quality of life assessment after patient education in a randomized controlled study on asthma and chronic obstructive pulmonary disease.
- Toelle BG, Ram FSF. Written individualized management plans for asthma in children and adults.
- Ignacio García J.M.; Palacios Gómez L. La Educación en paciente con asma y EPOC. Extraído de www.neumosur.net.
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. 2013.
- Sivori, Martín et al . Nuevo consenso argentino de rehabilitación respiratoria: Actualización 2008. Medicina (B. Aires**)**, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, v. 68, n. 4, agosto 2008 . Disponible enhttp://www.scielo.org.ar/scielo.php
- Guia Nacional de Tratamiento de la Adicción al Tabaco. Ministerio de Salud y Ambiente de la Nación.
- Guía EPOC ALAT. Recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). 2011.

EPOC y ASMA en EMERGENCIA

Autor Dra. Nahabedian Susana E. Médica Neumonologa, Jefa de Neumonología del HIGA Evita, Docente Adscripta y Asociada UBA, Encargada Docente de Pregrado en la materia de Neumonología. Directora Asociada de la Carrera de Neumonología de la UBA. Presidente de la Sociedad de Tisiología y Neumonología de la Provincia de Buenos Aires.
Co-autoras Dra Secretarias: Carolina Rosasco, Analía Allemandi
Participantes: Maldonado Mirta G., Kassabian Silvia, Norma Avalo,Cecilia Avatte, Sabrina Argüello, Patricia Martinez Alvarez, Margarita Alvarez.

EPOC EN EMERGENCIA
DEFINICIÓN

Una exacerbación de la EPOC es un evento en el curso natural de la enfermedad que se caracteriza por empeoramiento mantenido de síntomas respiratorios, más allá de su variación diaria, que es agudo en su inicio. Presentar cambios en la disnea, tos y / o esputo más allá de la variabilidad día a día suficiente como para justificar un cambio en el tratamiento del paciente.

Agudización de la EPOC

Puntos clave:

• La agudización se define como un empeoramiento mantenido de síntomas respiratorios, más allá de su variación diaria, que es agudo en su inicio.
• Es necesario distinguir una nueva agudización de un fracaso terapéutico previo o de una recaída.
• El diagnóstico de una agudización de la EPOC consta de tres pasos esenciales: a) diagnóstico diferencial de la agudización de EPOC; b) establecer la gravedad del episodio, y c) identificar su etiología.
• En la agudización de la EPOC de cualquier intensidad, la principal intervención es optimizar la broncodilatación, aumentando la dosis y/o la frecuencia de los broncodilatadores de acción corta y rápida.
• Los antibióticos están especialmente indicados en presencia de esputo purulento.
• Se deberá emplear una pauta corta de corticoides sistémicos en las agudizaciones moderadas, graves o muy graves.
• La administración de oxígeno, cuando esté indicada, debe realizarse siempre de forma controlada.

Criterios de gravedad clínicos de la EPOC.

Cianosis intensa. Obnubilación u otros síntomas neurológicos. Frecuencia respiratoria >25 rpm. Frecuencia cardíaca >110 lpm. Respiración paradójica. Uso de musculatura accesoria.
Fracaso muscular respiratorio

Criterios de asistencia hospitalaria.

1. EPOC grave y muy grave

2. Cualquier grado de EPOC con: Insuficiencia respiratoria. Taquipnea (>25 rpm). Uso de músculos accesorios. Cor pulmonale descompensado. Hipercapnia. Fiebre (>38'5ºC). Imposibilidad para controlar la enfermedad en domicilio. Comorbilidad asociada grave.
Disminución del nivel de conciencia o confusión. Mala evolución en una visita de seguimiento de la agudización. Necesidad de descartar otras enfermedades:
- Neumonía – Neumotórax - Insuficiencia cardíaca izquierda - Tromboembolismo pulmonar - Neoplasia broncopulmonar - Estenosis de vía aérea superior
Las causas de exacerbación más frecuentes son las infecciones respiratorias alcanzando el entre 50- 80% y siguen los criterios de Anthonisen: Aumento de la disnea. Aumento en la cantidad de la expectoración. Aumento en la purulencia.

Clasificación de gravedad operacional
Nivel I o leve: ambulatoria
Nivel II o moderada: requiere hospitalización
Nivel III o severa: insuficiencia respiratoria aguda
Tratamiento de la Exacerbación de EPOC leve y moderado

1. Mantener tratamiento habitual.
2. Introducir o aumentar dosis habitual de broncodilatadores:
- Beta 2 agonistas acción rápida: salbutamol 0,4-0,6mg cada 4-6 horas ó terbutalina 0,5-1mg cada 4-6 horas, nebulizado o con aerocámara.
- Anticolinérgico: bromuro de Ipratropio 0,02-0,12mg cada 4-6 horas.
-Si no cede combinar **Agonistas ß2** a dosis altas (2,5-5 mg de salbutamol) con **Anticolinérgicos** (Bromuro de Ipratropio 0,5-1mg) cada 4-6h en nebulizador (0,5-1cc de ventolin + 500 mcg de atrovent + 2cc de SF)
3. Antibióticos: están indicados si además de disnea el paciente presenta aumento de la expectoración y/o esputo purulento, según criterios de Anthonisen.
*En pacientes con EPOC leve o moderado sin comorbilidades se recomienda:
- Amoxicilina-clavulánico 875/125mg cada 8 horas 7 días o 2000/125mg cada 12 horas 5 días. Como alternativa estaría indicado: Cefditorén 400mg/12 horas 5 días.
- En alérgicos a la penicilina azitromicina 500mg cada 24 horas 3-5 días.
*En pacientes con EPOC con comorbilidades y sin riesgo de Pseudomonas aeruginosa:
- Levofloxacino 500mg cada 24 horas 5 días
- Como alternativa amoxicilina-clavulánico según esquema previo.
*En pacientes con EPOC y riesgo de infección por Pseudomonas aeruginosa:
-Levofloxacina 500mg/12h 7 días o Ciprofloxacina 750mg/12h 7 días.
4. Glucocorticoides: indicados cuando exista broncoespasmo o mala evolución, no de forma generalizada. Prednisolona o prednisona 0,5mg/kg/día en dosis única matutina, un máximo de 10 días en pauta descendente.
Tratamiento de la Exacerbación de EPOC grave y muy grave o de EPOC de cualquier grado con criterios de derivación
1. Mantener al paciente en sedestación en camilla o sillón a 90º.

2. Oxigenoterapia: administrar oxígeno mediante gafas nasales o mascarilla Venturi, que permita mantener una pO2 >60 mmHg, es decir una saturación de O2 >90%, sin precipitar la acidosis respiratoria o la hipercapnia, por lo que se recomienda que la saturación de O2 no exceda del 94-95%.
3.Broncodilatadores: salbutamol 0,5-2ml (2,5-10mg) ó terbutalina 0,5-1ml (2,5-5mg) combinados con bromuro de ipratropio 250-500mcg, diluidos en 1-1,5ml de solución fisiológica y nebulizados a un flujo de 6 l/min. Repetir la nebulización cada 20 minutos la primera hora si es preciso, luego cada 4-6 horas.
4. Corticoides: - Metilprednisolona iv 40mg cada 8 horas o 20mg cada 6 horas, diluido en 100ml de solución fisiológica - Hidrocortisona iv 200mg cada 6 horas, diluido en 100ml de solución fisiológica.O con bolo inicial de 1mg/Kg iv (o el equivalente vo) con mantenimiento de 0.4-0.6mg/Kg cada 4-6h iv.
5. En algunas exacerbaciones graves, con mala respuesta a los ß2 + Anticolinérgicos, se añade como tercer escalón terapéutico broncodilatador las metilxantinas vo o iv.

Algoritmo para la hospitalización de pacientes con mala respuesta al tratamiento

Oxigenoterapia

Tras Gasometría Arterial, iniciar oxigenoterapia con una FiO2 necesaria para alcanzar una SatO2>90% o una PaO2>60mmHg, sin provocar acidosis por aumento de PaCO2 (es recomendable el uso de mascarilla Venturi (VMK) con monitorización oximétrica continua). De inicio usar FIO2 entre 24-28%. La monitorización gasométrica se hará a los 30min de iniciado el tratamiento, cuando se modifique la FiO2 o cuando cambie la situación clínica. El control mediante Oximetría Continua sólo es aceptable cuando se ha comprobado que el pH y la PaCO2 son normales y estables.
Si se necesitan FIO2>40% se recomienda usar mascarillas no reinhaladoras con válvula unidireccional (mascarilla reservorio)

ASMA EN EMERGENCIA- DEFINICIÓN

La exacerbación asmática se define como un empeoramiento rápido o progresivo de los síntomas y signos del asma que no mejora con el aumento de la dosis de la medicación usada habitualmente.

CLASIFICACIÓN DE LA GRAVEDAD

Según la calcificación de la severidad propuesta actualmente por diferentes guías (ALERTA, GINA; GESASMA, ALAT), el riesgo de padecer una exacerbación de asma, se relaciona con los niveles de gravedad clínica, funcional respiratoria y de la inflamación bronquial, y también con un tratamiento preventivo antiinflamatorio insuficiente y un mal cumplimiento del tratamiento por parte del paciente.

Exacerbación leve

- FEV1 o FEM > 70 % del valor teórico, o
- SaO2 > 95 % y
- sin signos de fracaso ventilatorio.

Exacerbación grave y moderada

- FEV1 o FEM < 70 % del valor teórico,
- o con una SaO2 < 95 % y/o
- con signos clínicos de fracaso ventilatorio

Recordar dejar a los pacientes al alta tratamiento de mantenimiento hasta que puedan concurrir al especialista en Neumonología.
ALGORITMO Se proponen 2 algoritmos:

1- Tratamiento de la crisis de asma Maite Asensi Monzó febrero de 2013

2- ALERTA
2-Tabla orientadora de evaluación de la gravedad del asma

Medida	Crisis leve	Crisis moderada-grave	Parada respiratoria inminente	Interpretación
Disnea	Leve	Moderada-intensa	Muy intensa	Presente en casi todos los pacientes. Difícil de cuantificar. Pobre correlación con la obstrucción
Habla	Párrafos	Frases/palabras		Difícil de medir. Pobre correlación con la obstrucción
Frecuencia respiratoria (rpm)	Aumentada	>20-30		Menos del 10% de los asmáticos graves presentan una frecuencia respiratoria >25
Frecuencia cardiaca (lpm)	<100	>100-120	Bradicardia	No más del 15% con crisis graves presentan una frecuencia cardiaca >120
Tiraje alto	Ausente	Presente	Movimiento paradójico o incoordinación toracoabdominal	Indicador de obstrucción grave de la vía aérea y/o fatiga diafragmática
Sibilancias	Presentes	Presentes	Silencio auscultatorio	Presentes en casi todos los pacientes. Pobre correlación con la obstrucción
Conciencia	Normal	Normal	Disminuida	Signo tardío
Pulso paradójico	Ausente	>10-25 mmHg	Ausencia (fatiga muscular)	Difícil de medir y poco confiable
FEV_1 o FEM	>70%	<70-50%		Medida objetiva de la obstrucción de la vía aérea y de la respuesta al tratamiento
SaO_2	>95%	≤95%	<90%	Determina el nivel de hipoxemia. Pobre predictor de la respuesta al tratamiento
PaO_2 (mmHg)	Normal	80-60	<60	Pobre correlación con el nivel de obstrucción
$PaCO_2$ (mmHg)	<40	>40	>40	Signo tardío. Pobre correlación con el nivel de obstrucción

FEM: flujo espiratorio máximo; FEV_1: volumen espiratorio máximo en el primer segundo; lpm: latidos por minuto; $PaCO_2$: presión arterial de anhídrido carbónico; PaO_2: presión arterial de oxígeno; rpm: respiraciones por minuto.

Tabla de tratamiento EN EMERGENCIA

El grupo de trabajo agrega a los algoritmos: de no contar en las salas de emergencia con pico flujo o espirómetro la evaluación clínica con los parámetros que se detallan a continuación son fundamentales.

Vías, dosis e intervalos de administración de fármacos utilizados en las crisis de asma

Clase terapéutica	Fármacos	Dosis y vía
Agonistas β_2-adrenérgicos inhalados	Salbutamol o terbutalina	• 4-8 pulsaciones (100 µg/pulsación) cada 10-15 minutos (IDM + INHAL) • 2,5-5,0 mg cada 20 minutos (NEB intermitente) • 10-15 mg/h (NEB continua)
	Formoterol	24-36 µg (Turbuhaler®)
	Levosalbutamol (R-salbutamol)	1,25-2,5 µg cada 20 minutos (NEB intermitente)
	Adrenalina*	3 mg cada 20 minutos (NEB)
Agonistas β_2-adrenérgicos sistémicos	Salbutamol*	200 µg i.v. en 20 minutos, seguido de 0,1-0,2 mg/kg/min
	Adrenalina*	0,3-0,5 µg cada 20 minutos (1:1.000) (s.c.)
Anticolinérgicos	Bromuro de ipratropio	• 4-8 pulsaciones (18 µg/pulsación) cada 10-15 minutos (IDM + INHAL) • 0,5 mg cada 20 minutos (NEB intermitente)
Glucocorticoides sistémicos	Prednisona, hidrocortisona	• 20-40 mg cada 12 horas (v.o.) • 100-200 mg cada 6 horas (i.v.)
Glucocorticoides inhalados	Fluticasona	2 puffs (250 µg/pulsación) cada 10-15 minutos (IDM + INHAL)
	Budesónida	800 µg cada 20 minutos (NEB)
Sulfato de magnesio sistémico		2 g a pasar en 20 minutos (i.v.)
Sulfato de magnesio inhalado**		145-384 mg en solución isotónica (NEB)
Aminofilina		6 mg/kg a pasar en 30 minutos, seguido de 0,5-0,9 mg/kg/h

*Fármaco o vía de administración con un nivel de recomendación menor (no recomendados en esta guía); se han incluido en esta tabla las dosis habitualmente recomendadas tan sólo a título informativo.
**Como diluyente de salbutamol nebulizado.
IDM: inhalador de dosis medida; INHAL: inhalocámara, aerocámara o cámara de inhalación; NEB: vía nebulizada.

Bibliografía

1-Guía Española de la EPOC (GesEPOC) / Arch Bronconeumol. 2012; **48 (Supl 1)**:2-58
2-Guía GOLD 2012.
3- ALERTA 2008 Y ALERTA2
4- Juan Carlos Figueroa Casas, Eduardo Schiavi, Juan Antonio Mazzei, Ana María López. Recomendaciones para la prevención, diagnóstico y tratamiento de la EPOC en Argentina. MEDICINA - Volumen 72 - (Supl. I), 2012
5- Miguel A. Varela Arias y col. EPOC reagudizado en Urgencias Extrahospitalarias. Actualización de "ABCDE en Urgencias Extrahospitalarias"

TABAQUISMO Y EPOC

María Cristina Borrajo.
Neumonóloga. Ex Presidente de la Sociedad de Tisiología y Neumonología de la Pcia. De Buenos Aires. Coordinadora de la Sección Epidemiología y Tabaquismo de la Asociación Argentina de Medicina Respiratoria

El consumo de tabaco es la causa principal de muerte evitable y se calcula que cada año mata a más de 5 millones de personas en el mundo. La mayor parte de estas muertes ocurren en países de ingresos bajos y medianos. En el siglo XX ocasionó 100 millones de muertes. De persistir las tendencias actuales, en 2030 el tabaco mataría a más de 8 millones de personas por año y el 80% de esas muertes prematuras serian en los países de ingresos bajos y medianos. El consumo de tabaco es un factor de riesgo de seis de las ocho principales causas de mortalidad en el mundo. Es el único producto de consumo que daña a todas las personas expuestas a él y mata a la mitad de los que lo consumen.

El 30% de las muertes provocadas por el tabaco corresponden a Enfermedades Respiratorias como lo muestra el siguiente gráfico del Atlas del Tabaco

La Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) es la patología respiratoria más frecuente: hasta el 20% de los sujetos fumadores tienen EPOC. La incidencia en la población general es de aproximadamente 12% y la primer causa en nuestro país de años vividos con discapacidad (Carga global de enfermedad por Tabaquismo en la Argentina, Rossi S; Royer ME; Leguiza J; Irurzun AM, 2002)

Los pacientes portadores de EPOC que fuman tienen características dferentes de un fumador sin EPOC. Los mismos tienen mayor grado de dependencia a la nicotina medida con el Test de Fageström lo que dificulta el esfuerzo para dejar de fumar. Habitualmente están menos motivados para hacerlo a pesar de padecer una enfermedad producida por el tabaco debido a que durante su vida de fumador han realizados múltiples intentos para abandonar y siempre fallidos.

La prevalencia de depresión en lo fumadores con EPOC es más alta que en aquellos que no tienen EPOC lo cual atenta contra los intentos o la motivación para dejar de fumar.

El fumador con EPOC debe ser abordado de una manera integral e intensa. Debe ser persuadido que dejar de fumar es la mejor medida terapéutica para detener la progresión de su enfermedad. Dejar de fumar es la medida más efectiva para prevenir la EPOC o reducir su progresión (ATS/ERS. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD. 2004)

Dejar de fumar

- ⇨ Aminora el deterioro de la función pulmonar
- ⇨ Mejora los síntomas
- ⇨ Reduce las exacerbaciones
- ⇨ Reduce la mortalidad a largo plazo

En el siguiente cuadro se grafica la reducción del deterioro del FEV1 al dejar de fumar

P D Scanlon, J E Connett, L A Waller, M D Altose, W C Bailey, A S Buist. Thorax 2001;56(Suppl II):ii7–ii10

Un fumador con EPOC pierde el doble de ml por años de FEV1 que aquel que deja de fumar.

La intervención profesional en un paciente con EPOC que fuma debe ser intensa, contínua y personalizada.

Se debe insistir en forma constante sobre los beficios de abandonar el cigarrillo y, si es posible, usar medicación adecuada-

Terapia de Reemplazo Nicotínico (TRN)

> Los fumadores con EPOC tienen mas alta dependencia a la nicotina que los fumadores “sanos”. Posiblemente necesiten más dosis de nicotina de reemplazo. Se pueden usar combinaciones de diferentes formas de nicotina. Se recomienda el uso de dos tipos de nicotina con diferente forma de administración (parches y chicles por ej..) y prolongar el tiempo de uso de la nicotina, más 6 o 12 meses. Se puede usar TRN en un plan de reducción progresiva del consumo de tabaco con el fin de abandonar. Mejora la motivación y la autoeficacia

El Bupropion y la Vareniclina son medicaciones efectivas y seguras para usar en un paciente con EPOS

Es posible que se necesite combinar dos o más de las drogas mencionadas para conseguir la cesación

No se recomiendan: ansiolíticos, antidepresivos en forma aislada, homeopatía, aurículoterapia o cigarrillo electrónico hasta tanto no se pruebe su eficacia y seguridad

Conclusiones:

- Dejar de fumar es la medida terapéutica más efectiva en EPOC
- Modifica la historia natural de la enfermedad
- Todo paciente con EPOC debe recibir asistencia para dejar de fumar
- La asistencia debe ser intensiva
- Hay medicación eficaz y segura para asistir la cesación

IMPACTO DE LAS PATOLOGÍAS DE LA VÍA AÉREA SUPERIOR SOBRE LA VÍA AÉREA INFERIOR, EN LAS ENFERMEDADES OBSTRUCTIVAS BRONQUIALES. VÍA AÉREA ÚNICA

Silguero Norma, Ponga Rodolfo, Baldiserotto Gloria, ORL; Gilioli Ines, Alergia; Medina Viviana, Adolescencia; Banchi Marcela, Fonoaudióloga; Atencio Silvio, Loyola Belén, Rivadeneira Vanesa, Curso superior ORL.

Desde el 2001 con el documento ARIA (Allergic rinitis and its impacto n Asthma) se muestra el interés en los cuadros clínicos rinosinusales vinculados a los traqueobronquiales, donde su epitelio altamente especializado, por su migración celular en respuesta a la agresión de antígenos y el medio ambiente, lleva a la remodelación.

EPITELIO RESPIRATORIO

BRONQUIO (capa muscular)

La genética, la anatomía alterada, la predisposición biológica junto a los factores climáticos y o ambientales desencadenan el proceso inflamatorio de origen atópico, estructural o de irritabilidad en el epitelio respiratorio, donde el bronquio da el síntoma más evidente por la contracción del musculo liso que presenta su epitelio.

El niño en su evolución va dando respuesta inmunológica por medio del anillo linfático de waldeyer, donde la adenoiditis con su consecuente rinosinusitis llevan a la obstrucción nasal con el goteo retronasal, dando por hecho un cambio a la respiración bucal, entrada directa de aire no acondicionado para la vía respiratoria baja, exponiendo a la hiperreactividad bronquial y a la tos.

> *"La tos es el perro guardián de los pulmones que los protege de intrusos externos dañosos y de enemigos internos... No obstante, los médicos, a menudo, nos empeñamos en indicar fármacos que duermen al perro guardián cuando más lo necesitamos"* Chevallier JacksoN.*Ther Gaz* 1920;44:609-618

Uno de esos agentes irritantes es el humo del cigarrillo que va afectando al niño y van predisponiendo a su adicción en la adolescencia.

CONSUMO DE TABACO

(Encuesta Mundial de Salud Escolar OPS / MSMA/Programa Adolescencia 2007)

Adolescencia es la etapa de la vida comprendida entre los 10 y 19 años, en la cual tiene lugar el empuje de crecimiento puberal y el desarrollo de las características sexuales secundarias así como la adquisición de nuevas habilidades sociales, cognitivas y emocionales.
(OMS, Serie de Informes Técnicos, n.º 886. Programming for adolescent health and development, Ginebra,Organización Mundial de la Salud, 1999.)

8.052.026 hab. de Argentina entre 10 y 21 años, constituyen el 20% de la población, donde 33% presentan rinitis.

La evidencia de que existe una rinitis inducida por ejercicio en el paciente con rinitis alérgica, al igual que existe un asma inducido por ejercicio en el paciente asmático, ayuda a sostener el concepto de que la enfermedad alérgica de la vía aérea es única.

Rinitis Alérgica: 15% y 40% de la población general. Asma: 7% 38% RA y 20% con RSC tienen asma.

Se encuentra alteraciones espirométricas en un importante porcentaje de niños y adolescentes, con rinitis alérgica sin asma. El recuento absoluto de eosinóflos en la sangre y el índice de masa corporal estarían asociados a la alteración subclínica de la función pulmonar.

RINOSINUSITIS CRONICA
Es una enfermedad multifactorial con inflamación de la mucosa de la nariz y los senos paranasales de más de 12 semanas “sin pólipos nasales o con pólipos nasales.
Los síntomas principales: La congestión nasal, Obstrucción nasal, dolor, presión, plenitud facial, secreción purulenta, hiposmia, anosmia.

Los síntomas leves: Tos, halitosis, fatiga, el dolor dental, presión en el oído.

En el Asma y la Rinosinusitis Alérgica existe una activación de mastocitos, marcada eosinofilia, alteraciones epiteliales, y producción de citoquinas proinflamatorias; los *leucotrienos* que son capaces de contraer el músculo liso, producir hipersecreción de mucus, aumentar la permeabilidad vascular, con extravasación de líquido y proteínas. Reclutan neutrófilos y eosinófilos realizando la remodelación.

La gravedad del asma tiende a correlacionarse con la gravedad de SRC y los irritantes físicos o químicos del ambiente, como polvo en suspensión, humo de tabaco, smog, aire frío, humo, ejercicio que producen: la obstrucción, por contracción del músculo liso bronquial, por el engrosamiento de la pared y por las secreciones. La Rinosinusitis Aguda o crónica, alérgica o infecciosa con o sin pólipos, con su rinorrea acuosa, mucosa o mucopurulenta adherente, en pacientes con bronquitis crónica, asma o epoc actúa en forma directa y por la constricción de su musculo liso en su epitelio agrava su evolución y dificulta su tratamiento. Los algoritmos nos guían desde la observación, diagnostico, pronostico, evolución, tratamiento y el actuar en el momento indicado en INTERDISCIPLINA y así asistir en forma correcta a nuestros pacientes en busca de Calidad de Vida.

CONCLUSIONES:

Se puede mejorar actuando en forma de única vía aérea.

Manejo integral del paciente con alergia respiratoria.

Reeducación y Rehabilitación respiratoria

Control Ambiental: Medidas preventivas

BIBLIOGRAFIA

- Los cambios del metabolismo del óxido nítrico preceden la aparición de síntomas respiratorios. American journal of respiratory and critical care medicine 174(12) 1292, dic 2006
- Rinitis y Asma: una vía respiratoria, una enfermedad
- C Serrano, A Valero,y C Picado. Arch bronconeumol 2005,41:569-578
- Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades respiratorias en Niños y Adultos
- Snellman L, Adams W, Anderson G, Godfrey A, Gravley A, K Johnson, Marshall P, Myers C, Nesse R, Short.S. Institute for Clinical Systems Improvement. http://bit.ly/RespIll0113. Actualizado en enero de 2013.
- Arch.Arg .de pediatría vol.107n.1 BsAs.en/feb 2009.
- 5. Papel de rinitis en laringitis: otra dimensión de la vía aérea unificada.
- Turley, R.; Cohen, S.M.; Becker, A.; Ebert CS, Vol. 120 Nr. 8 Página: 505 - 10
- publicación:01/08/2011
- 6. Allergic Rhinitis and chronic rhinosinusitis:their impact on lower airways
- Jeesan B Ramakrishnan Todd Tkingdom,VijayRamakrishnan.
- Departamento of otolaryngology, University of Colorado.
- 7. The role of upper and lower airway patency in chronic rhynosinusitis with
- nasalpolips and asthma.
- Zhenxiao Huang, Bing Zhou, Qi Zhang,Qian Huang,Yan Sun, Mingjie Wang, Xiangdong Wang, Chengshuo Wang,Yunchuan Li, Shunjiu Cui
- The Laringoscope 2012,The American Laringological,Rhinological and Otological Society,Inc.
- 8. Arch. argent. pediatr. v.107 n.1 BuenosAires ene./feb. 2009 Consenso Nacional de Rinitis Alérgica en Pediatría*National Consensus on Allergic Rhinitis in children*.*Comité Nacional de Alergia, Comité Nacional de Neumonología y Comité de Otorrinolaringología de SAP Filial Córdoba.*
- 9. B. del Río-Navarro, F. Mitsutoshi Ito-Tsuchiya, B. Zepeda-Ortega.
- Revista Alergia México Volumen 56, Núm. 6, noviembre-diciembre, 2009
- 10. Arch. argent. pediatr. v.105 n.2 Buenos Aires mar./abr. 2007
- ANIERO, Luciano et al. Análisis de la curva flujo-volumen en niños y adolescentes con rinitis alérgica sin asma. Arch. argent. pediatr.[online]. 2013, vol.111, n.4, pp. 322-327. ISSN 0325-0075. http://dx.doi.org/10.5546/aap.2013.322

TALLER DE INMUNOTERAPIA.

NOVEDADES EN INMUNOTERAPIA

Dr. Miguel Alberto Marina
Especialista consultor en alergia e inmunología
Jefe unidad de alergia. Hospital presidente perón. Avellaneda. Buenos Aires.
Ex -presidente de AAIBA (Asociación de Alergia, Asma e Inmunología "Buenos Aires")

Introducción

Teniendo en cuenta que la fisiopatología de las enfermedades alérgicas se basa en la inflamación y con la constante irrupción en el mercado farmacológico de los aerosoles y los polvos inhalados tanto corticoides como broncodilatadores de larga duración. cada vez más efectivos, con mayor seguridad y eficacia para prevenir y tratar los accesos del asma bronquial y la rinitis alérgica, sumado a la no inclusión en las guías de tratamiento como alterativa terapéutica, en cierto modo se ha desplazado la inmunoterapia (IT) de los tratamientos que históricamente eran utilizados por los médicos especialistas en Alergia para prevenir dichas patologías.Pero no debemos olvidar las clásicas consideraciones de la OMS (1998) que la inmunoterapia especifica es el único instrumento terapéutico eficaz para prevenir y modificar el curso de las enfermedades alérgicas, hecho fundamental que la diferencia del tratamiento farmacológico.-

Existen numerosos trabajos que avalan científicamente la efectividad de esta práctica, ya sea en las vías sublinguales como subcutánea, siendo eficaz en pacientes con rinoconjuntivitis alérgica, asma bronquial y alergia a picaduras de insectos, pero siempre surgió la inquietud de buscar tanto nuevas vías como investigar si puede ser factible su efectividad o la disminución de la frecuencia e intensidad de los síntomas, en otras manifestaciones de alergia atópica, tales como dermatitis atópica y urticaria. Sabemos que la IT específica está indicada en pacientes que han demostrado Ac IgE específicos frente a alergenos clínicamente relevantes o sea que la respuesta para la IT es específica para el antígeno administrado. Este concepto es fundamental a la hora de evaluar la eficacia del tratamiento. Dicho concepto estaría considerado en la dermatitis atópica donde existe una efectividad demostrada cuando se asocia a asma bronquial o rinitis alérgica, como veremos desarrollada en una de las mesas de este taller. En el caso de la urticaria, donde se han realizado algunos trabajos donde se demuestra que los síntomas disminuyen o desaparecen con la inmunoterapia con histamina, principal sustancia vasoactiva que interviene en dicha reacción dermatológica.

Otro aspecto en la inmunoterapia que debemos tener en cuenta es la inmunoterapia bacteriana. Está demostrado que los antígenos bacterianos, activan la maduración de la respuesta inmunológica induciendo el cambio de Th2 a Th1 .Es útil y efectiva cuando existe un mecanismo infeccioso o infecciones recidivantes como factores predisponentes o desencadenantes de enfermedades alérgicas.

En el caso de la inmunoterapia en alergia alimentaria, si bien podemos demostrar AC. IgE específicos para determinados alergenos alimentarios, a pesar de la reacción cruzada de algunos alimentos con hipersensibilidad a pólenes, es más fácil tratar dicha manifestación alérgica con la simple supresión del alimento causal o esperando la remisión de los síntomas a través del tiempo, ya que en la inmensa mayoría este tipo de alergia es transitoria. Si la eficacia de la inmunoterapia la debemos corroborar principalmente con la mejoría clínica- ya que es más difícil comprobarla con la formación de Ac. bloqueantes de la IgE específica (IgG4, IgAs)- en aquellos pacientes que mejoran con la ITE, estaríamos brindándole otra posibilidad terapéutica distinta a la farmacológica, siempre y cuando sigamos las pautas correctas de selección del paciente que va a ser sometido a inmunoterapia.-

Los avances en manipulación genética han buscado nuevas estrategias más seguras y eficaces para prevenir las enfermedades alérgicas.
Estas nuevas estrategias exigen el conocimiento de:

1. Los antígenos relevantes implicados en la inmunopatología de la enfermedad
2. Los cambios en la respuesta inmune que sean más eficaces en la prevención y tratamiento de las enfermedades.
3. La estrategia de la inmunoterapia que alterará la respuesta inmune.

La IT ha seguido la evolución normal de la industria farmacéutica:

a. Mejorar la eficacia.
b. Reducir los efectos secundarios.
c. Ofrecer mayor comodidad posológica.

En este taller veremos las diferencias sustanciales de las ventajas y desventajas de las vías más utilizadas (subcutánea y sublingual), las mezclas y dosis apropiadas, cómo influyen los adyuvantes y conservadores en la elección de las vías de la IT a utilizar, las nuevas vías de ITE para el futuro, la indicación precisa de la IT en alergia a insectos y la efectividad de su utilización en la dermatitis atópica.

Bibliografía :

1- Artículo de opinión de la OMS . Bousquet, 1998.
2- Simposio-debate. AAIBA.julio.2003, taller de inmunoterapia, congreso AAIBA 2010.
3- Lockey Richard F allergen I mmunoterapy. Library of Congress cataloging 1999.
4- Bousquet J. Dreborg S. Immunotherapy. Position paper of the working group of The European Academy of Allergy and Clinical Immunology 1995.
5- Malling H J. Immunotherapy in Europe. Clinical and Exp. Jun 1994. vol. 24 pag. 515-521
6- Fernández Caldas. Alergol.E. Inmol. Clín 2001. vol1. pag 6
7- Green AW, Reisman RE, Arbesman CE: Clinical and immunological studies of patients with large local reactions following insect stings. J Allergy Clin.Immunol. 66:186 1980
8- J. Bousquet et al., Allergic Rhinitis and its impact on Asthma. Allergy 2002:57:841-855

ADYUVANTES EN INMUNOTERAPIA ESPECIFICA CON ALÉRGENOS. AVANCES Y DESAFIÓS.

Aprea, Patricia∗; Chiale, Carlos∗∗

∗∗Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnologia Mèdica-ANMAT. Presidente de la Farmacopea Argentina. Doctor en Ciencias Quìmicas de la Universidad Nacional de Cordoba (UNC), Licenciado en Quimica Farmaceutica UNC, Profesor Honoris Causa de la Universidad de Buenos Aires, Diploma de Honor como Líder Emérito en la Salud Pública por haber cumplido con honestidad inquebrantable supervisando la calidad de medicamentos y alimentos, Premio ISALUD a la Labor del Año -Categoría individual "Programa de Pesquisa de Medicamentos Ilegítimos Fundación ISALUD-año 1999, Premio a la Actuación Académica-Categoria Profesor Adjunto Universidad Nacional de Cordoba.

∗Jefe Departamento de Productos Biologicos-Instituto Nacional de Medicamentos-ANMAT. Coordinadora Sub-Comite de Productos Biologicos de la Farmacopea Argentina. Coordinadora del Comité Tematico Temporal de Radiofarmacos de Farmacopea Regional MERCOSUR. Miembro alterno de del Consejo Tecnològico Sectorial del Ministerio de Ciencia, Tecnologìa e Innovaciòn Productiva, Coordinador alterno del Grupo de trabajo de Productos Biotecnològicos de la Red Panamericana para la armonizacion de regulacion de medicamentos de la Organizaciòn Mundial de la Salud (WG-BIO-PANDRH-PAHO/WHO, Experto designado para la evaluaciòn de Autoridades Reguladoras de Referencia para OPS- Organizaciòn Mundial de la Salud.

Introducción

Sin duda alguna han sido numerosos los avances que se han producido en estos últimos años en diferentes áreas de la medicina, siendo el campo de las vacunas uno de los más prolíficos dentro de la investigación biomédica. Las actividades de investigación y desarrollo relacionadas a las vacunas de uso humano han sido enfocadas no solo al desarrollo de vacunas para enfermedades para las cuales hoy no hay vacunas disponibles, sino también en mejorar las ya existentes en términos de lograr respuestas inmunitarias más fuertes, amplias, duraderas y seguras de forma tal que permitan disminuir el número de dosis y explorar nuevas vías de administración.

En el área de la inmunoterapia específica, en la última década se han logrado grandes progresos permitiendo disponer de terapéuticas innovadoras para el tratamiento de la enfermedad alérgica. Ciertamente uno de los mayores problemas asociados a la eficacia y seguridad de la inmunoterapia específica a largo plazo, radica en los efectos secundarios locales y al riesgo de anafilaxia. Por otra parte la utilización de antígenos recombinantes más puros o de péptidos sintéticos si bien ha permitido contar con productos altamente purificados y bien caracterizados a nivel molecular e inmunoquimico, los mismos resultan en términos generales menos inmunogenicos, requiriéndose por ello el uso de adyuvantes para inducir la respuesta inmune adecuada enviando señal conjunta a las células inmunitarias.

Por todo lo expuesto uno de los grandes desafíos en el ámbito de la inmunoterapia específica es ciertamente poder desarrollar y utilizar mejores adyuvantes asociados a vacunas de alérgenos de modo tal que permitan disponer de vacunas más efectivas y seguras, reducir las dosis conservando su eficacia y mejorar las vías de administración. En ese sentido se está trabajando fuertemente en el desarrollo y la investigación translacional de nuevos adyuvantes para la inmunoterapia con alérgenos requiriéndose además la utilización del enfoque de la ciencia reguladora para poder contar con los elementos que permitan la toma de decisiones adecuadas para su correcta regulación y evaluación para su puesta en el mercado.

Inmunoterapia específica- Adyuvantes- Beneficios y precauciones.

Las vacunas de alergenos utilizadas en inmunoterapia específica son medicamentos cuya formulación contiene por un lado el ingrediente activo farmacéutico responsable de la actividad farmacológica: el alérgeno; y por otro una serie de sustancias o compuestos destinados a cumplir diferentes propósitos. Entre ellos podemos citar aquellas sustancias cuyo rol principal es el de aumentar la respuesta inmune a la vacuna o bien actuar como sistema de liberación: los adyuvantes. No menos importante desde el punto de vista regulatorio son los otros compuestos incluidos en la formulación para ejercer funciones conservantes y estabilizantes. Si bien se espera que todos estos componentes ejerzan un efecto benéfico en el producto, no debe perderse de vista que todo compuesto administrado a un ser humano debe ser evaluado de forma tal de garantizar su seguridad.

El término adyuvante deriva de la palabra latina “adjuvare” que significa favorecer, ayudar. En ese sentido los adyuvantes pueden actuar para mejorar la inmunogenicidad de ciertos tipos de antígenos que pueden resultar inmunogenos débiles por sí solos, pudiendo tener como valor añadido el poder utilizar una cantidad menor de antígeno en la formulación. Algunos adyuvantes actúan activando tanto el sistema inmunológico innato como el sistema inmunológico adaptativo a fin de inducir los mecanismos efectores tanto humoral como celular, pudiendo implicar la inducción de la memoria a largo plazo involucrando a las células B y T.

Los adyuvantes pueden clasificarse según su origen (natural, sintético o endógeno), su mecanismo de acción o sus propiedades físicas y químicas.

Adyuvantes en Inmunoterapia con alergenos

El objetivo principal del desarrollo de nuevas vacunas de alergenos es mejorar tanto la eficacia como su seguridad clínica. Sin embargo el uso de altas cantidades de alérgenos en la inmunoterapia específica se encuentra limitado por el riesgo de reacciones alérgicas. Es por ello que la utilización de adyuvantes ha permitido el uso de dosis menores de alergenos y desarrollar de esta forma vacunas más seguras. Idealmente los adyuvantes utilizados en inmunoterapia con alergenos deben por un lado estimular la respuesta inmune TH1 sin inducir autoinmunidad y por otro lado no deben ser mutagenicos, carcinogénicos teratogenicos ni pirogenicos y además deben ser estables en la formulación de la vacuna. Como

en el resto de las vacunas en la selección del adyuvante debe ser considerado el balance riesgo beneficio.
Sin duda alguna el hidróxido de aluminio es el adyuvante más utilizado en inmunoterapia en humanos. No obstante ello existen un sinnúmero de otros adyuvantes provenientes de diferentes orígenes.

Compuestos minerales: en este grupo se encuentran los antes citados geles de hidroxido de alumino y fosfatos de aluminio y de calcio.

Formulaciones a base de emulsiones oleosas y surfactantes Algunos alergenos son incorporados en fase acuosa seguido de la adición de una sustancia oleosa y un agente emulsificante. Esta formulación a menudo ha demostrado tener un buen perfil inmunogenico con alta eficacia y ha evitado la aparaicion de efectos de tipo anafilactico. Debido a las frecuentes reacciones locales el uso de emulsiones con vacunas profilácticas ha sido limitado Ejemplos de estos adyuvantes son el MF59 (microfluidised detergent stabilised oil-in-water emulsion), QS21 (saponina purificada), AS02 [SBAS2] (emulsión oleosa + MPL + QS-21), Montanide ISA-51 and ISA-720 (emulsión oleosa estabilizada)
Liposomas: son partículas sintéticas hechas con membranas lipídicas concéntricas conteniendo fosfolípidos y otros lípidos sobre la base de una estructura de bicapa separadas por compartimentos acuosos. Estas esferas permiten la encapsulación de antígenos hidrofilicos. Actúan como carriers e inmunomoduladores. Probablemente su mayor problema consista en su baja estabilidad y en aspectos de su manufactura. Un ejemplo de estos componentes es el Monofosforil Lipido A, un lipopolisacarido purificado extraído de la Salmonella Minnesota.

Complejos inmunoestimulantes (Immunostimulating complexes -ISCOMs) representan un enfoque interesante a la estimulación de respuesta humoral y mediada por células. Son complejos esféricos de aproximadamente 40 nm, con una fuerte carga negativa compuestos por saponina, colesterol y fosfolípidos. Las micelas se encuentran conformadas por tres capas a saber: hidrofilica-hidrofobica-hidrofilica.

Adyuvantes particulados: los sistemas de liberación particulados pertenecen a la categoría de adyuvantes que facilitan la captación del antígeno. Dentro de estos sistemas debemos destacar los desarrollos utilizando nanoparticulas de polímeros. El uso de nanoparticulas resulta un sistema adyuvante promisorio para la liberación de antígenos por vía subcutánea. Estos son carriers coloidales cuyo tamaño puede variar entre 10 a 1000 nm. Pueden dividirse en dos categorías: las nanocapsulas y las nanoesferas. Mientras que las primeras son sistemas vesiculares en los cuales el antígeno se encuentra confinado dentro de la cavidad quedando envuelto por una membrana de polímero, las nanoesferas son matrices poliméricas en las cuales el antígeno se encuentra física y uniformemente disperso. Este tipo de partículas proveen propiedades para la liberación controlada, tamaño subcelular y biocompatibilidad con tejidos y células constituyendo sistemas carriers con un alto potencial para la liberación de

macromolelculas bioactivas. La utilización de estos sistemas permitiría mantener la integridad y actividad de esas biomoleculas, protegiéndolas de la exposición de condiciones desfavorables. Se ha demostrado que los sistemas a base de nanoparticulas son captados en forma eficiente por las CPAs (células presentadoras de antígenos). Este aumento de la captación por parte de las CPAs facilita el drenaje de las partículas desde el sitio de inyección a los nódulos linfáticos donde las células inmunocompetentes se encuentran presentes incluyendo las células T permitiendo esto obtener un fuerte efecto adyuvante.
Los poliesters PLA y PLGA han sido materiales ampliamente estudiados siendo los más utilizados para la preparación de nanoparticulas de polímeros. Debido a su bien documentada biocompatibilidad, seguridad y biodegradabidad estos han logrado la aprobación por parte de la Food and Drug Administration como parte de ciertas formulaciones. Finalizando, en la selección de estos sistemas, deben ser especialmente considerados el tipo de monómero/polímero empleado, la técnica de preparación, el método de incorporación del antígeno y la concentración del antígeno de forma de lograr un alto nivel en la respuesta inmune, así también como un buen perfil de seguridad en términos de toxicidad y estabilidad.

Derivados microbianos (naturales y sintéticos) como por ejemplo el monofosforil lipido A (MPL), Detox (MPL + *M. Phlei* cell wall skeleton), OM-174 (derivado del lipido A derivative), CpG motifs (synthetic oligonucleotides containing immunostimulatory CpG motifs), LT y CT modificados (toxinas modificadas genéticamente para proveer efecto adyuvante no toxico).

Hemos visto hasta ahora los diferentes tipos de adyuvantes utilizados o con potencial de utilización en inmunoterapia especifica con alérgenos. Veamos ahora como se clasifican los mismos en función de su mecanismo de acción.

Podemos decir en forma genérica que el modo de acción de los adyuvantes adsorbentes y particulados involucra la presentación del antígeno al sistema immune, mientras que los de origen microbianos y endógenos actúan por estimulación directa o modulación del sistema inmune. Complementariamente al rol de presentar el antígeno al sistema inmune, el modo de acción de las emulsiones es el de promover por un lado una liberación más lenta del antígeno y por otro protegerlo de una eliminación rápida.
En base a lo dicho, podemos entonces clasificar a los adyuvantes por su mecanismo de acción en tres tipos principales:

a) Aquellos que mejoran la administración de antígenos a células presentadoras de antígenos (CPAs) y/o a los nodos linfáticos, mejorando así la respuesta inmunológica tales como las sales de aluminio, las emulsiones de aceite y agua, tales como el MF59 y el AS03 y los liposomas.

b) Los inmunoestimuladores o inmunopotenciadores los cuales actúan principalmente por vías de señalización transmitidas por receptores para modular

la calidad de la respuesta inmunológica como por ejemplo el MPL, que activa el receptor tipo Toll 4, QS21, CpG, citoquinas, y otros.

c) Combinaciones de los primeros dos tipos descritos, y se conocen como combinaciones o “sistemas adyuvantes”. Ejemplo de este grupo es el AS04, que consiste en MPL absorbido en el hidróxido de aluminio. Otros ejemplos de sistemas adyuvantes incluyen el adyuvante AS02, que consiste de MPL más QS21 en liposomas.
Resumiendo, podemos decir que los adyuvantes pueden actuar como:
1) Sistemas de liberación del antígeno presente en la vacuna (compuestos de aluminio, fosfato de calcio, tirosina, liposomas, virosomas, emulsiones, micro y nanoparticulas, iscomas)
2) Inmunopotenciadores (MPL y derivados sintéticos, MDP y derivados, CpF oligonucleótidos, componentes bacterianos o virales alternativos, lipopeptidos, saponinas, dsRNA y pequeñas moléculas inmunopotenciadoras como el resiquimod).

Como podemos observar estos mecanismos confieren a los adyuvantes un rol inmunológico en la respuesta vacunal no tan pasivo como se venía atribuyéndoles. En ese sentido, al momento de desarrollar una nueva vacuna adyuvada, éstos deben ser seleccionados en base al racional antes descripto entendiendo que dependiendo del perfil del antígeno y del adyuvante, el impacto positivo del adyuvante en la vacunación podrá ser funcional o practico y que un adyuvante adecuadamente formulado podrá ayudar a estimular una mejor respuesta de la vacuna y aumentar la duración de la misma.

Efectos secundarios o adversos
Como hemos podido advertir los adyuvantes conforman un grupo heterogéneo de compuestos con un solo punto en común: su habilidad para aumentar la respuesta immune, es decir su adyuvanticidad. Estos compuestos son altamente variables en términos de como ellos pueden afectar el sistema immune y como sus efectos adversos pueden suceder como resultado de la hiperactivación de dicho sistema.
La naturaleza de los adyuvantes, su modo de acción y sus reacciones (efectos secundarios) son altamente variables. Estos efectos pueden circunscribirse a una estimulación no intencional de los diferentes mecanismos del sistema inmune, pudiendo también generar otras reacciones farmacológicas adversas, las cuales son menos esperadas.

Como ya se mencionó, necesitamos ser cuidadosos al momento de seleccionar un adyuvante de forma tal de asegurar que los mismos no afecten adversamente la seguridad de la vacuna.

Entre las posibles reacciones producidas por estos compuestos debemos considerar las reacciones locales como por ejemplo la generación de cantidades excesivas de citoquinas pro-inflamatorias e inflamación local, que pueden causar una reactogenicidad local grave, linfadenopatía y otras reacciones; y las posibles

reacciones sistémicas, como la generación de cantidades excesivas de mediadores pirogénicos y la degradación de la auto-tolerancia.

Por otra parte, las toxicidades combinadas ocasionadas por las interacciones entre la vacuna y los mecanismos inducidos por los adyuvantes podrían conllevar a reacciones sistémicas graves, incluyendo potencialmente la autoinmunidad en algunos individuos. Debido a estos potenciales efectos, al momento de desarrollar una nueva vacuna adyuvada o utilizar un nuevo adyuvante deben conducirse estudios de toxicología sobre las vacunas que contienen adyuvantes.
Como hemos podido advertir la actividad adyuvante es el resultado de múltiples factores y por lo tanto el aumento de la respuesta inmune obtenida con un antígeno no puede como regla general ser extrapolada a otro antígeno. Cada antígeno en forma individual varía en sus propiedades físicas, biológicas e inmunogénicas y pueden requerir de la ayuda de diferentes adyuvantes. Podemos decir entonces que los adyuvantes deben ser seleccionados en función del tipo de respuesta inmune deseada y ser formulados con el antígeno de forma tal de lograr el tipo de respuesta en forma optima con un mínimo de efectos secundarios

Si bien nos hemos enfocado a los adyuvantes, no menos importante resulta la correcta selección de otros componentes a ser introducidos en la formulación de una vacuna, componentes que incluyen las sustancias utilizadas para prevenir la contaminación, para mantener su potencia o proteger desde el punto de vista de la contaminación microbiana el contenido los viales multi dosis una vez abiertos los mismos.

Desarrollo de nuevos adyuvantes
De acuerdo a todo lo expuesto resulta fácil comprender que los adyuvantes se encuentran definidos más precisamente por los efectos que pueden alcanzar, que por lo que ellos son en sí mismos.

Para poder definir mejor como actúa un adyuvante resultaría conveniente visualizar de una manera menos compleja la respuesta immune utilizando para ello algunos conceptos más simples. Por ejemplo podemos considerar cuales son las “señales” que son necesarias para inducir una respuesta inmune exitosa.

Con este enfoque, podemos considerar las siguientes señales:
Señal 1: antígeno
Señal 2: co-estimulación de las células inmunocompetentes, incluyendo las células presentadoras de antígenos (CPAs)
Señal 3: inmunomodulación
Señal 0; activación de la respuesta immune

Los adyuvantes contribuyen directamente con todas estas señales, pero cada uno puede hacerlo de un modo diferente.

Es así que algunos adyuvantes pueden ser mejor definidos como “sistemas de liberación”, dado que ellos actúan como carriers a los cuales se encuentran asociados los antígenos, estabilizan al antígeno y permiten que ellos puedan ser presentados por periodos más extendidos de tiempo. En este contexto los adyuvantes basados en el esquema de sistema de liberación, a menudo prolongan la señal 1. La prolongación de esta señal es generalmente denominada ‘efecto depot’. Dado que por lo general esos sistemas son particulados con dimensiones similares a los de ciertos patógenos, ellos son captados mediante fagocitosis en las CPAs, que son las células clave involucradas en la inducción de la respuesta inmune De esta forma los sistemas de liberación contribuyen también con la señal 2, y puede indirectamente activar las CPAs.
Por su parte, los inmunopotenciadores son otro amplio grupo de adyuvantes que ejercen en forma directa sus efectos estimulantes sobre las células inmunes (señales 2 y 3), e inician también la respuesta inmune a través la inmunidad innata (señal 0). Si bien los inmunopotenciadores comprenden un amplio rango de materiales, entre los inmunopotenciadores típicos podemos citar los componentes de células bacterianas o virus o moléculas sintéticas que imitan esos componentes desde el punto de vista estructural. Consecuentemente estos pueden ser considerados como ‘señales peligrosas’ por los receptores presentes en las células inmunocompetentes, particularmente las CPA, que actúan como sensores cuando un organismo es infectado. Una vez que estos receptores son involucrados, las células responden a través de la activación de la respuesta inmune innata, la cual provee la primera línea de defensa contra los patógenos.

En el desarrollo de nuevos adyuvantes deberá ser consideradas las posibles vías de administración de la vacuna adyuvada. Desde su inicio la inmunoterapia específica con alérgenos ha sido administrada vía subcutánea con un alto grado de eficacia clínica. Sin embargo esta vía de administración ha estado asociada a ciertos riesgos de eventos adversos severos Es por ello que se ha trabajado para disponer de vías alternativas (locales y no inyectables) tales como la sublingual la cual ha sido la recomendada para la administración de inmunoterapia especifica en pacientes con reacciones adversas severas a la inmunoterapia subcutánea. La inmunoterapia nasal ha sido también una alternativa estudiada. Ambas han sido alternativas viables por la Organización Mundial de la Salud. Respecto de la inmunoterapia oral esta ha sido lograda con altas dosis de alérgenos, resultando por lo tanto un campo propicio para la investigación y el desarrollo de adyuvantes mucosales.

Aspectos regulatorios

Muchos adyuvantes han sido desarrollados en el pasado pero solo unos pocos han sido aceptados para la vacunación en humanos debido a aspectos relacionados con la seguridad, como por ejemplo la toxicidad aguda y a posibilidad de efectos secundarios tardíos. Es por ello que los beneficios de los adyuvantes en una vacuna deben ser sopesados frente a los riesgos de una reacción adversa inherente a los mismos.

Desde el punto de vista regulatorio, al momento de solicitar el registro de una vacuna adyuvada, deberá presentarse información relacionada con la descripción, caracterización, manufactura y estabilidad del adyuvante asociado, información sobre el desarrollo y manufactura de la combinación adyuvante/antígeno e información del producto terminado. Respecto de las pruebas de seguridad, en animales el enfoque debe estar dirigido a respaldar el ingreso de la vacuna ensayos clínicos sonde se evaluara la seguridad en humanos. A pesar de las limitaciones dadas de las evaluaciones de seguridad en animales y sus extrapolaciones a los seres humanos, estos estudios pueden ayudar a suministrar información sobre una dosis inicial segura para los estudios clínicos. Además, las pruebas no clínicas podrán ayudar en la identificación y caracterización de cualquier toxicidad inesperada, y posiblemente guiar el monitoreo de seguridad a ejercerse cuando se realicen los ensayos clínicos en seres humanos. Se solicita a la mayoría de los patrocinadores de vacunas que realicen estudios de tolerancia local y estudios de toxicología de dosis repetida. El nivel de dosis y la frecuencia de administración deben ser similares a los planeados para uso en la clínica, por lo que se evalúa por lo menos una dosis humana completa. Dentro de los estudios de toxicidad del adyuvante solo se incluirá: tolerancia local, inducción de hipersensibilidad y anafilaxia, pirogenicidad, toxicidad sistémica, toxicidad reproductiva, genotoxicidad (solo en algunos casos), carcinogenicidad. Respecto de la combinación adyuvante/antígeno: tolerancia local, estudios de toxicidad a dosis repetida y caracterización de la respuesta inmune. Respecto de los aspectos clínicos, la inclusión de un adyuvante deberá estar siempre justificada debiendo aportar evidencia para demostrar los beneficios en términos de mejora de respuesta inmune ha sido lograda sin un aumento de reacciones adversas locales y sistémicas. La fase clínica incluirá estudios preliminares y confirmatorios.

Conclusiones

El interés por lograr mejoras en las vacuna adyuvadas existentes y en el desarrollo de nuevas vacunas tanto en el campo de las vacunas preventivas y terapéuticas como en las utilizadas en inmunoterapia específica con alérgenos es una meta que ha cobrado un gran impulso en los últimos años. Los adelantos ocurridos en lo referente a metodologías analíticas, en el campo de la biotecnología, en la mejor comprensión de los mecanismos inmunológicos y de la patogénesis, han permitido mejorar las bases científico-técnicas para el desarrollo y aplicación de adyuvantes. Podemos concluir entonces que a futuro las nuevas generaciones de vacunas contendrán antígenos mas purificados y adyuvantes mejor definidos logrando asociaciones que puedan satisfacer las expectativas de disponer de productos más seguros y eficaces. Asimismo, los sistemas de liberación de alérgenos basados en nanoparticulas, constituyen un gran potencial como adyuvantes para la inmunoterapia con alérgenos.

ADYUVANTES Y CONSERVANTES DE LA INMUNOTERAPIA ESPECÍFICA: BENEFICIOS Y EFECTOS INDESEABLES

Zanek, M.Cecilia∗, Copello, M. Cecilia∗∗, Chiale, Carlos∗∗∗

∗∗∗ Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnologia Mèdica-ANMAT. Presidente de la Farmacopea Argentina. Doctor en Ciencias Quìmicas de la Universidad Nacional de Cordoba (UNC), Licenciado en Quimica Farmaceutica UNC, Profesor Honoris Causa de la Universidad de Buenos Aires, Diploma de Honor como Líder Emérito en la Salud Pública por haber cumplido con honestidad inquebrantable supervisando la calidad de medicamentos y alimentos, Premio ISALUD a la Labor del Año -Categoría individual "Programa de Pesquisa de Medicamentos Ilegítimos Fundación ISALUD- año 1999, Premio a la Actuación Académica-Categoria Profesor Adjunto Universidad Nacional de Cordoba.

∗ Profesional del Departamento de Productos Biològicos del Instituto Nacional de Medicamentos-ANMAT, miembro del Sub-Comite de Productos Biológicos de Farmacopea Argentina- Inspectora acreditada de Medicamentos del Instituto Nacional de Medicamentos con especializaciòn en Productos Biològicos biotecnologicos, Dra. en Ciencias Biologicas- Facultad de Ciencias Exactas- Universidad Nacinal de la Plata, Licenciada en Biotecnologìa con orientaciòn e Genetica Molecular-Universidad Nacional de Quilmes, ex- investigadora del Laboratorio de Virus Vegetales del Instituto de Bioquímica y Biología Molecular, Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata, ex-investigadora del Laboratorio de Expresión y Plegamiento de Proteínas del Departamento de Ciencia y Tecnología, Universidad Nacional de Quilmes,

∗∗ Profesional del Servicio de Inmunologia Aplicada -Departamento de Productos Biològicos del Instituto Nacional de Medicamentos. ANMAT- Miembro del Sub-Comite de Productos Biológicos de Farmacopea Argentina- Area de Vacunas y sueros- Inspectora acreditada de Medicamentos del Instituto Nacional de Medicamentos con especializaciòn en Productos inmunobiològicos, especialista en el control de vacunas e inmunosueros. Farmaceutica y bioquimica-Facultad de Farmacia y Bioquimica-Universidad de Buenos Aires.

El término genérico inmunoterapia es utilizado para designar cualquier tipo de tratamiento inmunológico que actúe sobre el sistema inmune. La alergia, desde el punto de vista de la inmunología clínica, es un desorden en la respuesta inmune debido a una alteración en la tolerancia. Si se pierde la tolerancia respecto a elementos celulares o tisulares propios, se producirán enfermedades autoinmunes; si se altera respecto al medio externo, aparecerá una enfermedad alérgica**.** En la enfermedad alérgica la denominación Inmunoterapia específica refiere estrictamente al tratamiento con vacunas de alérgenos. Este tratamiento consiste en administrar a un sujeto alérgico principalemente por vía subcutánea o sublingual cantidades gradualmente crecientes de un extracto alergénico preparado a partir de una fuente natural de alérgenos con el objetivo de mejorar la sintomatología causada por la exposición al alérgeno causante Por su origen, los

extractos resultan ser mezclas proteicas complejas formadas por alérgenos mayoritarios y minoritarios y por otros compuestos biológicos inactivos como proteínas, glucoproteínas e hidratos de carbono. Estos extractos pueden presentarse no modificados o modificados de forma química (denominados alergoides o extractos polimerizados); de forma física (retardados o depot) tal como la adsorción a diferentes *carriers* (sales minerales - como hidróxido de aluminio, fosfato clásico o tirosina) o modificados en forma mixta como el caso de los alergoides retardados. Por la complejidad en sus componentes, uno de los inconvenientes que puede plantearse es que se presenten reacciones adversas y nuevas sensibilizaciones a otros antígenos presentes en el extracto. Actualmente se esta trabajando con vacunas basadas en alérgenos recombinantes y variantes o péptidos derivados de éstos, para ser administrados solos o con adyuvantes en preparaciones que favorezcan la captación y presentación antigénica por las células dendríticas o tengan como blanco las células efectoras, como mastocitos y basófilos. Los estudios in vitro, en modelos animales y algunos en fase clínica en humanos, indican que estas preparaciones pueden brindar protección frente a la exposición alergénica o mejorar la sintomatología, al inducir la producción de anticuerpos bloqueadores de la actividad de la IgE, de células T reguladoras y de citocinas del perfil Th1.
Entre los principales componentes de una vacuna utilizada en inmunoterapia específica se encuentran: los componentes activos (alergenos), los adyuvantes, los estabilizantes y los conservantes. La función del adyuvante es potenciar mediante diferentes mecanismos el efecto terapéutico de los alergenos logrando una economía de antígeno y de tiempo, así como un mayor nivel de anticuerpos específicos. Los estabilizantes mantienen la eficacia de las vacunas, aun exponiéndola entre otros, a cambios de temperatura, luz, humedad. Por su parte, los conservantes, también llamados preservantes, sirven para conservar la vacuna sin alterar sus cualidades y evitando la contaminación bacteriana o fúngica.

Dentro de los efectos indeseables en la administración de inmunoterapia es usual la presencia de reacciones adversas locales inmediatas o tardías (inflamación local, y en menor frecuencia la aparición de nódulos subcutáneos, en especial cuando se usan extractos con hidróxido de aluminio), reacciones adversas sistémicas y reacciones inusuales. Dentro de los factores que influyen en la aparición de las reacciones adversas se encuentran los factores dependientes del paciente, de la técnica de administración y los efectos derivados del alergeno y demás componentes de la vacuna. En este último caso, se debe tener en cuenta la seguridad de la vacuna en cuanto a la toxicidad inherente a cada uno de los componentes así como la potencial toxicidad de algunas impurezas y contaminantes presentes, incluyendo la toxicidad potencial que pudiera deberse a interacciones de los componentes presentes en la formulación final.

Decíamos que un adyuvante es cualquier sustancia que estimule, active, potencie o favorezca la respuesta inmunitaria inmunitaria, celular y humoral, frente a antígenos, sin ser un antígeno. En el campo de la inmunoterapia específica su

función es potenciar, mediante diferentes mecanismos, el efecto terapéutico del alergeno con el que es coadministrado.

Dentro de las cualidades que debería reunir un buen adyuvante inmunológico podemos citar: la seguridad, que se encuentre exento de toxicidad., que logre un estímulo potente de la respuesta inmune Th1 y Treg., que no induzca autoinmunidad, que no sea mutagénico, carcinogénico ni teratogénico, no debe ser pirógeno y debe ser estable dentro de la formulación de la vacuna.

Los adyuvantes inmunológicos utilizados en inmunoterapia específica pueden clasificarse como:

a) Moduladores del modo de presentación del alergeno: Modificación física del alergeno: adsorción a sales minerales, Adsorción a tirosina; Modificación química: Formaldehído y glutaraldehído; Modificación combinada; Formación de partículas: emulsiones, micropartículas y nanopartículas (liposomas, microesferas biodegradables)

b) Moduladores directos de la respuesta inmune: Bacterias muertas y sus derivados: Micobacterias; Bacterias vivas: Lactobacilos, bífidobacterias; Derivados bacterianos sintéticos: ISS-ODN (CpG), MPL.

En el campo de las vacunas preventivas, entendidas como preparaciones que contienen sustancias antigénicas capaces de inducir en el hombre una inmunidad activa y específica contra un agente infeccioso, sus toxinas o antígenos elaborados por él, son medicamentos que al igual que las vacunas de alergenos, contienen, además del antígeno (en este caso el antígeno vacunal que justifica su diseño y administración), diversas sustancias tales como preservantes (fenol, fenoxietanol, tiomersal-Hg), estabilizantes (glúcidos, aminoácidos, albúmina), antibióticos (neomicina, polimixina B, estreptomicina), residuos del proceso de manufactura (restos celulares) y adyuvantes. Cada una de estas sustancias cumple un rol específico y son los componentes que pueden diferenciar los distintos preparados comerciales que existen de un mismo antígeno vacunal.

En términos generales podemos decir que ciertos componentes de la formulación de las llamadas vacunas preventivas son utilizados también en la formulación de las vacunas de alergenos, pudiendo por lo tanto realizar una correlación entre los requerimientos establecidos para la autorización de las vacunas preventivas y los que se deben establecer para los productos alergénicos en cuanto a los nuevos componentes a incorporar en su formulación.

Resulta necesario destacar que un adyuvante o un conservante no son autorizados como una entidad en si misma. En el contexto de una vacuna preventiva contra una enfermedad infecciosa, el adyuvante y el conservante pueden solo existir como componentes de una vacuna autorizada o a autorizar, consistiendo esta una combinación específica de antígeno / adyuvante. Es por ello que una nueva vacuna adyuvada es considerada una nueva entidad que requerirá

una caracterización fisicoquímica y una evaluación preclínica y clínica propia. No obstante ello, en los casos de transferencia tecnológica, los datos existentes para antígenos similares y para componentes adyuvantes y/o vacunas adyuvadas producidos por el fabricante innovador, pueden ser utilizados como información relevante para la evaluación preclinica y clínica.

Las vacunas son medicamentos de origen biológico y como tales requieren para su puesta en el mercado contar con la autorización de comercialización emitida por la autoridad reguladora de medicamentos. La autorización de comercialización es el acto mediante el cual, tras una evaluación de la información científica presentada por un patrocinador según requerimientos establecidos, se permite la puesta en el mercado en este caso de una vacuna. En nuestro país los requisitos y la autroización de comercilización son establecidos y emitidos por la ANMAT – Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica.

Los requisitos constituyen la información necesaria que deberá aportarse durante el proceso de autorización para proveer las evidencias de que la vacuna ha pasado las fases de investigación, desarrollo, producción y control de calidad, así como también los estudios clínicos, que avalen la calidad, seguridad y eficacia requerida para su uso en humanos.

Un aspecto importante a considerar durante el proceso de evaluación en cuanto al empleo de nuevos adyuvantes, preservativos, estabilizantes y/o excipientes en la composición de una nueva vacuna o para una nueva vía de administración, es que se debe suministrar toda la información relacionada con la fabricación, caracterización y control. Los adyuvantes y otros ingredientes, tales como preservativos y diluyentes. deben satisfacer estándares generalmente aceptados de pureza y calidad aportando información sobre el adyuvante así como también sobre el antígeno incluyendo los resultadosde de pruebas de liberación de lotes conducidas sobre el lote de adyuvante a ser usado en la formulación clínica. Otro aspecto importante es que no se permitirá introducir un adyuvante a menos que haya evidencia satisfactoria de que no afecta adversamente la seguridad y potencia del producto.
Según lo establecido en la disposición ANMAT 705/05, con excepción del hidróxido, fosfato de aluminio y aquéllos ya en uso autorizados por la ANMAT, se debe presentar para los nuevos adyuvantes la evaluación preclínica incluidos los efectos sobre el sistema inmunológico, además de la información sobre la materia prima usada, cómo se purifican y analizan la identidad y la potencia del antígeno y del adyuvante, la esterilidad o biocarga y si el adyuvante fue o no analizado para determinar la pirogenicidad, que sólo aplica a algunos adyuvantes. Lo mismo se indica para el caso de nuevos estabilizantes, conservantes o nuevos aditivos en general, que no hubieran sido utilizados para las vías de administración ya conocidas. La evaluación preclínica y clínica deben seguir las directrices de la disposición ANMAT 6677/10.

Se deberá aportar información y resultados de pruebas específicas al producto especialmente si hay dudas respecto de la seguridad de un tipo particular de molelculas. En este caso podrá solicitarse al patrocinador que evalúe la bioactividad de un adyuvante en particular en estudios con animales. Finalmente, al igual que con otros productos, se deben incluir los datos de estabilidad y liberación de lotes para el adyuvante. Esto incluiría, por ejemplo, información sobre el grado de absorción pudiendo incluir también datos de la evaluación del tamaño y distribución del tamaño de las partículas y/o la estabilidad de la absorción de la emulsión ya sea para el adyuvante por sí solo o cuando está mezclado con el antígeno.
Entre los adyuvantes mas utilizados en vaunas de alérgenos podemos citar el hidróxido de aluminio, el fosfato de calcio y la L tirosina. Entre los beneficios conocidos sobre el uso de estos adyuvantes se encuentran los relacionados con la adsorción de los alergenos al Al(OH)3 y al Ca3 (PO4)2 que facilitan la captación, procesamiento y presentación del alergeno por las CPAs y ejercen un efecto depot .Por su parte el uso de L-tirosina reúne una serie de propiedades que la hacen adecuada para ser utilizada como adyuvante inmunológico por su alto poder adsorbente para proteínas, por inducción de anticuerpos IgG sin efecto estimulante sobre la síntesis de IgE., por ejercer efecto *depot* retardando la biodisponibilidad de los alérgenos, por ausencia de toxicidad, genotoxicidad, mutagenicidad, carcinogenicidad y teratogenicidad y por su buena tolerancia local.

Respecto de efectos indeseables asociados, podemos decir que estos pueden clasificarse en reacciones locales y sistémicas. Las reacciones adversas locales incluyen dolor, inflamación local, necrosis en el sitio de la inyección o en zonas adyacentes, linfadenopatías regionales y, en raras ocasiones, la inducción de granulomas y la formación de abscesos estériles. Las reacciones sistémicas observadas incluyen náuseas, fiebre, artritis por adyuvante y uveítis, anafilaxis, toxicidad específica de órgano e inmunotoxicidad, como por ejemplo, liberación de citocinas, inmunosupresión y enfermedades autoinmunes.

La experiencia que cuenta la ANMAT en el registro de vacunas preventivas representa una base importante para ser utilizada como enfoque inicial para la actualización de la reglamentación de las vacunas de alergenos, en particular, en el momento de hacer la evaluación de los nuevos adyuvantes y/o conservantes a utilizar en inmunoterapia.

INMUNOTERAPIA EN DERMATITIS ATÓPICA

Dra. Gisela Loreley Haberkorn. Médica Pediatra, Hospital Materno Infantil San Roque, Paraná (Entre Ríos). Alumna 3er. Año de la Carrera a distancia Alergia e inmunología (AAIBA)

Introducción

La dermatitis atópica (DA) es la expresión de una enfermedad cutánea crónica inflamatoria que generalmente se inicia en la niñez y constituye un elemento de la triada atópica que agrupa al asma bronquial y la rinoconjuntivitis; el 80% de los niños con dermatitis atópica desarrollan o tienen historia de estos cuadros. Es la causa más frecuente de consulta dermatológica pediátrica. Afecta entre el 15-20% de los niños, estando su prevalencia en aumento. Es más frecuente en el sexo femenino y socialmente se presenta una incidencia mayor en estratos sociales altos. La causa sigue siendo desconocida, implicándose factores genéticos y una combinación de factores alérgicos y no alérgicos.

Composición

La DA es una dermatosis que se caracteriza por una piel seca, con placas húmedas congestivas, costras y descamación, o bien placas secas, liquenificadas y con descamación, muy pruriginosa; se presenta desde las mejillas, tronco, grandes pliegues y zonas expuestas. En la fase aguda se encuentran predominantemente linfocitos Th2, que estimulan la liberación de Il 4 e Il13 y hay poca estimulación para Interferón alfa e Il12. En la fase crónica hay un incrementado estímulo para la liberación de Il5, factor estimulante del crecimiento de granulocitos, Il 12 e interferon alfa.

Los dos trastornos fundamentales son una barrera epidérmica deficiente y una disfunción inmune. Otras alteraciones son mutaciones de filagrina que aumentan el riesgo de asma pero sólo en pacientes con DA. La causa es la sensibilización por la piel con aeroalergenos. El proceso alérgico altera la producción de filagrina: las citocinas tipo Th2 (IL4, 13 y 25) reducen el nivel de filagrina en los queratinocitos. Hay además alteración de las Células CD8.

Pacientes con DA sensibilizados a ácaros tienen riesgo aumentado para persistencia de la misma, desarrollo concomitante de asma y de otras patologías alérgicas del tracto respiratorio.

La variedad en la expresividad, intensidad y extensión de la DA ha hecho necesario establecer parámetros que valoren la gravedad de la enfermedad. En la actualidad, el criterio universalmente aceptado es el llamado Scorad (Scoring index of atopic dermatitis), que valora distintos parámetros: extensión de las lesiones y síntomas objetivos y subjetivos; resulta especialmente útil a la hora de realizar ensayos clínicos. La evolución de la enfermedad es impredecible, pero en la mayoría de las ocasiones tiende a desaparecer o a mejorar con el paso del tiempo. Hay criterios que ayudan a determinar la evolución de la enfermedad:

factores adversos: comienzo tardío (después de los 15 meses), patrón invertido, eccema con aspecto discoide y problemas sociales y discordia entre los padres; factores favorables: comienzo precoz, patrón seborreico y uso de medicación apropiada. Estos datos son simplemente orientadores, ya que no existe ninguno que establezca de forma fidedigna qué evolución va a tener el paciente con DA.

Aunque han sido muchos los trabajos que tratan de demostrar el beneficio de una dieta restrictiva en la DA, los resultados son muy variables y difíciles de interpretar, dadas las diferencias de población, en cuanto a edad, grado de intensidad e historia natural de la enfermedad, con tendencia a remitir espontáneamente en un alto porcentaje.

El papel profiláctico de la lactancia materna en la prevención de la DA ha despertado un gran interés en diversos grupos de trabajo, lo cual ha llevado a la realización de variados estudios sobre el efecto de la lactancia materna, el uso de leche de vaca o incluso, la utilización de dietas exentas de alérgenos en la alimentación materna durante la gestación, pero, una vez más, los resultados han sido muy variados y controvertidos, por lo que resulta muy difícil extraer conclusiones prácticas.

No son muchos los estudios randomizados, doble ciego, controlados, de eficacia y seguridad de la inmunoterapia alergeno específica subcutánea y/o sublingual en dermatitis atópica. Más aún, su uso se limita a la dermatitis atópica asociada a asma o rinitis alérgica con la advertencia de que podría haber una exacerbación de la dermatitis atópica.

En cuanto al impacto inmunológico de la inmunoterapia específica en pacientes con dermatitis atópica, los estudios indican que existe una disminución de las quemocinas inflamatorias que redunda en una menor predisposición a desarrollar reacciones inflamatorias aún en presencia de desafíos con el alergeno específico u otros factores desencadenantes.

La inmunoterapia subcutánea con un extracto modificado de ácaros es efectiva para pacientes con dermatitis atópica grave. Eficacia mayor durante estación de ácaros. Eficacia se relaciona con la duración del tratamiento, mejores resultados después del año. La inmunoterapia subcutánea demostró mejores resultados en casos graves y la inmunoterapia sublingual en casos leves a moderados. Se sugiere además asociar Vitamina D3, pimecrolimus y Anti-IgE.

Bibliografía

Ávila Castro, M. Evaluación de pacientes alérgicos tratados con inmunoterapia sublingual vs inmunoterapia subcutánea. Lima, Perú. 2012
Larenas Linnemann, D. Guía mexicana de práctica clínica de inmunoterapia. México. 2011
Fenotipos de dermatitis atópica Novak N, Simon D. Allergy 66. 2011
Pajno GB, Sublingual immunotherapy in mite-sensitized children with atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol. Volume 120. 2007

DOSIS Y MEZCLAS APROPIADAS DE LA INMUNOTERAPIA SUBCUTÁNEA Y SUBLINGUAL

Dr. Ricardo Dario Zwiener. Médico especialista en clínica médica y alergología e inmunología clínica.Médico de planta del Hospital Universitario Austral.Miembro de la AAIBA.
International fellow in- training de la AAAAI (American academy of asthma allergy and immunology). WAO (world allergy organization) Junior Member.

Las recomendaciones sobre las dosis y mezclas adecuadas que se deben tener en cuenta en la práctica tanto de la inmunoterapia subcutánea y sublingual están basadas fundamentalmente en la guía práctica de inmunoterapia para alérgenos elaborada por la Joint Task Force de Estados Unidos con su tercera y última actualización que es del año 2010.
Cada una de las siguientes recomendaciones cuenta con una fuerza de evidencia estadística y grado de recomendación clínica.

Es importante que siempre se debe preparar un extracto de inmunoterapia individualizado para cada paciente en base a la historia clínica alérgica del paciente y a los resultados de la pruebas de testificación y podría basarse en uno o múltiples alérgenos. D

En el caso que se trate de múltiples alérgenos y se necesite realizar mezcla de los distintos extractos de alérgenos se deben considerar los siguientes principios.

Principios de mezclar.

(1) Reactividad cruzada de alérgenos.
(2) Degradación enzimática de los alergenos. B

Reactividad cruzada:
Se presenta cuando Ac Ig E dirigidos contra un determinado alérgeno también se unen a un alérgeno estructuralmente relacionado de otra fuente alergénicos, es el resultado de compartir epítopes de células B entre proteínas homologas. Es decir que es la capacidad de un Ac de reaccionar con Ag similares. Para que ello ocurra es necesario que exista una secuencia idéntica de más del 50% entre los alérgenos homólogos.

(1) Mezcla de extractos con reactividad cruzada.

- La selección de alérgenos para la inmunoterapia debe basarse en la reactividad cruzada de alergenos.

- Existen pólen relacionados botánicamente que contienen alergenos con reactividad cruzada. En este caso se debe seleccionar un único polen dentro del género con reactividad cruzada o subfamilia.

- Cuando los alergenos de polen no tienen reactividad cruzada significativa, se deberían utilizar tanto en las pruebas diagnósticas cono en el tratamiento los pólen localmente prevalente. B.

A continuación se demuestra en las siguientes tablas los algunos ejemplos de alérgenos que presentan reactividad cruzada.

POÁCEAS CON REACCIÓN CRUZADA

Los pastos de la subfamilia Pooideae tienen gran reactividad
Siendo Cynodon Dactylon el más potente, y la elección adecuada para cubrir a otros miembros.

Poáceas I	BROME SMOOTH	*BROMUS INERMIS*	Cebadilla de hungría o C. Mocha
	RYE ITALIAN	*LOLIUM MULTIFLORUM*	Raigrás o Raygrass
	BLUE KENTUCKY	*POA PRATENSIS*	Poa de los prados
	FESCUE MEADOW	*FESTUCA ELATIOR*	Festuca alta
	ORCHARD	*DACTYLIS GLOMERATA*	Pasto ovillo
	RYE PERENNIAL	*LOLIUM PERENNE*	Raigrás inglés o R. Perenne
Poáceas II			
	COUCH	*AGROPYRON REPENS*	Grama menor o Grama oficinal
	Red Top	*AGROSTIS ALBA*	Pasto quila o agrostis blanco
	SWEET VERNAL	*ANTHOXANTHUM ODOR.*	Pasto dulce o heno blanco
	TIMOTHY	*PHLEUM PRATENSE*	Timiti o Coladezorro o Fleo
Poáceas III			
	BAHIA	*PASPALUM NOTATUM*	Pasto Horqueta o Bahia Grass
	GRAMA	*BOUTELOUA SPP*	B. Mefapotámica o Pasto Bandera
	JOHNSON	*SORGHUM HALEPENSE*	Sorgo de Alepo o Pasto ruso o Maic
	SALT	*DISTICHLIS SPICATA*	Pasto salado o pasto puna
	BERMUDA	*CYNODON DACTYLON*	Pata de perdiz o Gramilla Brava o E

MALEZAS CON RACTIVIDAD CRUZADA

Malezas I			
	RAGWEED SLENDER	*AMBROSIA TENUIFOLIA*	Altamisa
Malezas II Artemisia			
	WORMWOOD ANNUAL	*ARTEMISIA ANNUA*	
Malezas III Chenopodiáceas			
	LAMBS QUARTER*	*CHENOPODIUM ALBUM*	Quimoa blanca
	MEXICAN TEA	*CHENOPODIUM AMBROSÍOIDES*	Paico macho
	RUSSIAN THISTLE	*SALSOLA PESTIFER*	??cardo ruso
Malezas IV			
	CARELESS WEED	*AMARANTHUS HYBRIDUS*	Yuyo colorado
	PIGWEED SPINY*	*AMARANTHUS SPINOSUS*	
	DOCK YELLOW*	*RUMEX CRISPUS*	Lengua de vaca
	FIREBUSH	*KOCHIA SCOPARIA*	Morenita o Alfalfa de los pobres
	GOLDENROD	*SOLIDAGO SPP*	Vara de oro
	NETTLE	*URTICA SPP.*	Ortigas
	SORREL RED*	*RUMEX ACETOSELLA*	Lengua de vaca

No es tan pronunciada como las malezas y poáceas pero ocurre también.Los miembros de la familia Cupressaceae tienen una marcada reactividad cruzada; en la práctica con un extracto de polen de Juniperus podría ser conveniente para la inmunoterapia.

Familia de los abedules			
	ALDER RED	*ALNUS RUBRA*	Alisos
	ALDER TAG	*ALNUS RUGOSA*	Alisos
	ALDER WHITE	*ALNUS RHOMBIFOLIA*	Alisos
	BIRCH RED	*BETULA NIGRA*	Abedules
	BIRCH SPRING	*BETULA FONTINALIS*	Abedules
	BIRCH SWEET/BI	*BETULA LENTA*	Abedules
	BIRCH WHITE	*BETULA POPULIFOLIA*	Abedules
coníferas			
	JUNIPER ONESE	*J. MONOSPERMA*	Enebros
	JUNIPER PINCH(	*JUNIPERUS PINCHOTII*	Enebros
	JUNIPER ROCKY	*J. SCOPULORUM*	Enebros
	JUNIPER UTAH	*J. OSTEOSPERM*	Enebros
	JUNIPER WESTE	*J. OCCIDENTALIS*	Enebros
	CEDAR MOUNTA	*JUNIPERUS ASHEI*	Enebros
	CEDAR RED	*JUNIPERUS VIERGINIAN*	Enebros
	CEDAR SALT	*TAMARIX GALLICA*	Tamarisco
244	CYPRESS ARIZO	*CUPRESUS ARIZONICA*	Ciprés de ariz
193	CYPRESS BALD	*TAXODIUM DISTICHUM*	Ciprés calvo

REACTIVIDAD CRUZADA CON HONGOS

También ocurre y es muy común.

Cross-reacting fungi	Method employed	Refs.
1. Ascomycetes/Deuteromycetes		
a. *Aspergillus fumigatus*	RAST inhibition	59, 60
Aspergillus glaucus		
Apsergillus flavus		
b. *Cladosporium herbarum*	RAST and immunoblot inhibition	61
Alternaria alternata		
c. *Cladosporium herbarum*	CIE, CRIE, and immunoblot	62, 63
C. cladosporioides		
d. *Alternaria alternata*	RAST inhibition	64
Helminthosporium spp.		
Curvularia spp.		
Spondylocladium		
e. *Alternaria*	RAST inhibition	64
Stemphylium		
f. *Alternaria alternata*	RAST inhibition	65, 66
Ulocladium		
g. *Fusarium solani*	RAST inhibition	67
Penicillium notatum		
Aspergillus glaucus		
h. *Aspergillus fumigatus*	RAST inhibition (IgE)	68
Penicillium spp.	RAST inhibition (IgG)	
i. *Penicillium brevicompactum*	Immunoblot inhibition	69
P. citrinium		
P. notatum		
2. Basidiomycetes		
a. *Lentinus edodes*	RAST, immunoblot and ELISA inhibition	70
Agaricus bisporus		
Pleurotus ostreatus		
b. *Pleurotus ostreatus*	IgE immunoprint	71
Psilocybe cubensis		
Coprinus quadrifidus		
c. *Psilocybe cubensis*	RAST inhibition	72
Aspergillus glaucus		
3. Other fungi		
a. *S. cerevisiae*	RAST inhibition	73
Candida albicans		
b. *Malassezia furfur*	RAST inhibition	74, 75
Candida albicans		
c. *Trichophyton spp.*	Serological tests	76

2) Degradación enzimática por enzimas proteolíticas.

Muchos extractos de alérgenos contienen mezclas de proteínas y glicoproteínas. Las enzimas proteolíticas pueden degradar las proteínas de los extractos alergénicos. Ha habido reportes de interacciones entre extractos cuando se mezclan juntos. Extractos tales como Alternaria reducen la actividad de unión a IgE de extractos de polen cuando se mezclan.

- Se recomienda la separación de los extractos con alta actividad enzimática proteolítica, tales como los hongos anemófilos y cucarachas, de otros como el polen. B

- En el caso de la preparación de vacunas sublinguales es posible mezclar los extractos con ácaros y polen.

MEZCLAS DE ALERGENOS POSIBLES DE ACUERDO AL CONTENIDO DE PROTEASAS

- **ALTA ACTIVIDAD DE PROTEASAS (PUEDEN MEZCLARSE JUNTOS)**
  - Ácaros (glicerina prevendría la degradación por proteasas)
  - Hongos (esporas)
  - Cucaracha
- **BAJA ACTIVIDAD PROTEASAS**
  - Pólenes de pastos, árboles y malezas.
  - Epitelios de gato y perro
- **VENENOS DE INSECTOS REQUIEREN SIEMPRE VIALES SEPARADOS.**
  No se recomienda mezclar distintos venenos juntos. Ni tampoco venenos con otro tipo de aeroalergenos.

Otros de los puntos importantes es determinar la dosis y esquema de inmunoterapia a utilizar.

- La eficacia de la inmunoterapia depende de lograr una dosis óptima terapéutica de cada uno de los componentes en el alérgeno extracto de la inmunoterapia. A

Dosis recomendada.

El concentrado de mantenimiento debe formularse para ofrecer una dosis que se considera terapéuticamente eficaz para cada uno de sus componentes constituyentes. A

A continuación se muestra un cuadro con las dosis terapéuticas efectivas con la utilización de alérgenos estandarizados en EE.UU.

Antígeno	Concentración (informada por el fabricante)	Dosis efectiva	Concentración efectiva
Pastos	10,000-100,000 BAU/mL	15 mcg de varios	2000-8000 BAU/mL
Ambrosía (Creticos)	1:10-1:20 W/V 150-300 Amb 1 unit	6-12 mcg Amb a I	1:50-1:250 p/V
Pólenes		6-20 mcg de Ag mayor	1/100 a 1/30 p/v
Extractos NO estandarizados	Máxima dosis tolerada	Máxima dosis tolerada	1:50-1:250 p/v

Antígeno	Concentración (informada por el fabricante)	Dosis efectiva	Concentración efectiva
Acaros	5,000; 10,000 y 30,000 BAU/mL		1000-4000 BAU/mL
D.farinae		7 a 11.9 mcg DepI	600 AU
D.pteronyssi.		10 mcg Der FI	2,000 AU
Gato	5,000 a 10,000 BAU/mL	11-17 mcg feld I	1000-4000 BAU/mL

AU: allergy unit. BAU: Bioequivalent allergy unit. P/V: Peso/ volumen

Concentrado de mantenimiento.

La dosis máxima o la dosis tolerada por el paciente (p. ej., 1: 1 vol/vol) que proporciona eficacia terapéutica sin reacción adversa local o sistémica es la dosis de mantenimiento y esta varia de un paciente a otro. D

Este principio tiene una salvedad que es en el caso de inmunoterapia para himenópteros la dosis minima necesaria es de 50mcgs, que es la dosis mínima de protección ante una picadura de himenóptero.

Efecto de dilución en dosis.

La dilución limita el número de antígenos que pueden agregarse a un concentrado de mantenimiento. A

Diluciones de concentrado de mantenimiento.

Deben realizarse una serie de diluciones del concentrado de mantenimiento para la fase de inicio de la inmunoterapia. D

Tratamiento individualizado.

La administración de una inyección incorrecta a un paciente equivocado o una dosis incorrecta a un paciente correcto es un riesgo. La mezcla de antígenos en una jeringa no se recomienda debido a la posibilidad de que la contaminación cruzada de extractos. C

Dosis de inicio
La dosis de inicio suele ser una dilución de 1000 o 10,000 veces del concentrado de mantenimiento, aunque una dosis inicial inferior es aconsejable para los pacientes muy sensibles. D
La frecuencia de administración de inmunoterapia durante la fase de inicio es por lo general de 1 a 2 inyecciones por semana para las vacunas acuosas. D

Esto no ocurre con la inmunoterapia de depósito que suelen administrarse en tiempos mas espaciados pero que no se aconsejan por el riesgo de reacción tardía que este tipo especial de inmunoterapia acarrea.
Si la dosis de inicio es baja, es decir muy diluida, se requeriran multiples dosis innecesarias hasta lograr la dosis terapauticamente efectiva.

Por otro lado si la dosis es demasiado concentrada, el paciente se encuentra en riesgo aumentado de presentar reacciones sistemicas.
Esquema de ***tratamiento convencional*** con diluciones expresadas en Vol/vol.

El tratamiento convencional es el más comúnmente utilizado. Se aplican entre 1 y 2 inyecciones semanales. Con este esquema se llega a la dosis de mantenimiento entre 18 a 27 dosis.
La fase de inicio conlleva entre 3 a 6 meses, puede conllevar más tiempo en pacientes sensibles.

Una vez alcanzada la fase de mantenimiento se pueden aplicar inyecciones cada 2 o 4 semanas

APPENDIX 3. Example of a build-up schedule for weekly immunotherapy

Dilution (vol/vol)	Volume (mL)
1:1000	0.05
	0.10
	0.20
	0.40
1:100	0.05
	0.10
	0.20
	0.30
	0.40
	0.50
1:10	0.05
	0.07
	0.10
	0.15
	0.25
	0.35
	0.40
	0.45
	0.50
Maintenance concentrate	0.05
	0.07
	0.10
	0.15
	0.20
	0.25
	0.30
	0.35
	0.40
	0.45
	0.50

Dilutions are expressed as vol/vol from the maintenance concentrate.

AJUSTES DE DOSIS EN SITUACIONES ESPECIALES

Ajustes de dosis para reacciones sistémicas.

La dosis de inmunoterapia debe reducirse adecuadamente después de una reacción sistémica, o determinar si el paciente continúa el tratamiento. D

Reducciones durante los períodos de exacerbación de los síntomas.

La inmunoterapia administrada durante los períodos cuando el paciente está expuesto a mayores niveles de alérgenos a los que es sensible (como por ejemplo un paciente sensible a polen en periodos de polinización) podría estar asociado con un mayor riesgo de una reacción sistémica. En esta situación se debe considerar la posibilidad de no aumentar o incluso reducir la inmunoterapia durante este periodo sobre todo si el paciente experimenta una exacerbación de sus síntomas. C

Ajustes de dosis para las inyecciones tardías.

Se debe reducir la dosis de inmunoterapia cuando el intervalo entre las inyecciones es prolongada. D

- Hasta 7 días se debe continuar con la dosis del esquema.
- Entre 7 y 13 días se debe repetir la ultima dosis administrada.
- Entre 14 y 21 días de la última dosis se debe reducir la dosis un 25%
- Entre 21 y 28 dias de la última dosis se debe reducir la dosis un 50%

Ajustes de dosis para pacientes embarazadas.

La inmunoterapia no se inicia nunca en una mujer embarazada, pero si esta se encontraba realizando inmunoterapia y luego se embaraza, debe permanecer con la dosis alcanzada, vale decir que nunca se aumenta durante este periodo.

ESQUEMAS ESPECIALES DE TRATAMIENTO

Existen otros dos esquemas de inmunoterapia que no recomendamos por el riesgo de reacciones que trae realizarlos.

Esquema rápido o rush.

Por este esquema se alcanza una dosis de mantenimiento más rápidamente que en las programaciones semanales. A

Las reacciones sistémicas y esquema rush.

Los esquemas rápidos o agrupados están asociados con un aumento del riesgo de las reacciones sistémicas. A

Esquema clúster o agrupada.

Se administran 2 o más inyecciones por visita para lograr la dosis de mantenimiento más rápidamente que con esquemas convencionales. C

Que dosis se deberían utilizar en la *Inmunoterapia sublingual y oral*

Altas dosis óptimas de IT sublingual y orales se encuentran bajo investigación clínica en los Estados Unidos. Los estudios tienen resultados contradictorios.

La IT sublingual en dosis altas es eficaz en muchos estudios de adultos y niños con rinitis alérgica y asma. Sin embargo, no existe una formula de IT sublingual u oral aprobada por la FDA.

Por lo tanto, las inmunoterapias sublingual y oral se encuentran bajo investigación en este momento. A

El tratamiento se ha mostrado eficaz en un rango muy amplio de dosis (5-300 veces la dosis utilizada para SCIT).

Bibliografia:

“Allergen immunotherapy: A practice parameter third update” 2010.

Supplement Editor: Linda Cox, MD Co-editors: James T. Li, MD, Harold Nelson, MD, and Richard Lockey, MD.

NUEVAS RUTAS PARA LA INMUNOTERAPIA CON ALÉRGENOS

Dra. Carbone María Verónica
Médica concurrente Hospital Presidente Perón. Avellaneda. Buenos Aires.

Introducción

La inmunoterapia específica de alérgeno (SIT), ofrece una alternativa de tratamiento específico de la enfermedad causante por inducir tolerancia al alérgeno.

Principales candidatos:

- Pacientes que sufren alergia en las no es posible evitar el contacto con el alérgeno.
- Pacientes con reacciones sistémicas al veneno de himenópteros.
- Pacientes cuyos síntomas no han respondido adecuadamente a la farmacoterapia.

Los efectos deseables de la inmunoterapia se inician después de la presentación del alérgeno por las células dendríticas. En contraste, los efectos adversos indeseables son causados por los mastocitos locales o basófilos después de una distribución no intencional del alérgeno.

La ruta ideal para la administración de inmunoterapia debería caracterizarse por una alta densidad de células dendríticas, pero baja densidad de mastocitos y vasos sanguíneos.

Dos tejidos cumplen con esas propiedades: el estrato epidérmico de la piel y los nódulos linfáticos

Inmunoterapia Epicutánea

La epidermis aparte de los queratinocitos contiene melanocitos productores de pigmentos y células de Langerhans presentadoras de antígenos (LCs).Si bien representan solo el 3-5% de las células de la epidermis, son focos atractivos para las vacunas, ya que cubren más del 20% de la superficie formando una red con sus dendritas.

Los queratinocitos expresan distintos mediadores moleculares bajo diferentes condiciones, generando una variedad de respuestas.

Un stress leve del epitelio (abrasión), puede gatillar la secreción de citoquinas como IL7, lipoproteína tímica estromal (TLSP), IL25 e IL33 (respuesta Th2).

El daño epitelial mayor puede gatillar la expresión de moléculas adicionales como IL1α, IL6 y TNF-α (respuesta Th1).

La aplicación tópica de un antígeno no suele inducir una respuesta inmune, debido a que la permeabilidad de las vacunas a través del estrato córneo es baja.

El estrato córneo puede ser interrumpido por el rascado (escarificación), la cinta de arrastre y otros métodos abrasivos que remueven suavemente los queratinocitos cornificados sin disrumpir el estrato epidérmico subyacente. Actualmente las células presentadoras de antígenos (CPA) de la epidermis y dermis pueden ser directamente focalizadas mediante microagujas . Ese método está asociado con irritación física de los queratinocitos, secreción de citoquinas y activación del sistema inmune.

La penetración de los antígenos a través de la epidermis se puede aumentar con hidratación de la piel durante 4-10 hs. Esto se consigue mediante la aplicación de un parche oclusivo que lleva a la acumulación de sudor.

Inmunoterapia especifica por administración epicutánea tópica

El primer estudio que testeó la eficacia clínica y seguridad de la inmunoterapia epicutánea (EPIT) fue en pacientes con alergia al polen de gramíneas. 12 parches con alérgenos o placebo se aplicaron antes y durante la estación del polen; y la zona de aplicación fue preparada por una cinta de extracción.

El 70% mejoro los síntomas de rinitis, mientras que el efecto placebo represento el 20%. No se observaron reacciones sistémicas pero se reportaron eccemas en la piel.

El primer estudio se complementó con otra fase I / IIa de prueba con 132 pacientes con el fin de definir la dosis optima de alérgeno.

Los síntomas de rinitis durante la estación del polen fueron reducidos en más de 30% en el primer año y 24% en el segundo año.

El alivio de los síntomas en los siguientes años dependió de la dosis de tratamiento. Altas dosis de alérgenos fueron asociadas con más eventos adversos locales.

La compañía francesa DBV tecnología desarrollo un parche oclusivo para EPIT conocido comercialmente como Viaskin.

Este sistema se basa en la hidratación del estrato córneo en virtud de una cámara oclusiva.

Estudios en murinos, destinados a poner a prueba la eficacia terapéutica del Viaskin demostró equivalencia de EPIT y SCIT así como EPIT y SLIT en la prevención de reacciones alérgicas respiratorias tras la provocación de las vías respiratorias con alérgeno.

Una prueba piloto clínica se puso en marcha para probar la eficacia y seguridad de Viaskin ® EPIT en niños con alergia a la leche de vaca. El tratamiento fue bien tolerado con ninguna reacción alérgica grave sistémica, pero hubo un aumento significativo en reacciones locales eccematosas.

Inmunoterapia intralinfática

Un gran número de estudios se han basado en la administración intralinfática de drogas o vacunas.

Mientras algunos ensayos clínicos usando terapia intranodal han sugerido aumentar la respuesta inmune, otros ensayos fallaron en demostrar ventajas.

Para la inmunoterapia intralinfática, solo nanogramos de proteínas se requieren para provocar una fuerte respuesta inmune.

Inmunoterapia intralinfática alérgeno- especifica

El cambio de la ruta subcutánea a la inyección intralinfática directa mejora la eficacia de la inmunización, induciendo una respuesta IgG2 alérgeno- especifica 10-20 veces mayor con solo 0.1% de la dosis de alérgeno.

Ya que los efectos adversos son proporcionales a las dosis, ILIT debería reducir los efectos adversos debido a que se requieren menores dosis de alérgenos para la eficacia de la IT.

Estudios de biodistribución en ratones mostraron que 10 veces más dosis de alérgeno alcanza los nódulos linfáticos después de una inyección intralinfática que una subcutánea en el mismo sitio de drenaje. Se obtuvieron similares resultados en humanos.

Ensayos clínicos con ILIT

Un ensayo Suizo 165 pacientes con rinoconjuntivitis inducida por polen de gramíneas recibieron 54 inyecciones subcutáneas con extracto de polen durante 3 años o 3 inyecciones intralinfática por 2 meses. Los pacientes fueron evaluados después de 4 meses, un año y 3 años.

La administración de bajas dosis de alérgeno intralinfática incremento la tolerancia a la provocación nasal con polen 4 meses después del tratamiento.

La tolerancia fue a largo plazo y equivalente a la lograda después de la SCIT. ILIT aminoro los síntomas de rinitis, redujo la reactividad de los prick test, disminuyó la IgE específica en suero y causo menos efectos adversos que la SCIT

En un reciente ensayo clínico danés sobre ILIT, en pacientes alérgicos al polen de gramíneas, por Malling y col.; 3 y 6 inyecciones intralinfática a bajas dosis indujo IgG4 sin reducción de los síntomas de rinitis (en contraste con el trial Suizo)

Conclusión

La ruta ideal para inmunoterapia específica es:

- La que tiene alta densidad de CPA profesionales.
- La que tiene pocos mastocitos para evitar la reacción alérgica local.
- La que tiene pobre vascularización para minimizar el riesgo de fuga de alérgenos.

Bibliografia

1. Malling H, Blom L, Poulsen B, Poulsen L, Witten M. Is intralymphatic specific immunotherapy with grass pollen allergen ready for clinical use? European Academy of Allergy and Clinical Immunology Congress
2. Walker SM, Durham SR, Till SJ, Roberts G, Corrigan CJ, Leech SC, et al.; British Society for Allergy and Clinical Immunology. Immunotherapy for allergic rhinitis. Clin Exp Allergy 2011; 41:1177-200
3. Mitragotri S. Immunization without needles. Nat Rev Immunol. 2005;5:905–16.
4. Sullivan SP, Koutsonanos DG, Del Pilar Martin M, Lee JW, Zarnitsyn V, Choi SO, et al. Dissolving polymer microneedle patches for influenza vaccination. Nat Med. 2010;16(8):915–20.
5. Vrdoljak A, McGrath MG, Carey JB, et al. Coated microneedle arrays for transcutaneous delivery of live virus vaccines. J Contr Rel Offic J Contr Rel Soc. 2012;159:34–42.
6. New Directions in Immunotherapy. Linda Cox & Enrico Compalati & Thomas Kundig & Mark Larche. Curr Allergy Asthma Rep (2013) 13:178–195
7. New routes for allergen immunotherapy. Pål Johansen,1 Seraina von Moos,2, Deepa Mohanan,1 Thomas M. Kündig1 and Gabriela Senti2. Human Vaccines & Immunotherapeutics 8:10, 1525-1533; October 2012;

COMITÉ DE PEDIATRIA

El Comité de Pediatría acompaña a AAIBA desde su fundación, ya en el primer Congreso que realizo la entidad, el Comité de Alergia e Inmunológica de la SAP presidido en ese momento por el Dr. Roberto Portes, participo orgánicamente en el doble papel, muchos de sus miembros como cercanos o asociados a ambas entidades. En el participan desde su inicio, el ya nombrado Dr. Roberto Portes, junto a los Drs. Leonardo Kuperman y Edgardo Bevacqua, su actividad a permitido sumar amigos y prestigiosos pediatras a el grupo.

Desde entonces en actividad de mesas, talleres y conferencias, los pediatras hemos aportado nuestras inquietudes y nuestros conocimientos a la entidad. Desde hace más de una década, los sábados, el ultimo día de el Congreso anual de AAIBA, el Comité desarrolla actividad de taller, con característica multidisciplinaría y altamente participativa donde, pediatras, dermatólogos infantiles, neumonólogos, otorrinolaringólogos e inmunólogos pediátricos, actualizan y discuten terapéutica y diagnostico con sus pares. Esta participación multidisciplinaría nos enriquece a todos.

Este año, los pediatras, realizamos dos encuentros, uno preparatorio en junios y ahora el ultimo del periodo durante el congreso.

A continuación presentamos los resúmenes de las conclusiones de las distintas Mesas Talleres, algunos grupos mostraran sus experiencias en los temas que discuten recién después de octubre, intentaremos publicarlos en un revista de medio tiempo quizás en el primer semestre del próximo año.

Agradecemos la participación y el esfuerzo de todos los Pediatras, algunos colaboran en estos talleres desde hace años, nuestro reconocimiento a AAIBA que generosamente abre su congreso a todas las especialidades y permite a todos expresarse.

El comité a través de su dirección electrónica se abre a sus sugerencias, intentaremos añadirlas, si es posible incomparáremos una sección de actualizaciones en las que esperamos que todos participen, será útil para el conjunto.

El comité sigue trabajando, ya estamos organizando nuestro primer encuentro, posiblemente a mediados del 2014, los esperamos, necesitamos su conocimiento, sus ideas, su ayuda.

Gracias, juntos creceremos como Comité y AAIBA como sociedad que nos acoge.

Comité de Pediatría de AAIBA

TALLER PEDIATRIA

ASMA BRONQUIAL EN PEDIATRIA

Dr. Roberto Portes – Médico Pediatra – Alergia e Inmunología

INTRODUCCION

El asma bronquial es una enfermedad inflamatoria crónica de la via aérea inferior, que si bien afecta a niños y adultos, difiere, en cuanto a la edad, en el cuadro clinico como se presenta, los factores detonantes, la afectación de la calidad de vida y la respuesta a los diversos tratamientos existentes en los que haremos hincapié porque debemos tener presente siempre que “el niño no es un adulto en miniatura”.

Alrededor del 10% de los niños la padece, de este importante numero el 30% tiene síntomas antes del año y alrededor del 50% alrededor de los 2 años. Las cifras son muy variables en los diferentes países dado que las encuestas carecen de uniformidad de criterio,y un tema importante es que uno observa que se hacen sub o sobre diagnosticos, lo que complica aún más las estadísticas. Hay muchos trabajos que relacionan el aumento de patología con el mayor consumo de drogas anti asmáticas.

El desorden crónico que se genera (1) por la inflamación que trae obstrucción bronquial e hiperreactividad, lo que desencadena una serie de síntomas y signos,como sibilancias, disnea, tos, tiraje inter costal y que a nivel celular se demuestra un proceso inflamatorio que es eosinofílico y que se acompañan de elevación de citoquinas Th2.

Sin embargo la inflamación sóla no puede explicar todos los síntomas del asma y de ahí que el tratamiento con corticoides tópicos como anti inflamatorios en un grupo de pacientes no ayuda a controlar los síntomas y los consideramos resistentes a la terapútica (2) y se ha observado además que en niños atópicos con sibilancias recurrentes los tratamientos con corticoides tópicos no tendrían efecto esperado sobre la declinación de la función pulmonar, que se cree este relacionado con una remodelación de la vía aérea descontrolada.(3).

La reparación de la vía aérea enferma lleva a cambios estructurales conocidos como remodelación de la vía aérea la que se caracteriza por engrosamiento subepitelial por incremento de la matrix extracelular por depósito de proteínas, colágeno, proteoglicanos,glicoproteínas, denudación epitelial, incremento de la masa muscular de la vía aérea y angiogénesis.(4)

DIAGNOSTICO CLINICO

Es importante realizar un buen diagnóstico clínico y solicitar los estudios complementarios que correspondan según la edad.

Considerar:

1)HISTORIA CLINICA COMPLETA: a) antecedentes familiares de enfermedad b) antecedentes personales (destacar lactancia materna) infecciones virales, etc. c) síntomas clínicos d) semiología completa e) plantear el diagnóstico diferencial con otras patologías respiratorias f) averiguar sobre tratamientos anteriores, que emplea en las crisis, automedicación, etc

Cuanto más pequeño es el niño más dificultad para el correcto diagnóstico

2) EXAMEN FISICO

3) ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS: a) Rx de senos paranasales, cavum y torax frente y perfil, b) espirometría (en los que se pueda realizar de acuerdo a la edad) c)laboratorio de rutina, d) laboratorio inmunoalérgico : dosaje de IgA,IgG,IgM,IgE, IgA11s, CD3,CD4,CD8, anticuerpos específicos e) prick test

FACTORES DE RIESGO A TENER EN CUENTA

- Historia familia de atopia/asma
- Importancia de eventos pre natales: factores genéticos, madre fumadora, madre atópica
- Temprana enfermedad pulmonar/bronquiolitis
- Elevada IgE
- Prick test positivo/ RAST positivos
- Padres fumadores
- Concurrente rinitis alérgica
- Elevadas concentraciones de acaros
- Polución ambiental

LAS SIBILANCIAS (5)(6)(7)(8)

Debo remarcar la importancia de este síntoma tanto para el buen diagnóstico como para el mal diagnóstico. El asma es la causa más común de sibilancias en el niño mayor y el adulto, pero no todo lo que silba es asma.

En el niño pequeño las sibilancias se presentan en una gran variedad de enfermedades congénitas y adquiridas que luego pasaremo a enumerar.

No todo lo que silba es asma

Cuando nos enfrentamos a un niño con sibilancias tener presente al momento de hacer el diagnóstico:

Edad de inicio (por los problemas congénitos)

Naturaleza de los síntomas (tipo de tos en la traqueomalacia, sibilancias en los tiempos respiratorios por obstrucciób fija)

Historia precedente (intubación, displasia broncopulmonar,reflujo, fistula)

La mayoría de los episodios de sibilancias en la infancia están precedidos por infecciones del tracto respiratorio superior seguidos de tos,sibilancias y taquipnea.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL DE SIBILANCIAS

1) Congénitas
2) Adquiridas

Ambos tipos pueden ser

a) Extramural
b) Intramural
c) Intraluminal
1) CONGENITAS
   a)Extramural: enfisema lobar, quiste broncogeno, anillo vascular
   b)Intramural: traqueomalacia, esteosis traqueal,estenosis bronquial
   c)Intraluminal: mebrana traqueal, fibrosisquistica

2) ADQUIRIDAS

a) Extramural: quistes, nódulos

b) Intramural: infecciones (9), estenosis traqueobronquial, tumores, **asma**, displasia broncopulmonar

c) Intraluminal: cuerpo extraño, tapones mucosos, aspiración (reflujo)

DIAGNOSTICO BASADO EN LA EVIDENCIA

- Sobre patrones de enfermedades sibilantes
- Sobre factores de riesgo
- Sobre la fisiopatología
- Sobre los síntomas
- Sobre investigación de laboratorio
- Sobre respuesta a la terapéutica con dogas

En la actualidad disponemos de numerosas guias (10)(11)realizados por expertos en el tema a nivel mundial ,que nos ayudan a realizar el diagnostico y tratamiento del asma, pero debemos tener en cuenta que si bien simplifica nuestra tarea no debemos perder de vista a nuestro paciente, que es único , que tiene su propia historia familiar, personal, emocional,que reacciona en forma diferente a los tratamientos, que padece distintas infecciones y vive en diferentes sitios. Siempre nos conviene encarar un tratamiento para cada paciente generalizar una misma

terapéutica muchas veces nos lleva al fracaso. Disponemos por suerte de diferentes tratamientos que han mejorado la calidad de vida de nuestros pacientes, disminuyendo las internaciones y las complicaciones. Pero siempre tener en cuenta que antes de tratar una sibilancia esta el niño con una mochila pesada de situaciones que necesita ser bien diagnosticado.Es asmático o no lo es, hoy seguimos escuchando que son medio asmáticos, que tienen un principio de asma, bronquitis espasmódica, espasmo bronquial, e inmediatamente se les coloca aerocamara con aerosoles corticoides y broncodilatadores de rescate que impresionan la dosis que lleva al niño a taquicardias terribles sin alivio de los síntomas. En todo momento evaluemos el cuadro sea en la urgencia , sea en ambulatorio y una vez establecido el dianóstico, para que el tratamiento sea efectivo y tenga adhesión por parte de pacientes y padres, hablemos claramente si es asma ,el diagnostico es asma y no otro eufemismo.

TRATAMIENTO

Pasaron décadas y el nombre de las principales drogas para tratar esta afección siguen sonando igual CORTICOIDES y BRONCODILATADORES, décadas atrás empleábamos la hidrocortisona, luego la dexametasona, ACTH, adrenalina, fenoterol, teofilina, que através del tiempo se fue perfeccionando su elaboración y su uso logrando medicación en aerosol con diferentes drogas cortiocosteroides tópicos, beta 2 agonistas tópicos que además del fenoterol se le sumaron el salbutamol y salmeterol. Lo importante en la década del 70 fue de una medicación que venía a revolucionar el tratamiento con una acción preventiva sobre todo para el asma que respondía a una reacción intermediada por Ige y que fue el **cromoglicato disódico** medicación excelente con la que tuve oportunidad de realizar un trabajo con el Dr. Enrique Mathov y Jorge Nuñez en el Servicio de Alergia del Hospital Finochietto el cual arrojó buenos resultados en los pacientes asmáticos jóvenes, se empleo durante varios años y fue dejada de lado desconociendo los motivos. Más adelante surge otro preventivo los **antileucotrienes** (montelukast) de amplia difusión en la actualidad pero que en los comienzos fue bastante resistido. Hoy ya forma parte de las guías para el asma acompañando a los corticoides tópicos como una indicación combinada, que como nos sucedió con el CGDS se observan mejores resultados en los niños. Hay un trabajo interesante (12) que encuentra mayor mayor riesgo de exacerbaciones del asma en los pacientes tratados sólo con corticoides tópicos comparados con los tratados con antileucotrienes. Más recientemente contamos con anti IgE indicada en los casos de asma con valores de IgE elevados que no mejoran con tratamiento habituales.

Cuando se debe tomar una determinación terapéutica, después de logrado el dianóstico correcto, debemos pensar:

1) PREVENCIÓN en el medio donde se desenvuelve el niño, especialmente su dormitorio el que debe estar limpio por lo que se recomienda no tener alfombras , no dejar muñecos de peluche que juntan polvillo, las paredes deben estar libre de humedad, y evitar las mascotas en el dormitorio. No usar desodorantes de ambiente en aerosol ni insecticidas.
2) No se debe fumar en la vivienda

3) Actividad física acorde (jamás prohibirla)
4) Dietas hipoalergénicas
5) Tratamiento especifico de su alergia con antígenos
6) Tratamiento farmacológico preventivo:
   a) Montelukast (13)
   b) Corticoides tópicos o corticoides tópicos cobinados con broncodilatadores

Si de corticoides tópicos se trata disponemos de un amplio menú de diferentes drogas sólas como budesonide,fluticasona, ciclesonide, mometasona o combinadas con broncodilatadores como el legendario salbutamol, o el formoterol o salmeterol. Los últimos que han hecho su aparición en el mercado son la mometasona combinada con formoterol en aerosol y los mismos componentes en capsulas para aspirar.

Como estamos tratando niños siempre tener en cuenta su desarrollo y crecimiento, si bien los corticoides que empleamos son de uso tópico y la absorción se dice casi nula, igualmente su empleo crónico y muchas veces a dosis altas nos obligan a controlar los efectos adversos sobre el crecimiento, y más de una vez hemos visto lactantes con cuadros de Cushing.
Lo que debemos, si destacar, que los cuadros asmáticos cada día están mejor controlados por la dedicación delos médicos, los cuidados peventivos, la educación alos padres, y el tratamiento más acertado.

BIBLIOGRAFIA

(1) Holgate ST. Pathogenesis of ashma. Clin Exp Allergy. 2008;3:872-97
(2) Guilbert TW, Zeiger RS et al. Long-term corticosteroids in preschool children at high risk for asthma. N Engl J Med 2006;354:1985-97
(3) Banes PJ, Pathophysiology of Allergic Inflammation. Immunol Rev2011:242:31-50
(4) Al-Muhsen S,Johnso JR, Hamid Q. Remodeling in asthma.J Allergy Clin Immunol 2011;128:451-62
(5) Bush A. Pactice imperfect-treatment for wheezing in prescholers. N Engl J Med 2009;360:409-10
(6) Cane RS,Ranganathan SC, Mc Kenzie SA. Wath do parents of wheezy children understand by “wheeze”? Arch Dis Child 2000;82:327-32
(7) Surendran T,Grace Williamson,Ennis M at col. Does airway allergic inflammation pre-exist before late onset wheeze in children? Pediatric Allergy and Immunol 2010:21:1002-1007
(8) Heymann PW, Carpe HT, Murphy DD, Platts Mills TA. Viral infections in relation to age, atopy and season of admission among children hospitalized for wheezing. J Allergy Clin Immunol 2004;114:23947
(9) Jackson DJ,Evans MD, GANGNON RE AT COL. Evidence for a causal relationship between allergic sensitizacion and rhinovirus wheezing in early life.Am J respire Crit Care 2012;185:281-5
(10)GINA
(11)British Guideline on the Management of Asthma. Thorax 2008;63 Supp
(12) Blais L,Kettani F, and col. Inhaled corticosteroids vs leukptriene receptor antagonistas and asthma exacerbations in children. REspirtori medicine 2011:105:846-855
(13) SOUZA F,GOBBATO N, MACIEL R. Effects of corticosteroid, montelukast and INOS on distal lung with chronic inflammation. Respiratory physiology & neurobiology. 2013- 185:435-445

ATELECTASIAS: MECANISMO, DIAGNOSTICO Y MANEJO. ROL DE LA MEDICACION ANTIASMATICA.

Coordinador:Dr. Di Cicco Pablo,
colaboradores: Dra. Maite Oria, Dra. Esquenazi Ruth, Dra. Perez Vargas J, Dra. Ferrera Agustina.

DEFINICION:

Concepto descripto por Laennec en 1819, en observaciones de autopsia.

Se define como una incompleta expansión de un pulmón o porción de tejido pulmonar, previamente aireado. Implica una perdida de volumen pulmonar y puede ocurrir a partir de una afección congénita o adquirida.

FISIOLOGIA:

Tradicionalmente las teorias que explican el desarrollo de las atelectasias se basan en la idea del mantenimiento de las unidades de la via aerea abiertas, por lo tanto el desbalance de las fuerzas que tienden a colapsar el pulmón (inward recoil of the lung) contra las fuerzas que tienden a expandir el pulmón (outward recoil of the chest wall) serian las generadoras de atelectasias.

La perdida de volumen pulmonar refleja un desbalance entre las fuerzas que mantienen el pulmón abierto, por lo tanto permitiendo la contracción del tejido pulmonar sobre espacios aéreos vacíos.

ATELECTASIA: MECANISMOS DE LA ENFERMEDAD.

Los mecanismos que generan la enfermedad pueden explicarse de las siguientes maneras:

- **REABSORCION DE GAS:**
  a)con vía aérea permeable:Oxigeno suplementario.
  b) con vía aérea ocluida: Asma bronquial, Infección pulmonar, FQ, DCP; Inmunodeficiencias, SPPV, DBP, post cirugía atresia esófago, estenosis de vía aérea, tumor bronquial, malformaciones congénitas…

- **ATELECTASIA POR COMPRESION:**

a) por compresión de bronquio: anillo vascular, enfisema lobar, nódulos linfoides...
b) por compresión de tejido pulmonar: neumotórax, agrandamiento cardiaco, hemotórax, quilotórax y tumor pulmonar.
c) disfunción neuromuscular/anestesia.

- **INHIBICION DEL SURFACTANTE:** Síndrome de distrés respiratorio del RN, síndrome de distrés respiratorio del adulto, déficit congénito de proteínas de surfactante…

Las causas mas comunes de atelectasias son a partir de las vias aereas ocluidas por procesos inflamatorios (ej. asma o irab) o cuerpos extraños en el arbol bronquial.

CONSECUENCIAS DE LAS ATELECTASIAS.

Las atelectasias generan distintas alteraciones en el parenquima pulmonar:

- Alteracion del intercambio gaseoso (hipoxemia),
- Alteracion de la mecanica pulmonar (empeoramiento compliance pulmonar, mayor trabajo respiratorio),
- Incremento de la resistencia vascular pulmonar,
- Deterioro de la injuria pulmonar.

ATELECTASIA: MANIFESTACIONES CLINICAS.

Los signos y síntomas de atelectasia dependen de distintos factores:

- Extensión de la atelectasia,
- Velocidad de formación,
- Edad del paciente,
- Etiología de la enfermedad.

Los hallazgos clínicos incluyen: disnea o taquipnea, movimiento asimétrico del tórax y reducción de los sonidos respiratorios en el lado ipsilateral.

En casos de afectación del lóbulo superior derecho se puede objetivar sonidos respiratorios tubulares (componente bronquial). La percusión es mate.

PROCESO DIAGNOSTICO.

El proceso diagnostico no solo debe interesarse en la atelectasia en si, sino además debe procurar arribar a descubrir la etiología específica de la misma.

Métodos de estudio:

- Rx convencional: es la aproximación inicial estándar.
- Tomografía computada: mayor sensibilidad, no indicada per se en atelectasia, en ciertos casos puede guiar la terapéutica.
- Ultrasonografía: nueva aproximación en el diagnostico, útil en paciente críticos, diferencia entre patologías de presentación similar pero con resolución disímil.
- Fibrobroncoscopia / Broncoscopia rígida: procedimiento diagnostico y terapéutico. Útil en cuerpos extraños, tapones mucosos, anillos vasculares, lesiones que comprimen bronquios y tomas de biopsia.

SIGNOS RADIOLOGICOS.

DIRECTOS

- Aumento de la densidad (opacificación),
- Desplazamiento cisural
- Pérdida de aireación
- Signos broncovasculares (acercamiento de estructuras)

INDIRECTOS

- Elevación unilateral del diafragma
- Desviación traqueal
- Desplazamiento cardíaco
- Estrechamiento de espacios intercostales
- Desplazamiento hiliar
- Enfisema compensador

FACTORES QUE MODIFICAN EL CURSO DE LAS ATELECTASIAS.

- Postura (posicion supina reduce la capacidad residual pulmonar),
- Influencias del desarrollo (>compliance y volumen de cierre alto en lactantes),
- Oxigeno suplementario (genera atelectasias por mecanismo de reabsorcion de gas),
- Lesiones pulmonares preexistentes.

TRATAMIENTO Y MANEJO DE LAS ATELECTASIAS.

Las atelectasias son un signo de enfermedad, no una enfermedad en si misma. Por lo tanto el tratamiento depende de la causa subyacente, a pesar de existir aproximaciones para su resolución.

Las atelectasias primarias secundarias a malformaciones congénitas (raras) requieren abordaje quirúrgico,

Las atelectasias secundarias a inflamación de la vía aérea (Ej. BQL a VSR) resuelven espontáneamente.

Pueden usarse B2-Agonistas nebulizados, fisioterapia respiratoria (maniobras posturales, vibración y aspiración según el caso), DNasa nebulizada, maniobras de reclutamiento en pacientes críticos (CPAP, PEEP), corticoides sistémicos y ,en casos seleccionados, antibioticoterapia.

La broncoscopia es el tratamiento de elección en la remoción de cuerpos extraños. En caso de atelectasia de mas de 6 semanas de evolución de indica el procedimiento con fines diagnósticos y terapéuticos.

En atelectasias persistente, incluso con formación de bronquiectasias, las terapéuticas habituales no son útiles (pensar patología severa) y dependiendo de la localización y extensión cambia la terapéutica.

Recordar tratamientos específicos en el caso de FQ (tratamiento agresivo de las infecciones respiratorias, nutrición y kinesioterapia respiratorias) y de inmunodeficiencias con la reposición especifica (Ej. Gamaglobulina).

Las atelectasias son mayormente provocadas por inflamación de la vía aérea (asma), el adecuado tratamiento de la enfermedad de base es la medida mas efectiva en la profilaxis de atelectasias. Este es el caso de la medicación antiasmática preventiva inhalada que resulta de gran utilidad en la profilaxis de las recurrencias.

CONCLUSIONES.

- Las causas mas comunes de atelectasias son a partir de: las vías aéreas ocluidas por procesos inflamatorios (ej. asma o irab) o cuerpos extraños en el árbol bronquial.
- Las atelectasias son un signo de enfermedad, no una enfermedad en si misma.
- El proceso diagnostico no solo debe interesarse en la atelectasia en si ,sino además debe procurar arribar a descubrir la etiología especifica de la misma.
- La medicación antiasmática preventiva inhalada que resulta de gran utilidad en la profilaxis de las recurrencias.

NEUMONITIS

Dres.: Norberto DECARLI-Lorena SEGESSO-Andrea SALERNO-Facundo CORDOBA-Fabian FERREÑO-Pamela MUÑOZ
Médicos especialistas en pediatria

GENERALIDADES:

Nos referimos a **Neumonías de etiología no Bacteriana** (clásica) a las que son debidas a agentes que no crecen en medios de cultivo habituales.

Neumonitis (clasificación internacional de enfermedades) a afecciones pulmonares debidas a sustancias extrañas.

Neumonías atípicas a aquellas que no mejoran con antibióticos y su agente etiológico no crece en medios de cultivo habituales.

CLASIFICACION INTERNACIONAL DE ENFERMEDADES

NEUMONIAS BACTERIANAS

NEUMONIAS VIRALES

NEUMONIAS POR MYCOPLASMA

NEUMONIAS POR CLAMYDIAS

La confusa terminología lleva a la sobremedicación antibiótica, aumento de resistencia antibiótica y a costos innecesarios.

Reciben antibióticos el 90 % de las neumonías y el 48% de las bronquiolitis, teniendo en cuenta que más del 50% de las neumonías en menores de 5 años son virales.

La terminología correcta sería:

Neumonía: toda afección infecciosa respiratoria baja aguda acompañada de infiltrados radiológicos compatibles con la presencia de un proceso inflamatorio a nivel del espacio alveolar, intersticial o ambos que pueden ser de presunta etiología bacteriana o viral reservando la denominación de Neumonía atípica a aquella de etiología no bacteriana clásica.

Por lo tanto las **Neumonías atípicas** pueden ser de etiología viral o bacteriana (bacterias sin pared celular). Existe un 25% de coinfección entre virus y bacterias.

NEUMONIAS ATIPICAS VIRALES

El diagnóstico se hace por IFI ELISA con un 40% de aislamiento y por RT- PCR con un 70% de aislamiento.
Por este último estudio se desprenden los siguientes virus emergentes: Metaneumovirus (MNV), Coronavirus (CoV), Bocavirus (BoV) y Rinovirus Humano (RvH).
El RvH es más frecuente que el Virus Sincicial Respiratorio (VSR) en menores de 6 meses.

La asociación VSR y RvH es la más frecuente.

De un estudio publicado por el Hospital Ricardo Gutierrez realizado en el 2006 se desprenden los siguientes resultados:

MAFFEY H.N.R.G 2006: IFI – PCR en menores de 3 años (102 positivos sobre 119 pacientes:86%)

VSR	**43%**	**Ad**	**3%**
RV	**23%**	**CoV**	**2%**
MNV	**10%**	**PI 1**	**1%**
INF A	**6%**	**INF B**	**1%**
EV	**5%**	**PI 3**	**1%**
BoV	**5%**		

El VSR prevalece en otoño e invierno, el Rvh se encuentra durante todo el año, el MNV en primavera y el Influenza (INF) en brotes.

Según el **MINISTERIO DE SALUD DE LA NACION 2012:**

22822 positivos de 69013 muestras (33,07%)

VSR 74,67%

INF 12,66%

PI 6,6%

En menores de 2 años: 16721 positivos (80,19%)

VSR 83%

PI 6,8%

INF 4,5%

Las infecciones por VSR, RvH e Influenza son la causa principal de exacerbación de cuadros asmáticos en niños.

Las infecciones leves por VSR no suelen dejar secuelas. Las infecciones graves predisponen a sibilancias en edades tempranas o asma en edades posteriores.

La infección por Rinovirus durante el primer año de vida se asocia con mayor riesgo de asma.

Se desconoce el mecanismo por el cual los virus exacerban cuadros asmáticos.

La obstrucción bronquial en infecciones por RvH tiene mejor respuesta a broncodilatadores inhalados y corticoides que por VSR.

La prevalencia de las infecciones por RvH aumenta a medida que aumenta la edad (mayores de 3 años).

Los Sibilantes infectados por RvH presentan menor tiempo de internación y de requerimientos de oxigeno por mejor respuesta a la medicación.

Los corticoides no mejoran la obstrucción bronquial en infectados por VSR ni previenen la hiperreactividad bronquial a largo o mediano plazo.

La mayor gravedad en el período agudo la presenta el VSR aunque el virus que provoca mayor secuelas crónicas (EPOC post viral) es el Adenovirus.

La infección grave por VSR en menores de 6 meses predispone a episodios recurrentes de sibilancias.

El RvH es el mayor productor de hipereactividad bronquial.

NEUMONIA POR MYCOPLASMA PNEUMONIAE

Se presenta en el 2% de la Neumonías agudas de la comunidad en brotes cada varios años.

Es una bacteria sin pared celular y de lento crecimiento en medios de cultivo especiales.
Generalmente se lo encuentra a partir de los 5 años de edad y en adolescentes; actualmente se observa a menor edad.
Habitualmente su evolución es benigna y autolimitada.
Con respecto a afectaciones extrapulmonares se detallan los siguientes cuadros clínicos: a nivel neurológico (Sme de Guillán Barré), dermatológico (eritema polimorfo), hematológica (sme hemofagocítico) y otros compromisos a nivel renal, cardiovascular, gastrointestinal y musculoesquelético.
En las imágenes radiológicas se observan opacidades reticulares y nodulares difusas en regiones parahiliares y lobulos inferiores generalmente unilateral

El diagnóstico se realiza por cultivo de aspirado nasofaríngeo, PCR y Serologías (Ig M por ELISA tarda 2 semanas en elevarse y 4-6 semanas en descender)
Con respecto al tratamiento, los Macrólidos reducen la duración de los síntomas, días de internación, el tiempo para resolver alteraciones radiológicas y el período de contagio pero si no se utilizan, la afección es autolimitada.

El Mycoplasma Neumoniae puede ser desencadenante de exacerbaciones asmáticas pero no se asocia con hipereactividad bronquial a largo plazo.

NEUMONIA POR CLAMYDIA TRACHOMATIS

Es responsable de la Neumonía afebril del lactante en menores de 3 meses.

Se adquiere en el canal del parto y se da con mayor frecuencia en un medio social bajo.

Como manifestaciones clínicas se describen tos, taquipnea, tiraje, sibilancias y estertores finos, con frecuencia se asocia a conjuntivitis.

La Radiografía de Tórax muestra infiltrado difuso bilateral con atrapamiento aéreo.

El diagnóstico es por IFI y PCR en secresiones nasofaríngeas.

No suele dar una enfermedad grave. Se observa mejoría con el uso de Macrólidos. A mayor edad mayor predisposición de sibilancias recurrentes.

OTROS AGENTES CAUSANTES DE NEUMONIA AFEBRIL DEL LACTANTE MENOR DE 3 MESES

Ureaplasma Urealyticum: se adquiere al nacer y es más frecuente en prematuros.

Pneumocystis Jiroveci: se da en prematuros y en inmunodeficientes y el tratamiento es con Trimetroprima Sulfametoxazol.

OTROS AGENTES CAUSALES DE NEUMONIA ATIPICA

Clhamydia Pneumoniae: epidemiológicamente y clínicamente similar a Mycoplasma.

Clhamydophila Psyttaci: existe el antecedente de contacto con aves y es de mayor gravedad.

Bordetella Pertussis

CARACTERISTICAS DIFERENCIALES SEGÚN ETIOLOGIA

	BACTERIAS	**VIRUS**	**MYCOPLASMA**
EDAD	cualquiera	cualquiera	47% menores 5 años 53% mayores 5 años
COMIENZO	Agudo luego de CVAS	CVAS que empeora progresivamente	Tos seca que empeora progresivamente
TOS	Productiva	No productiva	Seca paroxística
DOLOR TORACICO	frecuente	raro	raro
TIPO DE NEUMONIA	Lobar o segmentaria	Lobar o segmentaria Difusa y/o neumonitis	Lobar o segmentaria difusa y/o neumonitis
SEMIOLOGIA	Sme de condensación 13% sibilancias	Rales sin sme de condensación 40% sibilancias	Normal o rales Finos escasos 40% sibilancias
RX TORAX	Patrón alveolar denso lobar o segmentario	Patrón intersticial o alveolar difuso y bronquial	Patrón intersticial o alveolar difuso
HEMOGRAMA	GB mayor a 15.000 predominio PMN	GB variable predominio MNM	Normal o cualquiera
ERITROSEDI-MENTACION	Muy elevada	Elevada	Elevada
DERRAME PLEURAL	50%	10%	6%

TRATAMIENTO DE LAS NEUMONIAS ATIPICAS:

1- **HIDRATACION.**
2- **ALIMENTACION ADECUADA.**
3- **OXIGENOTERAPIA.**
4- **KINESIOTERAPIA RESPIRATORIA.**
5- **MACROLIDOS: Claritromicina** 15 mg/kg/dia cada 12 hs durante 10 a 14 días o **Azitromicina** 10 mg /kg/día cada 24 hs durante 5 días. Se recomienda en niños mayores de 4 años con Neumonía atípica, en NAC que no mejoran después de 72 hs de tratamiento con Beta Lactámicos en mayores de 4 años y asociados con estos últimos, en Crisis Asmáticas que no mejoran luego de 3-4 días de tratamiento habitual, en Neumonía afebril en menores de 3 meses y en Coqueluche confirmado o sospechado.
6- **Beta 2 adrenérgicos inhalados:** si bien aún persiste controversia sobre su beneficio en pacientes con Bronquiolitis, existe evidencia que justifica su empleo. El Salbutamol podría utilizarse en el manejo inicial y suspenderse ante la falta de mejoría clínica.
7- **Corticoesteroides:** No se ha demostrado ningún beneficio con su uso en las IRAB con obstrucción bronquial. (SAP). En la práctica su uso se ha generalizado en el tratamiento de las bronquiolitis. Consideramos lógico indicarlos en los cuadros obstructivos que no mejoran con Beta 2 inhalados de acción corta por la probabilidad de RvH y suspenderlos ante la falta de mejoría clínica a las 72 hs o ante el aislamiento de VSR u otros virus.
8- **Oseltamivir:** según la SAP 10/05/2013 estaría indicado en los pacientes internados con aislamiento de Influenza y en aquellos internados en Terapia Intensiva con Infección respiratoria grave. La dosis es 2-3 mg /kg /día cada 12 hs por 5 días.
9- **Palivizumab:** es un anticuerpo monoclonal contra VSR. Se indica en prematuros extremos o con DBP y sirve solo para la prevención de infecciones por VSR. Por lo tanto no tiene indicación en el tratamiento de neumonías atípicas puesto que debe indicarse en aplicaciones mensuales y el efecto se obtiene después de un mes de la primera aplicación

ASMA EN NIÑOS PRE-ESCOLARES: diagnóstico y tratamiento

Autores: Dres. Nobúa Oscar, De Lillo Leonardo, Loor Rocío, Gil Susana, Giannotti Lilian, Maone Alicia, Estevez Carla, Sosa Claudia, Sánchez Graciela, Rossi Gabriela, Ortiz Luis, Soligo Viviana, Alejandra Cáceres

INTRODUCCIÓN

El asma en edad preescolar se caracteriza por el cambio que se observa, en gran parte de pacientes, en las manifestaciones de la vía aérea, pasando claramente de verdaderas bronquitis obstructivas febriles acompañadas de otitis media aguda (OMA), rinitis purulenta y neumonías, a un asma afebril con rinitis atópica, acuosa y estornudos en salva.

Un buen número de las bronquitis obstructivas recurrentes (BOR) febriles no se transforma, sino que mejora hasta la curación y, un pequeño porcentaje persiste igual.

Esto es fácil de comprender atendiendo a la maduración inmune y al crecimiento y desarrollo de la vía aérea que cumplen un ciclo en esta etapa.

En cuanto a lo inmune, recordemos que los mamíferos nacemos inmunosuprimidos activamente (sine qua non para la gestación) sumada a la inmadurez que deriva de la ontogenia de las últimas adquisiciones inmunes.

En la naturaleza y subdesarrollo extremo la maduración y activación son inducidas especialmente por infecciones intestinales e infecciones de las infestaciones parasitarias penetrantes tisulares con alta mortalidad, resultando en los cuadros conocidos por los médicos añosos de niños desnutridos hipoalbuminémicos e hipergamaglobulinémicos.

En el medio civilizado la asepsia y las vacunas, no permiten el ciclo completo de las infecciones estimulantes de la inmunidad. Para peor, el hidróxido de aluminio favorece la vía TH2 (en desmedro de la TH1) como consecuencia las BOR y el asma reemplazan a las gastroenteritis y a las infestaciones infectadas, explicando el pico de infecciones respiratorias febriles al ingreso en el jardín de infantes entre los 2 y 3 años de edad y la cantidad elevada de asma (obviamente atípico).

En cuanto al crecimiento y desarrollo, sabemos que producen hiperreactividad bronquial, así como de todos los órganos en crecimiento (intestino, cerebro, etc.) características de la primera infancia, que explica por qué esas bronquitis son obstructivas. Termina ese ciclo entre los 3 y 6 años disminuyendo la irritabilidad bronquial en gran medida, dando la falsa impresión de que se ha curado un “asma” no atópico que nunca fue asma, mientras el verdadero asma se va haciendo afebril, etc.

IRRITABILIDAD BRONQUIAL ETARIA vs ASMA

DIAGNÓSTICO

a) Clínico: Es el principal

- En el asma hay rinitis atópica, estornudos matutinos, afebril, tos nocturna que cede con broncodilatadores (BD), o antihistamínicos si es debida al leakaje. La repuesta a los BD rápida (10 minutos) es el elemento principal de diagnóstico, algo menos la respuesta rápida a los corticoides (1 o 2 hs).

-Las BOR, son febriles, presentan rinorrea purulenta desde el comienzo, tienen antecedentes de haber usado muchos antibióticos en agudo, pues hasta que no los reciben no mejoran. La lenta respuesta al BD (10 hs) y a los corticoides (1-2 días) es característica así como, la lenta instauración de la crisis de BOR.

A los 3 años muchos cuadros son intrincados entre las BOR y el asma. Además la atopía del asma favorece al desarrollo de las virosis respiratorias, pues el desarrollo LTH2 es a expensas del LTH1 (aunque en menor grado que en la lactancia).

ASMA vs BOR

B) Antecedentes familiares y personales:

Los personales de atopía, especialmente eczema y rinitis alergica. Siendo urticaria, cólicos alérgicos recurrentes, dermatitis de contacto, alergias a heminopteros y a medicamentos, de menor relevancia en su relación con el asma.

En las BOR no asmáticos, el ingreso al jardín de infantes y guarderías es un marcador de primera categoría, pues al exponerse a virosis y bacterias, delata con aumento marcado de infecciones respiratorias que incluyen BOR, su sistema inmune inmaduro (léase IFNg, TNF y todo el sistema TH2 poco respondedor).

En cuanto a la edad de comienzo de las sibilancias es casi el mismo, pues entre el 6º y 7º mes de vida la respuesta a los ácaros se hace evidente, al mismo tiempo que la inmadurez inmune al quedarse sin las gamaglobulinas maternas.

Obviamente la prematurez, por mayor y más sostenida expresión deTNF B2

(estimulante sine qua non del MMP1 de la gemación alveolar) favorece las sibilancias recurrentes.

Fumadores hogareños se relacionan con las sibilancias precoces.

En cuanto a los familiares, importan más los familiares directos, (padres y hermanos) y dado el aumento de las expresiones de atopía en toda la población, cobra más relevancia si tienen asma, que evidenciaría una genética favorecedora de la expresión de ERF4 (comando endodérmico de remodelación del asma).

C) Laboratorio:

Es característico en las BOR que la IgA esté por debajo de la media, y la IgM por arriba de la media, lo que delata que esas infecciones de mucosas no tienen una respuesta madura, coincidiendo que cuando se produce el emparejamiento (aumento de IgA y disminución de IgM) las BOR comienzan a ceder. Los niños que van a desarrollar asma, tienen la IgE elevada y aumenta siguiendo la característica de la curva etaria (excepto en algunas alergias alimentarias monoantigénicas). Recordemos que en el marco de esta curva etaria, el asma no empeora en la medida que aumenta la IgE sino por el tiempo de instauración del órgano de choque bronquial.

Recordemos que la inmadurez inmune no permite el desarrollo de reacción atópica a los hongos anemófilos antes de los 3 o 4 años, aunque se hubiera sensibilizado a los 6 meses de edad. Y que se necesitan 4 estaciones polínicas para desarrollar alergia. En ambos casos se puede notar un cuadro clínico distintivo de la atopía a esta edad que no se observa antes.

También entran en escena los inhibidores de la ciclooxigenasa 2 en un 3 al 5 %, por lo que el asma se parece más al asma del escolar.

TRATAMIENTO

1) Etiológico: Evitación antigénica

Inmunoterapia antialérgica con adyuvancia de gérmenes en asma.

En BOR, si existe desfasaje IgA/IgM, y mucho más si la IgG está por debajo de la media, Inmunoterapia estimulante con gérmenes bronquiales entre100 y 1000 millones/ml (subida lenta igual que los alergenos, pareciera ser más efectiva que a dosis fija pues remeda el contacto fisiológico, hasta 0.60 ml a partir de lo cual se hace quincenal), o con ARN de klebsiella. Puede mezclarse con alergenos en el mismo frasco en los frecuentes casos mixtos: No precipitan. Pudiera usarse levamizol y leucotrofina al mismo tiempo. Hay quienes preconizan gérmenes totales pero los gram (-) tienen muchos polisacáridos de membrana los cuales dan más reacciones adversas subcutáneas y tienden a activar directamente al LB vía macromoléculas, con la apoptosis siguientes a la producción de IgM.

Inmunoterapia supletoria: gammaglobulina EV o IM: no debiera usarse.

2) Terapia de mantenimiento: preventivo de crisis (montelukast, safirlukast, antihistamínicos, ketotifeno, corticoides inhalados, corticoides nasales, LABA)

3) Tratamiento de la crisis: beta 2 agonistas, corticoides sistémicos, adrenalina, sulfato de magnesio.

4) Tratamiento mixto: beta 2 agonistas - LABA para el asma del ejercicio especialmente en las primeras etapas. También bloquea el desarrollo de la vía psicológica tanto la vía iluminada como la del temor.

BIBLIOGRAFíA

-Fernando D. Martinez. Managing childhood asthma. Challenge of Preventing Exacerbations. Pediatrics 2009, 123.

- PLP Brand et al. Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: an evidence-based approach. Eur Respir J 2008; 32:1096-1110

- Paul Brand. New guidelines on recurrent wheeze in preschool children: implications for primary care. Primary Care Respiratory Journal (2008); 17 (4): 243-245.

- Andrew Bush. Diagnosis of asthma in children under five. Primary Care Respiratory Journal (2007); 16 (1): 7-15

- N.Cortés Alvarez, et al. Risk factors of developing asthma in children with recurrent wheezing in three years of life. Allergol et inmunopathol 2007; 35 (6): 228-31

- Editorial. Preschool asthma - not so easy to diagnose. Primary Care Respiratory Journal (2007); 16 (1): 4-6

-Ngoc P. Ly et al. Recurrent wheeze in early childhood and asthma children at risk for atopy. Pediatrics 2006;117;1132-1138

-A Oommen et al. Eosinophil activation and preschool viral wheeze. Thorax 2003; 58, 876-879

- Fernando D. Martinez. Development of wheezing disorders and asthma in preschool children. Pediatrics 2002; 109; 362-367

INFLAMOMETRIA EN EL NIÑO CON ASMA

Dr. Roque G. Arnolt, Dra. Nilda Daguerre, Dr. Horacio González
Servicio de Alergia e Inmunologia del Hosp. de Niños V. J. Vilela Centro Respiratorio InfantiL – Rosario –

En la inflamación (mecanismo defensivo del organismo) alérgica tenemos que hablar de células que intervienen en distinto número y en tiempos distintos. En cualquier proceso inflamatorio hay que considerar siempre el sitio donde se produce la inflamación, las células inflamatorias residentes (con sus mediadores pro y antiinflamatorios) y las células inflamatorias migratorias (con sus mediadores pro y antiinflamatorios). En la inflamación alérgica no hay una detención de la misma en el tiempo que corresponde, hay una apoptosis demorada y una migración de células apoptòticas a ganglios linfáticos regionales demorada. Cualquier medicamento que utilicemos en asma, viejo, nuevo, o en etapa de investigación (ketotifeno, cromoglicato antihistamínicos, antileucotrienos, corticoides tópicos, anti IgE, etc.) o incluso inmunoterapia, todos actúan en las distintas etapas de la inflamación.
¿Cómo la medimos?

Clínica.

Estudios funcionales respiratorios (oscilometrìa, funcionalismo pulmonar, pletismografìa) Citograma nasal.

Métodos invasivos (biopsia, broncoscopía, fibrobroncoscopía, lavado broncoalveolar.

Métodos no invasivos (esputo inducido, NO exhalado, aire condensado).

En la práctica de todos los días es la clínica lo que utilizamos para medirla, pero a veces no alcanza para medicar en forma adecuada al paciente. En esos casos recurrimos a dos métodos no invasivos (NO exhalado, esputo inducido) que nos sirve para el diagnóstico, para indicar la terapéutica antiinflamatoria y para evaluarla.

En el Consenso de Asma bronquial publicado en Archivos Argentinos de Pediatría en febrero del 2008 Pág. 67 publicamos.

Evaluación de la inflamación.

La evaluación directa de la inflamación mediante técnicas invasivas ha sido recientemente realizada en estudios de investigación.

Mediante estudios anatomopatológicos de lavado broncoalveolar y biopsias transbronquiales se ha detectado que en el asma hay un aumento de células y mediadores de la inflamación.

También se han descripto alteraciones anatomopatológicas crónicas en caso de enfermedad grave.

Otros estudios basados en el análisis de células bronquiales mediante la técnica del esputo inducido han correlacionado los grados de gravedad del asma con el aumento de eosinófilos.

La medición del óxido nítrico) FeNO) en partículas por billón es una medida indirecta no invasiva de la inflamación. Los pacientes con asma atópica presentan valores de FeNO superiores a los normales y un porcentaje mayor del 2% de eosinófilos en el estudio de esputo inducido.

Factores de riesgo para el asma.

Mayores.

Diagnóstico médico de asma en los padres.

Diagnóstico médico de dermatitis atópica.

Menores.

Diagnóstico médico de rinitis.

Sibilancias no relacionadas con resfríos.

Eosinófilos iguales o superiores al 4%.

Ahora a esto se ha agregado aumento de la IgE específica y se va a agregar inflamación con aumento de eosinófilos en un futuro cercano.

Bibliografía:

Spergel JM, Fogg MI, Bokszczam Knosala A. Correlation of exhaled nitric oxide, spirometry and asthma symtoms. J Asthma2005; 42:879-83.

Senna G, Passalacqua G. Schiappoli M, Lombardi C, et al. Correlation among FEV, nitric oxide and asthma control test in newly diagnosed asthma. Allergy 2007; 62 (2): 207-8.

Jose a Castro Rodriguez, Catharine J. Holberg, Anne L. Wright, Fernando Martinez. A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent Wheeling. American jornal of Respiratory and Critical Care Medicina vol 162-2000.

L. Fleming, N. Wilson, N. Regamey A. Bush. Use of sputum eosinophils cuounts to guide managemento in children with severe asthma. Thorax 2012; 67: 193-198.

INFECCION POR RINOVIRUS EN LA INFANCIA Y NIÑO PEQUEÑO RELACION CON SIBILANCIAS Y ASMA

Dra.Mónica Otello; Dra. María Goytea; Fga. Laura Pastor; Dra.Nancy Cillo; Dra. Isabel Presta; Dra. Sandra Espínola

Las infecciones respiratorias agudas son la principal causa de morbilidad en pediatría.

Aunque la etiología vírica de las mismas es indiscutible, la incidencia de los distintos virus respiratorios parece variar según la edad del niño. La mayoría de las infecciones respiratorias víricas en niños mayores de dos años (aproximadamente 60 % del total) están causadas por Rinovirus; mientras que en los menores de 2 años el 36% de las IRA Bajas son causadas por Rinovirus y los síntomas que condicionan pueden ser graves y persistentes, si tenemos en cuenta su potencial como fuertes inductores de sibilancias y exacerbaciones de asma.

Estudios recientes muestran que existen importantes interacciones entre la infección por Rinovirus y la inflamación alérgica a nivel del tracto respiratorio de los pacientes atópicos. A lo largo de este trabajo trataremos de revisar las posibles interacciones entre la infección por Rinovirus (RV) y la aparición y perpetuación de las sibilancias y asma infantil.

Los Rinovirus circularon durante todo el período del año ,con picos en invierno y primavera. No se observaron diferencias clínicas-epidemiológicas (excepto un mayor porcentaje de niños afebriles con RV.Los RV fueron los virus más detectados en niños ambulatorios ; los 2° virus asociados a Bronquiolitis , luego del VSR. Tres veces más detectados en niños expuestos a tabaquismo pasivo.

EPIDEMIOLOGIA DE LAS INFECCIONES VIRICAS Y SU RELACION CON EL ASMA

Las infecciones víricas influencian la función de la vía aérea y el asma a través de dos caminos diferentes. En los lactantes, las infecciones víricas, particularmente por el virus respiratorio sincicial provocan la aparición de sibilancias, sobre todo en aquellos pacientes en los que se comprueba una disminución de la función pulmonar. Sin embargo, sólo una proporción de estos pacientes va a desarrollar asma. El factor de predicción más importante en la posible aparición de asma es la existencia de atopia en alguno de los progenitores, especialmente la madre.

En niños y adultos con asma preexistente las infecciones respiratorias víricas son una causa frecuente de exacerbaciones. Así se encuentra que aproximadamente el 60 % de las misma está precedida por una infección vírica y los virus más frecuentemente involucrados son los rinovirus.

PAPEL DE LOS RINOVIRUS EN EL ASMA

Los rinovirus son virus ARN de pequeño tamaño perteneciente a la clase de los picornavirus, de los cuales se han identificado hasta 100 serotipos diferentes. Su papel en la etiología de las infecciones respiratorias de vías altas y en la exacerbación del asma ha adquirido mayor relevancia desde que han mejorado

las técnicas de detección. Actualmente se hacen identificando la cadena polimerasa (PCR, polymerase chain reaction), con lo cual se mejora hasta tres veces la identificación que se obtenía con cultivos. Usando esta técnica, estudios recientes han demostrado que el 60 % de las exacerbaciones del asma en pacientes escolares con infecciones respiratorias estaban asociadas con una infección por RV. La inspección de los cuadernos de síntomas revela que existen disminuciones bruscas en los valores de pico/flujo a los 2 días del inicio de los síntomas catarrales, seguidas de una recuperación progresiva que se completa a las 2-3 semanas.

En otro estudio, se observa una íntima relación entre la infección por rinovirus y las exacerbaciones del asma en niños atendidos en urgencias . Se observa que en los cultivos de aspirado nasal, de niños mayores de 2 años, el virus más prevalente es el rinovirus. La existencia de alergia aumentaba notablemente las posibilidades de que se presenta en sibilancias . Estos hallazgos se corroboran en otros estudios donde utilizando la técnica de PCR en lavados nasales se confirma que el papel de los rinovirus como inductores de sibilancias y el papel coadyuvante que tiene la existencia de alergia para la presentación de las mismas.

Más aún, en estos niños, se detecta una íntima relación entre un test de PCR positivo y la presencia de eosinófilos o proteína catiónica en las secreciones nasales. Estas observaciones implican que la inflamación alérgica eosinofílica está influida por las infecciones respiratorias víricas, el incremento de eosinófilos podría contribuir a la inflamación de las vías aéreas y condicionar un mayor grado de respuesta bronquial y una tendencia a las sibilancias. Si bien en la edad escolar se presentan más infecciones respiratorias víricas que en los adultos, también en estos, la técnica de PCR ha permitido detectar una infección por rinovirus en el 38 % de las exacerbaciones de asma.

Para explicar la forma en que estos virus inducen asma se han propuesto diferentes mecanismos:

1. Daño epitelial.
2. Sibilancias reflejas consecuencia de la inflamación.
3. Aspiración de mediadores inflamatorios de las vías aéreas altas.
4. Generación local de citocinas proinflamatorias.
5. Reclutamiento aumentado de células inflamatorias en la vía aérea.
6. Liberación aumentada de mediadores inflamatorios.
7. Generación de anticuerpos IgE específicos para el virus.

Aunque todos estos factores probablemente desempeñan algún papel en las exacerbaciones de asma ligadas a infecciones respiratorias, revisiones recientes sostienen la hipótesis de que los virus respiratorios generan citocinas que pueden estimular la inflamación existente de las vías aéreas, aumentando así la probabilidad de asma.

Mecanismos de la inflamacion de las vias aéreas inducida por rinovirus

La mayor parte de la información de la interacción RV vía aérea nace de la infección experimental con rinovirus y las evidencias muestran:

1. Los RV pueden afectar directamente a los bronquios.
2. La infección experimental induce cambios en la respuesta de la vía aérea aumentando la respuesta a metacolina que se mantiene hasta 15 días después de la infección.
3. Tras la infección por RV aumenta la respuesta inflamatoria inducida por provocación alergénica.
4 Existen considerables variaciones individuales en la respuesta a la infección experimental, tanto en lo que se refiere a la sintomatología como a la cantidad de virus que se detecta. Lo cual se atribuye a diferentes tipos de respuesta de las células T.
Estas observaciones sugieren que existe una importante correlación entre la infección por rinovirus y la potenciación de la respuesta inflamatoria alérgica. Pero en ningún caso se demuestra que la exposición al alérgeno incremente la gravedad de la infección vírica.

Por otra parte, han desarrollado diferentes modelos in vitro para valorar las consecuencias de la interacción de los rinovirus y las células inmunocompetentes. Así se han incubado rinovirus con macrófagos obtenidos de lavados broncoalveolares y mononucleares de sangre periférica. En conjunto estos estudios indican que los rinovirus pueden activar a los linfocitos e inducir la generación de citocinas con efectos proinflamatorios. Además, cuando los rinovirus interactúan con los macrófagos estas células secretan TNF- a e IL-1 b . Estas citocinas incrementan la expresión en la célula epitelial de la molécula de adhesión ICAM-1(intercelular adhesión molecule 1), y puesto que esta es el receptor principal de los rinovirus, los rinovirus pueden tener mayor probabilidad de infectar y de perpetuar el proceso.

Interacciones de los rinovirus y las moléculas de adhesión
Las moléculas de adhesión desempeñan un papel clave en la reacción inflamatoria alérgica, puesto que son absolutamente necesarias para que las células inflamatorias lleguen desde la sangre al lugar de la reacción, por rodamiento, activación y migración, a través de la pared endotelial.

Las moléculas de adhesión más importantes son las selectinas, las integrinas y las inmunoglobulinas.

La molécula ICAM-1, pertenece al grupo de las inmunoglobulinas y se encuentra en la superficie de las células epiteliales y endoteliales. Su ligando natural es LFA1 (limphocite function associated antigen) que está ampliamente distribuido en los leucocitos, incluyendo los eosinófilos y además está en relación con el reclutamiento de leucocitos en los sitios donde se produce una inflamación. Así, tras la exposición al antígeno se produce una liberación de mediadores por parte del mastocito que conduce al inicio de una reacción inflamatoria en la cual, uno de los pasos tempranos es un aumento de la expresión de ICAM-1 sobre las superficies del epitelio endotelial y bronquial.
La lesión del epitelio, consecuencia de la infección vírica, da lugar a la producción de diferentes citocinas y quimocinas, metabolitos del ácido araquidónico,

El aumento de la expresión de ICAM-1 ocurre simultáneamente a la llegada de las células inflamatorias y se correlaciona también con la intensidad de los síntomas. endotelinas y óxido nítrico, al mismo tiempo que se activan las moléculas de adhesión. Como consecuencia de esto se facilita el reclutamiento de células inflamatorias en la mucosa. Estas células así reclutadas van a producir una variedad de productos que activan a diferentes células migratorias para así perpetuar la respuesta inflamatoria. Esto representa una nueva visión de las células epiteliales que pasan de tener un papel de barrera a un protagonismo más activo.

Infeccion virica como desencadenante de asma y tratamiento con esteroides
La evidencia de que los rinovirus aumentan la reacción inflamatoria tardía en los asmáticos aporta argumentos para el uso de esteroides tratando de minimizar la intensidad y persistencia de la sintomatología. Si bien es comúnmente aceptado el uso de esteroides en las exacerbaciones de asma no existen muchos estudios controlados con placebo que traten de esta situación específica. Un estudio abierto demuestra que una dosis de prednisona de 1 mg/kg dada al inicio del proceso reduce el número de crisis, las visitas a urgencias y las hospitalizaciones.

Infeccion virica: asma y tratamiento con antileucotrienos
Se ha descrito un aumento en la producción de cistenil leucotrienos en los preescolares con broncospasmo ligado a infecciones víricas.

En un grupo de 82 pacientes con broncospasmo se determinó la concentración de LT en las secreciones y se compararon con indivíduos normales y con pacientes afectos de infección vírica, pero sin broncospasmo, y se encontraron significativamente aumentadas. Ello abre la posibilidad de tratar a estos pacientes con antileucotrienos, lo cual facilitaría sobremanera el tratamiento.

DERMATITIS ATÓPICA –DA

Autores; Dr Ricardo Sandler, Dra Daniela Luna, Nidia Crescentini, Lic. Mirta Brumer, Dra Claudia Setien

Definición.

Es una enfermedad inflamatoria de la piel de etiología desconocida, de curso crónico y recidivante con distribución universal. Se caracteriza por prurito, xerosis y una exagerada predisposición a padecer eccemas ante la exposición a determinados estímulos.

La atopía es una condición constitucional frecuentemente familiar caracterizada por una hiperreactividad, es decir una respuesta anómala a estímulos del ambiente externo

Se manifiesta en piel, aparato respiratorio, digestivo y oftálmico..

Epidemiología

Es una enfermedad común en la infancia. La prevalencia era en el año 1960 del 3 %, en 1970 del 12 %, actualmente hasta el 30 % de la población general puede padecerla.

Hay factores que se pueden relacionar con un incremento de la enfermedad como mayor desarrollo de zonas urbanas, mayor nivel socioeconómico, mayor edad materna, disminución de la lactancia materna, stress, polución, tabaquismo, entre otros.

Fisiopatogenia.

En la dermatitis atópica podemos mencionar en su fisiopatogenia factores genéticos, inmunológicos, alteración de la barrera epidérmica, así como también de la participación de estímulos ambientales, de contacto, psicológica y microbiológica.

-Factores genéticos: Hay una historia familiar o personal de atopía (hiperreactividad bronquial, rinitis, atopía). Se sabe que tienen probabilidad de padecer atopía máyor al 70% si ambos padres están afectados, y menor al 30% si sólo uno de los padres está afectado. Hay una herencia poligénica multifactorial, autosómica dominante de expresividad variable. Se han descripto más de 40 mutaciones. La filagrina es una proteína crucial para la formación del estrato córneo, del factor de humectación, y de la inflamación de la piel. Se ha visto relación con la mutación en el gen Cr 1q 21.Su falta produce xerosis y aumento de la permeabilidad a alergenos e irritantes químicos. Estimula al sistema inmune LTh2 permitiendo una sobreproducción de anticuerpos IgE contra alergenos. Hay una fuerte relación de la mutación y el inicio temprano, mayor severidad y persistencia de la dermatitis atópica.

-Alteración de la barrera epidérmica: Habría una disminución cualicuantitativa de los lípidos de la epidermis. Las acilceramidas provocan una alteración en la homeostasis y consecuentemente un aumento de las pérdidas transepidérmicas de agua.

-Alteración inmunológica: Alteración en la inmunidad celular, Desequilibrio en la actividad de los Linfocitos T Helpers

Respuesta dominante tipo TH2 a los alergenos en fase aguda

Respuesta combinada en lesiones crónicas (TH1-TH2)

Alteración de la inmunidad humoral,

Aumento de la IgE sérica y cutánea

Aumento de “Inmunocomplejos circulantes”

Disminución de la IgA de barrera y un déficit transitorio de la IgA secretoria

Aumento de histamina en el plasma y en la piel

Alteración de la función autosómica

- Piel fría con tendencia a la vasoconstricción prolongada
- Palidez centro facial
- Ojeras
- Aumento de la sudoración

Estímulos ambientales

- ✖ Invierno-Primavera
- ✖ Cambios bruscos de temperatura
- ✖ Humedad
- ✖ Climas secos y ventosos
- ✖ Ambientes calefaccionados
- ✖ Sobre abrigados

-Estímulos de contacto

- ✖ Lanas, fibras sintéticas
- ✖ Perfumes, suavizantes
- ✖ Detergentes y/o químicos de limpieza
- ✖ Cosméticos, tatuajes henna, esmaltes
- ✖ Pelos de animales
- ✖ Alimentos ácidos, picantes, cítricos (contacto perioral)

-Estímulos Psicológicos

- ✖ Vínculo padres-hijo alterado por llanto continuo, trastornos del sueño, inquietos
- ✖ Angustiados, tristes, preocupados por no poseer una “piel perfecta”
- ✖ Discusiones, peleas, enojos, vergüenza
- ✖ Mudanzas, fallecimientos, separaciones, etc.

Diagnóstico

Es necesario considerar los criterios consenso AAD, la clínica, el laboratorio y la biopsia cutánea.

Criterios consenso AAD:

-Prurito.

-Eccema con patrones específicos según edad.

-Lesiones flexurales presentes o previas

-Curso crónico o recidivante.

-Respeto de pliegues axilares e inguinales.

-Edad de comienzo temprano.

-Atopía (personal o familiar).

-Xerosis

-Hiperreactividad IgE.

-Queratosis pilar, ictiosis, hiperlinealidad palmar,

-Respuesta vascular atípica.

-Acentuación perifolicular, liquenificación, prurigo.

-Cambios oculares y periorbitales.

-Lesiones periorales y/o periauriculares.

Clínica

Fase Aguda, se da en el lactante y niños de primera infancia. Se caracteriza por la presencia de lesiones que comprometen rostro, región extensora, miembros y tronco.

Fase Subaguda, se da durante la segunda infancia. Se caracteriza por la aparición de lesiones que afectan zonas de flexión, los pliegues.

Fase crónica, aparece en la adolescencia y adultez. Se caracteriza por la presencia de lesiones que comprometen cara, cuello, nuca, espaldas, muslos, manos y pies.

Tratamiento

Se basa en la educación

- ✖ Rutina del cuidado de la piel:
- ❖ Baños (agua tibia, jabones syndet o cremosos, shampoo hipoalergénicos, etc)
- ❖ Humectación (varias veces por día sobre todo después del baño)
- ❖ Ropas (algodón, colores claros, evitar lanas, nylon, lycra. Evitar sobreabrigamiento, suavizantes, perfumes y contacto con productos químicos y de metal

Tratamiento medicamentoso

-*Antihistamínicos*; carbinoxamina, hidroxicina, difenhidramina, cetirizina, fexofenadina, desloratadina, levopromazina

-*Coticoides* tópicos, de baja o moderada potencia, durante un tiempo reducido, 2 veces por día, vendaje nocturno y evitar zonas oclusivas.

-*Inmunomoduladores tópicos*, Macrólidos producidos naturalmente por un grupo de hongos del suelo del género Streptomyces

Streptomyces tsukubaensis: Tacrolimus

Streptomyces hygroscopicus: Pimecrolimus

Se utiliza en la Dermatitis atópica moderada a severa que no respondan a tratamientos convencionales.

-UVB Banda Angosta: Indicaciones: En pacientes con Dermatitis atópica moderada a severa

Para pacientes no fotosensibles

<u>Terapeúticas sistémicas:</u>

<u>Indicaciones</u>

Pacientes con Dermatitis Atópica moderada o severa

Mala calidad de vida

Brotes intensos entre los tratamientos

Escasa respuesta tratamiento habitual

Considerar RA inmediatos y a largo plazo

Ciclosporina, Gammaglobulina, Interferón Gamma, Azatioprina

Relación con Asma:

Caracterizadas por un fenotipo en común, IgE específica para determinados alérgenos, alergenos en común, eosinofilia hemática, linfocitos TH2 en la fisiopatogenia

Cascadas de eventos inflamatorios crónicos.

Es uno de los criterios mayores de API.

La atopía es un factor predisponente para el desarrollo

Un niño con DA es de alto riesgo de asma

El 80% de los pacientes presentan IgE total elevada

Marcha atópica
Proceso en el cual un paciente sensible a un alergeno puede desarrollar diferentes tipos de síntomas alérgicos

Alergia alimentaria, dermatitis atópica, asma

INFECCIONES RECURRENTES EN EL NIÑO INMUNOALÉRGICO.

Coordina: Alejandro NUNELL
Participan: Gabriela MASTRANGELO-Luis MURILLO-Carlos ROCCO VIVIANI-Melanie DOLABJIAN-Pamela MUÑOZ

Comenzaremos el desarrollo del tema mencionando lo que aseguraba el Dr. Stiehm cuando, refiriéndose a los niños con infecciones recurrentes, los clasificaba en:

1. Niños probablemente sanos: 50%
2. Niños alérgicos: 30%
3. Niños crónicamente enfermos con tratorno no inmunológico: 10%
4. Niños inmunodeficientes: 10%

Ésta clasificación nos muestra que de la totalidad de niños con infecciones recurrentes sólo el 30% presenta trastornos del tipo inmunoalérgico de base. Dichas infecciones se localizan con mayor frecuencia en vía aérea y luego siguen la piel, el tubo digestivo, las conjuntivas y el oído medio.

1. Infecciones recurrentes en tracto respiratorio.

La incidencia de infecciones respiratorias es mayor en los 2 primeros años de la vida. En la Tabla 1 mostramos cual es la incidencia de infecciones por año según la edad:

Edad (años)		Infecciones/año
0-2		6-8
3-4		5
4-9		4
10-14		3

Tabla1.

No hay consenso respecto a los criterios médicos para establecer el diagnóstico de infección recurrente del tracto respiratorio, con excepción de la otitis media aguda, la cual se considera recurrente cuando se presenta en tres ocasiones durante seis meses o cuatro episodios en un año. Generalmente se acepta que la infección recurrente puede diagnosticarse cuando hay dos episodios de sinusitis en seis meses o tres episodios en un año; rinofaringitis con cuatro episodios en un periodo de seis meses u ocho episodios en un año, o bien seis episodios febriles de rinofaringitis en niños mayores de tres años. La neumonía recurrente se diagnostica cuando se presentan más de dos episodios en un año. En el caso de la laringitis y la bronquitis no se cuenta con criterios internacionales bien definidos para su clasificación dentro del grupo de padecimientos respiratorios recurrentes.

La definición clínica de infección respiratoria recurrente es la ausencia de cualquier condición patológica (inmunodeficiencia primaria o secundaria, fibrosis quística,

malformaciones de las vías aéreas, síndrome de cilios inmóviles y otros) que justifique la recurrencia de la infección.

1.1 Causas de infecciones recurrentes en vía aérea en pacientes inmunoalérgicos

Los niños alérgicos contraen más infecciones debido a la inflamación local de la mucosa respiratoria que caracteriza a la reacción alérgica y predispone a infecciones. La inflamación alérgica de la mucosa nasal puede facilitar la infección por rinovirus en individuos alérgicos. Se ha demostrado que las células epiteliales de los pacientes atópicos expresan ICAM-1 (molécula de adhesión intercelular) durante el proceso inflamatorio generado posterior a una exposición alergénica y aún en pacientes asintomáticos con rinitis alérgica. Esta molécula de adhesión es utilizada como receptor por los Rinovirus a nivel de la mucosa nasal. Por ello los individuos con aumento en la inflamación alérgica y mayor expresión de ICAM-1 tienen mayor susceptibilidad de padecer infecciones respiratorias de la vía aérea superior. Además, las células epiteliales de los pacientes asmáticos muestran una respuesta inmune innata defectuosa que podría en parte, explicar la recurrencia de las infecciones respiratorias bajas. Finalmente, la IL-13 que es una citoquina crucial en la inflamación alérgica parece reducir el clearance mucociliar facilitando de esa manera la adhesión de los virus a las células del epitelio respiratorio. Al mismo tiempo, las infecciones virales del tracto respiratorio bajo contribuirían con el inicio de la respuesta alérgica, al incrementar la permeabilidad de la mucosa o bien como resultado de la secreción de mediadores proinflamatorios inducida por el virus.

La inflamación de la vía aérea que resulta de una infección viral actúa de forma sinérgica junto con la inflamación alérgica para favorecer el progreso de un asma intermitente hacia persistente. Además, las interacciones entre las respuestas del huésped y éstos gatillan más comúnmente los ataques agudos de asma severo que requieren hospitalización.

Otro mecanismo es el del goteo retronasal, que permite que las citocinas inflamatorias y los mediadores en la nasofaringe sean inspirados hacia la vía aérea inferior y generen inflamación y broncoconstricción. Existen estudios en animales que lo demuestran. En la patogénesis de la enfermedad alérgica, la mayor comprensión de la participación del sistema inmunitario (linfocitos y células T) permite entender cómo la sensibilización a un alergeno, y la subsecuente inflamación local, pueden provocar inflamación alérgica en otros tejidos (reacción a distancia). La producción sistémica de IgE alergeno-específica que sigue a una sensibilización alérgica local, y la capacidad de las células T de migrar de los ganglios linfáticos regionales hacia otros tejidos, explican cómo la inflamación en la vía aérea superior puede llegar a la inferior. Estudios han demostrado que es posible la comunicación entre el órgano de choque, la medula ósea, el estímulo de células progenitoras y la sensibilización alérgica a distancia de la nariz, el pulmón, la piel y el sistema gastrointestinal y refuerza el concepto de alergia como una enfermedad sistémica con órganos de choque diferentes.

1.2 Efectos del Rinovirus

Lemansk y otros valoraron el efecto de alergenos inhalados en 10 individuos con rinitis alérgica e infección por rinovirus. Estos estudios indican que los rinovirus pudieran activar a los linfocitos e inducir la generación de citoquinas, que en circunstancias apropiadas pueden tener efecto proinflamatorio. Cuando los rinovirus interactúan con los macrófagos, éstos producen y secretan TNF alfa e IL-1 beta. Estas citoquinas pueden incrementar la expresión epitelial de moléculas de adhesión intercelular (ICAM-1 -el receptor principal de los rinovirus), facilitando así la infección viral y la perpetuación del proceso. Se ha observado activación de subpoblaciones CD3 y CD69 que se asocian a un incremento en la expresión de RNAm que es codificado por el IFN-gamma, el cual es secretado por los monocitos activados como consecuencia de la infección por rinovirus. Estos cambios generan efectos proinflamatorios en los eosinófilos y aumentan las proteínas de adhesión en el epitelio de las vías aéreas. Estas observaciones plantean la hipótesis de que las infecciones por rinovirus cambian el ambiente de citoquinas en las vías respiratorias bajas, si ocurre exposición al alergeno en este nuevo ambiente inflamatorio, es mayor la probabilidad y la intensidad de una inflamación alérgica. En el paciente con asma, el resultado final será un aumento de la inflamación y un empeoramiento de la enfermedad.

La relación entre las infecciones bacterianas y la atopía no parece tener un vínculo tan fuerte como las infecciones virales.

Los gérmenes más frecuentes encontrados en pacientes asmáticos son Haemophilus influenzae, streptococcus penumoniae, streptococco beta hemolítico, staphilococcus aureus, así como chlamidia pneumoniae.

1.3 Atopía y sinusitis recurrente

La inflamación de la mucosa, ya sea por alergia, infección u otras causas, puede obstruir el drenaje y la permeabilidad de los senos paranasales. Por lo que un proceso alérgico crónico incrementa el riesgo de sinusitis aguda y crónica. Mediante TAC se determinó que el 75-90% de los pacientes con asma padecen sinusitis crónica y en la mayor parte de los casos es completamente asintomática.

2. Infecciones recurrentes en dermatitis atópica

La piel de personas sanas puede presentar colonización por esafilococo, lo cual no sobrepasa el 4%. El 90% de los pacientes con dermatitis atópica tienen la piel colonizada por estafilococo aureus. Por razones inmunológicoas y locales la piel sana de los enfermos presenta estaficolocos aureus en el 60% de los casas y la piel de las lesiones llega hasta un 90% de colonización. La presencia de estafilococos en la piel exacerba el prurito. En lesiones cutáneas faciales en pacientes con enfermedad activa es donde se encuentra el mayor número de estafilococos, especialmente en las erupciones severas.

El estafilococo aureus se encuentra además colonizando las fosas nasales y debajo de las uñas. Los estafilococos coagulasa negativo y los no tipificables son los más frecuentes de observar.

2.1 Factores de la dermatitis atópica que favorecen la infección por estafilococos

- Existe un aumento de la adherencia de los estafilococos a los corneocitos atópicos
- Hay cambios en los lípidos y en la IgA secretora de la superficie cutánea que favorecen la infección
- Existe una relación directa entre severidad del cuadro e infección estafilococica
- El tratamiento con corticoides tópicos, mejora las lesiones y disminuye la cantidad de gérmenes

2.3 Papel patogénico del estafilococo

- La enterotoxina estafilococica B estimula a los linfocitns Th-2 con liberación de las interleuquinas IL-4 y 5 frenando la reacción Th-1 (disminuye la producción de intererón gamma)
- El estafilococo es capaz de actuar como superantígeno los cuales son capacees de amplificar y modular la inflamación.
- Al erradicar las bacterias con tratamiento antibiótico hay mejoría clinica de las lesiones

2.4 Otras infecciones.

El Pytirosporum ovale es un factor provocador importante de las lesiones de cuero cabelludo, cara y cuello en la dermatitis atópica. Los anticuerpos IgE anti P. ovale y anti cándida se correlacionan con la gravedad de las lesiones. También son susceptilbles a infecciones cutáneas virales que incluyen molusco contagioso y herpes simple

TOS CRÓNICA EN EL NIÑO CLÍNICA, DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO. Búsqueda bibliográfica.

Janisse Requena Olavarria, Cora Deandreis-Roberto Foyo-Vanesa Mendez-Gustavo Ferreyra

La tos es un **mecanismo de defensa del tracto respiratorio** cuya finalidad es la eliminación de partículas extrañas aspiradas y la remoción de materiales endógenos (secreciones, sangre, pus, líquido de edema o tejidos necróticos).

- Es el motivo de consulta más frecuente en el consultorio pediátrico.
- El resfrío común es la causa más frecuente de tos aguda (75% de los casos). Se considera normal en niños menores de 10 años entre 5-8 episodios de infección viral aguda x año (adultos 2-4).

Clasificación de la tos con criterio cronológico: pronap 2012. Scigliano.HNRG

Aguda		Dura menos de 3 semanas, proceso agudo autolimitado		
Persistente o subaguda		Perdura entre 3 semanas y 3 meses de un proceso agudo		
Crónica		Persiste por más de 3 meses la tos		
Recurrente		La tos reaparece con mayor frecuencia de lo esperado para la edad,		
		cada 7 a 15 días (con el mismo patrón)		

Tos persistente o crónica: es un desafío diagnostico y terapéutico. el síntoma de la tos se hace persistente o crónico dificultando las actividades diarias (lo social, la escolaridad, la alimentación, el sueño y la calidad de vida en general). Aproximadamente el 9% de los niños entre 7-11 años consultan por tos crónica.

Utilidad de signos y síntomas para predecir causas específicas de tos crónica. Revista Thorax 2006. Dpto. Medicina Respiratoria. Royal Children Hospital Australia

Según este artículo la tos crónica es aquella que persiste por más de 3 semanas.

Clasificación: - **Tos Específica**: (70%) en un estudio de 100 niños se encontró como predictores clínicos, la tos húmeda diaria (OR 9.34) sensibilidad 96%, el examen torácico (OR 3.60) especificidad 81% y las anormalidades radiográficas (OR 3.16) especificidad 94%. La principal causa, la bronquitis bacteriana en un 45%.

-**Tos No específica:** tos seca, se encontró en el 30% de los pacientes restantes.

Normas de calidad para el diagnóstico y tratamiento de la tos crónica en pediatría de atención primaria. Grupo de Vías Respiratorias de la Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria 2010. Callén Blecua MT, Praena Crespo M.

Estudios prospectivos demostraron que en la mayoría de los niños (más del 90%) la tos asociada a una infección respiratoria viral aguda (IRVA) dura menos de tres-cuatro semanas, aproximadamente de 4 días a 2 semanas. De acuerdo con eso, es lógico definir la tos crónica en Pediatría como una **tos diaria que dura más de cuatro semanas.**

Clasificación: En la práctica, resulta útil clasificar la tos crónica en específica e inespecífica.

- En presencia de tos productiva, radiografía de tórax patológica o una espirometría alterada la posibilidad de tener una causa **específica** es alta y obliga a realizar más estudios complementarios para llegar al diagnóstico.

- El termino tos **inespecífica** se utiliza para aquellos casos de niños con tos seca aislada, actividad normal y buen estado general en los que no se observan otros signos y síntomas de enfermedad y en los que la radiografía de tórax y la espirometría son normales.

Diagnóstico y tratamiento de la tos crónica en pediatría. Archivos Argentinos de Pediatría/ abril 2013. Saranz, Lozano(cátedra de alergia, UCA Córdoba Argentina), Rodríguez(Neumonología pediátrica, UCA de Santiago de Chile).

Se define como tos crónica en pediatría a aquella que persiste por **más de 8 semanas (2 meses),** suele ser la expresión clínica cardinal de numerosas patologías respiratorias y no respiratorias (**tos específica**). Cuando no puede reconocerse una causa se define como tos **no específica**, habitualmente de resolución espontánea. Un 5-10% de la población pediátrica padece de tos crónica.

Etiología: Pronap 2012. El origen de la tos puede estar en cualquier sitio del aparato respiratorio, desde las fosas nasales hasta la pleura por efecto de diferentes mecanismos, lo que determina un tipo de tos de timbre diferente y distinta signo sintomatología acompañante.

Puede ser: - Tos alta: originada en las VAS (por arriba del cricoides)

- Tos baja: originada en la VAI (por debajo del cricoides)

Espectro etiológico. Archivos argentinos de Pediatría

- **Lactante:** las infecciones (bronquiolitis, bronquitis), el asma, las anomalías estructurales de la vía aérea (malacia, estenosis, fístula tráqueo esofágica, anillos vasculares y fibrosis quística.

- **Niños preescolares:** síndrome de tos asociado a patologia de la vía aérea superior, las infecciones (sinusitis, adenoiditis, bronquitis

bacteriana), el asma (tos como variante de asma) y la aspiración de cuerpo extraño.

- **Niño de edad escolar y adolecente:** lo más frecuente es la rinosinusitis con descarga posnasal, la “tos como variante de asma”, las infecciones (sinusitis, tos ferina) y las causas psicógenas.

A cualquier edad se deben tener en cuenta también el ambiente tabáquico y el reflujo gastroesofágico.

Evaluación del niño con tos crónica:

La Historia clínica: tiempo de comienzo, evolución, tipo de tos, ritmo horario, factores agravantes, respuesta a tratamientos previos, productiva o no y síntomas asociados.

Examen físico: Incluyendo valoración pondoestatural, vías aéreas superiores (fosas nasales y faringe) e inferiores (auscultación pulmonar, conformación de la caja torácica).Una auscultación cardiaca patológica o la presencia de cianosis labial y ungueal apuntarán hacia anomalías cardiovasculares. La piel puede mostrar signos de atopía. La observación de dedos en palillo de tambor orienta hacia una enfermedad pulmonar crónica como la fibrosis quística.

- A veces **la observación de una crisis de tos proporciona las claves para hacer un diagnóstico específico.**

Exámenes complementarios: Es aconsejable la realización de una radiografía de tórax y una espirometría en la evaluación inicial (excepto si se ha llegado a un diagnóstico concreto de enfermedad leve que evoluciona favorablemente). La **radiografía de tórax** también está indicada en la tos postviral que al cabo de 3-4 semanas empeora o aparecen nuevos síntomas como fiebre o pérdida de peso. Una **espirometría**, dará información sobre la capacidad pulmonar y la obstrucción de la vía aérea y su reversibilidad mediante la prueba broncodilatadora.

Las **pruebas para el diagnóstico de sensibilización a aeroalérgenos** que pueden orientar hacia un problema relacionado con la alergia (rinitis o asma). La obtención de **esputo para cultivo**, reacción en cadena de la polimerasa (**PCR**) y **citología** son algunas técnicas recomendadas en sospecha de TBC. En ocasiones pueden ser necesarios **otros estudios**: Tomografía Axial Computarizada de Alta Resolución (TACAR) torácica, broncoscopía, test de sudor, inmunoglobulinas y otras para llegar al diagnóstico, en función de las características de la tos y el paciente. Esto hay que tenerlo en cuenta a la hora de decidir una derivación al neumólogo pediátrico.

Tratamiento: puede ser **etiológico o específico** o **Sintomático o inespecífico**, complemento del tratamiento específico. Medidas generales de hidratación (vaporterapia – nebulizaciones). Kinesiología respiratoria (secreciones difíciles de

eliminar – tos ineficaz en neuromusculares).Eliminación del hábito tabaquico y otros irritantes(sahumerios, incienso, desodorantes, insecticidas, etc). Antitusivos. Expectorante. Descongestivos

Hay alguna evidencia de que el humo del tabaco aumenta la tos crónica en niños, por lo que se debe aconsejar a los padres en este sentido e informarles sobre los programas de deshabituación al tabaco. No hay estudios sobre la homeopatía, acupuntura y hierbas chinas en la tos. No hay ninguna evidencia sobre el uso del uso de humidificadores, vaporizadores, ionizadores y filtros, por lo que no están recomendados.

Conclusiones: La tos crónica requiere una evaluación diagnóstica ordenada y precisa. En los niños el espectro etiológico es diferente al del adulto.La identificación causal debe ser seguida de un tratamiento específico. La terapéutica sintomática rara vez es necesaria, no esta exenta de efectos colaterales indeseables.

"La tos es el perro guardián de los pulmones que los protege de intrusos externos dañosos y de enemigos internos……. No obstante, los médicos, a menudo, nos empeñamos en indicar fármacos que duermen al perro guardián cuando más lo necesitamos"

CHEVALLIER JACKSON, 1920

ALERGIA A LECHE DE VACA

Dr. Edgardo Bevacqua. Pediatra alergista

La alergia a alimentos (AA) es un problema en aumento en la consulta tanto de pediatras como de alergistas, esta afección, sub diagnosticada, en nuestro medio no es causa frecuente de reacciones graves, como en EU donde el 40 % de la población infantil con AA tiene antecedentes de reacciones severas (1)

La AA, es tema constante de controversia en la literatura médica.

Nadie duda de su existencia pero, a través de los años ha adquirido una reputación dudosa. La ampliación del concepto de alergia a los alimentos, extendiéndolo a manifestaciones inespecíficas de intolerancia, han colaborado en ello. Recordamos la intolerancia a la Lactosa, común en la infancia como ejemplo.

Las reacciones adversas a alimentos se dividen en toxicas y no toxicas. Las reacciones no toxicas pueden ser inmunológicas (alergia a alimentos) o no inmunológicas (intolerancia a alimentos). Denominaremos alergia alimentaría a aquellas reacciones a alimentos de patogenia inmunológicas comprobada.

Reconocemos:

Alergia alimentaría: Es toda reacción alérgica donde esté involucrado un antígeno alimentario como desencadenante. La reacción es a distancia; rinitis, asma, eczema, etc.

Alergia digestiva: Es toda reacción alérgica donde el órgano de choque es el aparato digestivo, pudiendo también ser la causa un antígeno no alimentario o inhalante.

Intolerancia alimentaría: Reacción inducida por un alimento, debida a una deficiencia enzimática, un efecto farmacológico o idiopática, no tiene causa psicológica.

Aversión alimentaría: Reacción alimentaría de causa psicológica. Basada en una respuesta condicionada, inducida por la apariencia, olor, o sabor de un alimento.

Alergia a las proteínas de leche de vaca APLV

Puede presentarse como alergia alimentaria AA o alergia digestiva

La alergia a proteínas de la leche de vaca es frecuente en el niño, quizás la AA más frecuente en nuestro medio, nosotros encontramos en un estudio que realizamos en 264 niños de edades de 9 meses a 16 anos alergia a lácteos, en esa población, de 6,5%, debemos remarcar que ninguno era mayor a los 4 años, magnitud solo comparable a la sensibilidad sumada de los cereales 7,2 % (suma

de; maíz, soja, trigo y arroz). Estadística de otros autores, varían entre el 2 y el 7 % de APLV. En los adultos se presenta o se reconoce con menos frecuencia.

Es el primer alimento con el que entra en contacto el niño, a veces en forma temprana, en la primer semana de vida, cuando la necesidad o la ansiedad hace que reciba formulas de leches en polvo, ante la falta inicial de volumen lácteo en la madre. Los síntomas ante los que sospechamos alergia o intolerancia a LV se presentan, en la vida del lactante como; cólico, vómitos, diarrea, alteración del sueño, a veces con sibilancias o bronco espasmos de diversa magnitud, dependiendo de las características del niño, de la edad y de la magnitud de la ingesta. En un estudio realizado sobre Seiscientos nueve niños, 193 prematuro y 416 infantes a término, se investigo APLV con el siguiente criterio; clínica sospechosa, IgE positiva a LV o prueba de provocación oral abierta PPOA; positiva. En el 4,9% 27/555, se diagnostico reacciones adversas a LV, los síntomas principales; cólicos 13/27, gastrointestinales7/27, respiratorios 6/27, dermatitis atopica 1/27, RAST positivo 1/27, 13/27 toleraban la LV al año(2)

Vale recordar que en las AA con síntomas digestivos, podemos comprobar hiperreactividad bronquial, esto sugiere que la totalidad del sistema mucoso esta involucrado en la enfermedad (3)

Repetimos, la respuesta alérgica a las proteínas de LV debe distinguirse de la intolerancia a este alimento, en este caso la respuesta inflamatoria no puede demostrase que este mediada por el sistema inmunológico. La reacción a LV puede ser a una o más de sus proteínas, recordemos que en los aproximadamente 3 gramos de proteínas séricas, que contiene cada 100 ml, se reconocen más de 40 proteínas la mayoría 80% caseína y en el resto reconocemos; beta lacto globulinas, alfa lacto globulinas, albúmina sérica e inmunoglobulinas bovinas. La prueba cutánea positiva o el RAST positivo identifica la AA, la PPOA o PPODCPC la confirma, o indican una intolerancia.

Recordamos que la betalactoglobulina es una proteína que no existe en la especie humana y la encontramos en la leche materna en cantidades mínimas provienen de proteínas que pasan a la leche por la ingesta materna de lácteos. Cuando proponemos sustituir la LV, en los niños con alergia, debemos recordar que es frecuente las reacciones cruzadas (RC) con las proteínas lácteas de otros mamíferos; el riego d e RC es de, 92% con leche de cabra 4 % con L de yegua y 10% con L de ternera.

Causas de la APLV

¿Solo nos enfrenta a la alergia a PLV, el ingreso por oferta temprano de biberón con distintas formulas lácteas? La respuesta es no.

Volvemos a preguntarnos: ¿la lactancia materna es sinónimo de menor riego alérgico en general y en particular a LV? la respuesta es si. ¿El niño solo alimentado a pecho puede sensibilizarse? y nuevamente la respuesta es, sí. Los

antígenos (Ag) alimentarios pasan a través de la leche materna y más raramente hay paso transplacentario, mencionamos ya la betalactoglobulina. Las dosis necesaria para sensibilizarse es minima, nanogramos. El feto y el recién nacido se comportan como altos respondedores, su respuesta inmunológica es Th2. Hasta el 75% de los niños sensibilizados a LV y/o huevo estaban con lactancia materna en el trabajo de Pascual (4).

Como responde la mucosa digestiva a estímulos de Ag de alimentos o bacterias

Dosis pequeñas en altos respondedores atópicos con producción de IgE persistente

Dosis grandes en respondedores normales; IgE transitoria, luego IgG e IgA

Dosis muy grandes y repetidas, se cree traen tolerancia

La tolerancia oral es un posible mecanismo que permitiría evitar las respuestas inmunitarias frente a Ag alimentarios y a las bacterias que en condiciones normales se encuentran en la luz intestinal

Un estudio de seguimiento prospectivo de 20 años concluyo que niños con mayor concentración sérica de IgA a la edad de dos meses tiene mayor posibilidad de desarrollar síntomas alérgicos y/o sensibilización en la infancia y la adolescencia. En la leche materna distintas concentraciones de IgA no se relacionaron con posteriores síntomas de alergia en el niño (5)

Las características inmunológicas del alérgico en general y del lactante que se sensibiliza a alimentos es particular y seguramente se ira caracterizando. Las contestaciones inmunológicas de infantes a las proteínas de la leche de vaca que en 2-3% resultan alérgicas, puede depender parcialmente de factores genéticos (6) No es necesario remarcar la importancia de la alimentación con leche materna y el beneficio que trae en el niño y su posterior desarrollo inmunológico, ser paciente en la espera de la respuesta láctea de la madre, a la que debemos apoyar y disminuirle el estado de ansiedad, cuando el crecimiento ponderal del niño no llena sus expectativas, dictadas frecuentemente por inadecuada información. Se demostró apoyando este concepto que el TGF beta 1 o el TGF beta2 en la leche materna protegen a los lactantes y niños pequeños del desarrollo de alergias en la infancia (7). Este y otros beneficios, justifican el esfuerzo pediátrico en apoyo a la alimentación con leche materna. Investigando las carencias de niños sometidos a evitación por AA, algunos trabajos señalan la posibilidad en la AA en general y en la alergia a LV en particular, la posibilidad de déficit de vitaminas y minerales, indicando la posibilidad del déficit de vitamina D asociado a esta situación (8)

Clínica y diagnostico. Alergia a leche de vaca manifestaciones según la edad

Lactante: cólicos, alteración del sueño, ronquidos. Eczema prurigo, sibilancias persistentes de intensidad variable. Su estado general es bueno; progresa y sonríe.

Baja respuesta a beta 2 y corticoides. Frecuentemente PC y RAST a LV negativo. Respuesta positiva a dieta de eliminación /provocación

Primera y segunda infancia; un grupo, los sensibilizados a la caseína, (epitopos lineales) continúan con sibilancias o solo HRB, asma inducida por ejercicio, con o sin alteración del crecimiento, muchos son hiperactivos y grandes consumidores de lácteos, anemia ferropénica.

PC y RAST a LV y queso positivos, PPOA positiva.

Si suman otras sensibilidades, dificultan la interpretación de la dieta de eliminación / provocación

Nuevos conceptos

Las alergias y enfermedades autoinmune son condiciones crónicas inflamatorias, perpetuadas por las contestaciones inmunes impropias a los antígenos. Las alergias principalmente se manifiestan en los sitio de barreras medioambientales (la piel y mucosa) como el resultado de una contestación inmune impropia a los antígenos medioambientales, como los alergenos de comida y aeroallergenos. Las condiciones clínicas mayores comprenden eccema del atopico, el asma alérgica, rinoconjunctivitis alérgica, y alergias a alimentos.
El predominio e incidencia de desórdenes inflamatorios crónicos, incluyendo lalergias y asma, así como las enfermedades inflamatorias del intestino van en aumento.

Es posible que enfermedades inflamatorias del intestino (IBD) se asocien más frecuentemente con asma y alergia a la leche de vaca. Pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn el 18% tenian asma, los pacientes con colitis ulcerativa se habían diagnosticado como que tenían asma el 12% y/o APLV antes del diagnóstico de IBD, con mucho más frecuencia que los controles 9%. (9)

Luisa Businco decía que, si la IgA baja los IC aumentan. Agrega que los IC aumentan en colitis, M absorción, celiaquia, dermatitis herpetiforme, hemodideroris pulmonar, hemorragias intestinales por LV.

Los microbios son uno de los factores medioambientales que juegan un papel importante formando respuestas inmunes normales y patológicas. También debemos considerarlo

Varios conceptos explican el efecto de los microbios en el desarrollo de estas condiciones, incluso la hipótesis higiénica y la hipótesis del microbiotica.

Recientemente, la dinámica del desarrollo intestinal de la colonización microbiana, su efecto en las contestaciones inmunes innatas y adaptables (homeostasis), y el papel de factores medioambientales, como la nutrición y otros, ha sido extensamente investigada.

Hay ahora además, creciente evidencia que una perturbación cualitativa y cuantitativa en la colonización (disbiosis) se asociado con el trastorno de la contestación inmune y el desarrollo de varios desordenes inflamatorios crónicos (10).

Terapéutica basada en el diagnostico

Ante la sospecha de AA, especialmente si es a PLV, debemos intentar un diagnostico seguro. Ya que su evitación, la de lácteos, trae problemas en la dieta, sociales y resistencia familiar importante. Estos no solo deben aceptar sino además participar en el diagnostico.

Diagnostico. La base desde luego es la historia clínica, donde los síntomas actuales, que ya enumeramos y los antecedentes personales nos orientan. La historia familiar de rechazo a lácteos, o síntomas alérgicos de etiología desconocida que podamos asociar a APLV, deben tenerse en cuenta.

Los pasos siguientes serán identificación de la sensibilidad específica; pruebas cutáneas, RAST a las distintas proteínas lácteas y a LV entera. Ante resultados negativos o positivos, debemos obligatoriamente confirmar la APLV o la intolerancia con una PPOA de eliminación y provocación. Suprimimos la LV y sus derivados 30 días y luego reintroducimos primeros sus derivados periódicamente y luego LV para reconocer las formas lácteas más agresivas o las toleradas.

Para la dieta de eliminación seguimos las normas de la sociedad Española de inmunológica y alergia pediátrica (SEICAP). La trascribimos

1. Deben eliminarse de la dieta, la leche de vaca y todos los derivados lácteos: yogur, queso, flan, natillas, cuajada, mantequilla, nata, crema de leche, arroz con leche, etc…
2. No pude tomar queso ni leche de cabra, de oveja o de búfala (mozarella)
3. Leer atentamente las etiquetas de los alimentos. Dentro de una misma categoría, unos pueden llevar proteínas de leche de vaca y otros no
4. Las proteínas de la leche de vaca pueden aparecer bajo diversas denominaciones: Caseinato de sodio, Caseinato de calcio, Caseinato potásico, Caseinato magnésico, Hidrolizado proteico, Caseína, Suero láctico, H4511 (caseinato cálcico), H4512 (caseinato sódico), Lactalbúmina y Lactoglobulina.
5. En la elaboración de pan de panadería, pan de molde o de "Viena" se emplean este tipo de substancias. Hay que tener especial atención con dichos productos, informándose debidamente en la panadería de consumo habitual.

6. Productos etiquetados como "no lácteos" contienen con frecuencia caseinato sódico.

Agregamos nosotros la supresión de clara de huevo, alérgeno altamente asociado a APLV, por similitud de epitopes que favorecen las reacciones cruzadas.

Confirmado el diagnostico y en colaboración con Pediatra y Nutricionista indicamos la dieta de evitación, que se prolongara el tiempo necesario, hasta que los nuevos desafíos nos indiquen la aparición de tolerancia.

No tenemos experiencia en la desensibilización oral a LV los trabajos publicados, indican su efectividad, creemos que aun faltan tiempo y experiencia para incorporar este tratamiento. (11 – 12)

Evolución y pronóstico

El pronóstico en cuanto a tolerancia clínica es favorable en la mayoría de lactantes y niños pequeños con hipersensibilidad inmediata a proteínas de leche de vaca, consiguiendo la tolerancia clínica de las proteínas de leche de vaca el 28-56% al año de edad, el 60-77% a los 2 años y el 71-87% a los 3 años.

Bibliografía.

(1)Alergias alimentarias infantiles: diagnóstico actual, el tratamiento y las estrategias de gestión. Mayo Clinic Proceedings 2013, Vol 88 (5): 512 26)

(2)Adverse reactions to milk in infants Bente Kvenshagen, Ragnhild Halvorsen, Morten Jacobsen Journal Compilation C _ 2007 Foundation Acta Pædiatrica/*Acta Pædiatrica* 2008 97, pp. 196–200

(3) Thaminy A, Lamblin C, Perez T, Bergoin C, Tonnel AB allaert B. Increased frequency of asymptomatic bronchial yperresponsiveness in nonasthmatic patients with food allergy. Eur Respir J 2000 Dec;16(6):1091-4 Related Articles, Books

(4) Pascual C. Actas XIV congreso de la S. Española de alergia e inmunológica 1984. Pág. 142-6 Cant A. Br. Med J 1985; 291: 932-5

(5) Serum immunoglobulin A concentration in infancy, but not human milk immunoglobulin A, is associated with subsequent atopic manifestations in children and adolescents: a 20-year prospective follow-up study Clinical and Experimental Allergy 2011;Vol 41(5):688 696)

(6) *Savilahti, E.M.; Ilonen, J.; Kiviniemi, M.; Saarinen, K.M.; Vaarala, O.; Savilahti, E* Human Leukocyte Antigen (DR1)-DQB1*0501 and (DR15)-DQB1*0602 Haplotypes Are Associated with Humoral Responses to Early Food Allergens in Children.*International Archives of Allergy and Immunology 152(2):169-177, 01/05/2010*

(7) Oddy WH, Rosales F. A systematic review of the importance of milk TGF-beta on immunological outcomes in the infant and young child Pediatric Allergy and Immunology 2010: 21(1): 47-59.

(8) Milk allergy and vitamin D deficiency rickets: a common disorder associated with an uncommon disease Joyce W. Yu, MD*; Gary Pekeles, MD†; Laurent Legault, MD‡; and Christine T. McCusker, MD *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2006;96:615–619.

(9) Lauri J. Virta, yMerja Ashorn, and zKaija-Leena Kolho Cow's Milk Allergy, Asthma, and Pediatric IBD _ (JPGN 2013;56: 649–651)

(10)Holger Garn, PhD,a Joana F. Neves, PhD, et al. Effect of barrier microbes on organ-based inflammation, (J Allergy Clin Immunol 2013;131:1465-78.)

(11) *Giovanni Battista Pajno, Lucia Caminiti, Paolo Ruggeri, Raffaele De Luca, Daniela Vita, Mario La Rosa, Giovanni Passalacqua.* Oral immunotherapy for cow's milk allergy with a weekly up-dosing regimen: a randomized single-blind controlled study. Annals of Allergy Asthma & Immunology *Vol: 105 Nro: 5 Págs: 376 - 381 Fecha: 01/11/2010*

(12) Longo G, Barbi E, Berti I y colaboradores. Specific oral tolerance induction in children with very severe cow´s milk-induced reactions The Journal of Allergy and Clinical Immunology 2008; 121: 343-7.

DESARROLLOS PNIE PARA EL NIÑO CON ASMA

Lic Leandro Bevacqua. Integrante del Comité Psique de AAIBA. Colaborador en cátedra Diagnostico y tratamiento de Adultos y Gerontes de Universidad del Salvador.

A partir de los trabajos realizados dentro del campo de la Psiconeuroinmunoendocrinología (PNIE) en los últimos años, especialmente en la población infanto-juvenil, podemos concebir al asma como una enfermedad plurifactorial en donde se presenta una predisposición genética que eclosiona ante múltiples desencadenantes, entre los cuales se incluyen los de origen psicológico, siendo el estrés el más estudiado. Estableciéndose así una relación entre los mecanismos psicológicos y el desencadenamiento, mantenimiento y alivio de la sintomatología asmática.

Por eso se debe tener en cuenta como esta patología impacta en el desarrollo de la personalidad del sujeto, en especial dentro de la población infanto-juvenil que se encuentran en formación de la misma. Lo cual puede verse reflejado a través de un aumento en dificultades a nivel escolar, debido a los frecuentes ausentismos, alteraciones en el desarrollo de vínculos sociales y la frecuente aparición de trastornos psicopatológicos asociados

Se ha podido demostrar así en múltiples trabajos como la población infanto-juvenil con sintomatología asmática presenta un nivel de ansiedad superior a la media a causa del efecto traumático que generan en el paciente los desencadenamientos de las crisis. Las mismas producen un aumento de ansiedad debido a la tensión emocional generada por la falta de control relacionada a las dificultades respiratorias y sensaciones de ahogo, así como también por el carácter intermitente y la gran variabilidad de estímulos que pueden ocasionarlas. Es ante esta impresión de imprevisibilidad y falta de control que los pacientes tienden a desarrollar sentimientos de inferioridad, introversión y pensamientos depresivos, que pueden traer como consecuencia una disminución en la adhesión al tratamiento y consiguiente control de su patología. Al mismo tiempo, debido a estos procesos, los niños y adolescentes tienden a desarrollar una elevada activación cognitiva en forma de expectativa relacionada al desencadenamiento de las crisis, que termina generando una mayor activación fisiológica y un aumento en el nivel de atención en relación a los estímulos circundantes. Desarrollándose incluso ciertos condicionamientos psicológicos que pueden independizarse y producir el desencadenamiento de una crisis.

Debido a estos aspectos que participan en el desarrollo de la personalidad del paciente se puede observar un mayor nivel de comorbilidad, en especial dentro de la población adolescente, con ciertas psicopatologías como fobias, trastornos histéricos y depresivos, trastornos comportamentales en relación a un adecuado desarrollo de competencias sociales y generación de vínculos afectivos, trastorno de déficit atencional (TDAH) y ciertas alteraciones de aprendizaje.

A partir de estos desarrollos puede pensarse como influyen estas situaciones, vivenciadas en la infancia y de carácter traumático, sobre la salud de los pacientes, ya que los estresores psicosociales (entendidos como aquellos que surgen de la percepción subjetiva de las experiencias internas y externa, condicionados por factores genéticos y experienciales) pueden generar alteraciones sobre el sistema PNIE. Por lo que podemos recurrir al concepto de carga alostática siendo aquel resto que queda cuando las personas a lo largo del desarrollo de su vida ante situaciones estresantes recurren a un proceso de alostasis donde se activan una serie de mecanismos biológicos adaptativos que procuran la recuperación de la homeostasis; sin embargo este proceso, frente a situaciones recurrentes o con alto grado de activación, tiende a generar un desgaste dentro del sistema psiconeuroinmunoendrocrino en respuesta a estas tensiones generando dicha carga. Sus consecuencias pueden evidenciarse en una contribución al desarrollo posterior de emociones negativas como ansiedad y depresión e incluso alteraciones dentro de las funciones metabólicas, cardiovasculares y respiratorias. Dando cuenta así de cómo aquellas experiencias traumáticas tempranas de la vida, ya sean de carácter real o subjetivo, impactan en el sistema biológico.

Además es necesario remarcar la influencia circular que se genera en la relación vincular entre el niño y su familia que puede contribuir al mantenimiento y aumento de la sintomatología asmática. Siendo así que suele encontrarse un mayor nivel de disfunción familiar en aquellas que poseen algún miembro infanto-juvenil con patología asmática, debido al desgaste emocional que se produce en los padres por alteraciones en el proceso de adaptación a sus nuevos roles a partir de dicha patología, generándose de esta forma sensaciones de frustración, hostilidad e incluso en ciertos casos trastornos depresivos. Observándose niveles de estrés superiores a la media en estos padres, con mayor nivel en el caso de las madres. Y generándose también ante esta falta de control por parte de los padres un vínculo de sobreprotección en relación al infante, especialmente en las figuras paternas. A su vez dichas características vinculares suelen encontrarse asociadas a un aumento en la prevalencia e intensidad de la sintomatología asmática del niño junto la producción de beneficios secundarios al síntoma como dificultades en el desarrollo de la autonomía del infante

Ante estos desarrollos es necesario tener en cuenta la realización de terapias familiares en estos pacientes, esencialmente en aquellas donde la psicoeducación ocupa un lugar privilegiado, ya que permiten una mejor comprensión de la enfermedad y manejo del clima familiar. Contribuyendo de esta manera a una disminución de la ansiedad entre los miembros de la familia, asociado esto a una reducción de síntomas y repercusiones emocionales propias de la patología asmática. Asimismo, es necesario realzar el compromiso de los padres en relación al ámbito escolar, lo que permitiría que la escuela se convierta en un espacio donde los chicos puedan sentirse más seguros y contenidos, lo cual ayudaría a mejorar su rendimiento académico y la percepción de sus propias capacidades

Bibliografia consultada

- Alberto Vidal G. Marcela Matamala. Asma infanto-juvenil y trastornos psiquiátricos. Sociedad Chilena de Enfermedades Respiratorias 2013
- Jaime Eduardo Guzmán-Pantoja y Equip. Disfunción familiar en pacientes pediátricos con asma. XII Congreso Estatal de Medicina Familiar. Mexico 2008
- Juan Carlos Fernández Rodríguez, Carmen González García. Presencia de factores psicológicos en pacientes con asma bronquial. Revista Iberoamericana para la Investigación y el Desarrollo Educativo 2013
- Luciana D'Alessio, José Bonet, Mariana Suárez-Bagnasco, Pedro Forcada, Mecanismos Neurobiológicos, Carga Alostatica. Información Científica Gador 2012
- Margaret D. Hanson y Equip. Socioeconomic status and inflammatory processes in childhood asthma: The role of psychological stress. Edith Chen. Canada 2006
- Maria Elvira Caso Espina. La sobreprotección parental como factor asociado en el asma bronquial en niños. Psicologia y Salud Mexico 2006
- Yorke J, Shuldham C. Terapia familiar para el asma crónica en niños (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. 2005

ALERGIA A DROGAS

Diagnóstico de alergia a drogas "in vitro"

Dr. Norberto Héctor Isaías Bertoya: Bioquímico Inmunólogo, Docente de "Alergia en Atención Primaria de la Salud" Facultad de Ciencias Médicas – U.N.R.

Introducción:

Existen Eventos Adversos a Medicamentos (E.A.M.) que se pueden clasificar el Errores de Medicación (E.M.) y Reacciones Adversas a Medicamentos (R.A.M), y estas últimas pueden ser Reacciones Predecibles (80% de la RAM) o Impredecible (El 20% restante), Entre las predecibles se encuentran: Efectos Colaterales**,** Sobredosificación**,** Interacción**,** Efectos Secundarios**,** Toxicidad Acumulativa**,** Toxicidad Retardada**,** Exacerbación y entre las impredecibles Idiosincrasia**,** Intolerancias y Reacciones Alérgicas (Esta última con base inmunológica).

Las Reacciones alérgicas fueron clasificadas por Gell y Coombs en Tipo I (IgE), Tipo II (IgG,IgM), Tipo III (Inmunocomplejos), Tipo IVa (Mastocitos y Macrófagos),Tipo IVb (Eosinófilos), Tipo IVc (Citotoxicidad) y Tipo IVd (Neutrófilos) y los medicamentos pueden inducir cualquiera de estas patologías.

El Laboratorio en Inmunoalergia:

Se han desarrollado metodologías diagnósticas para identificar los alérgenos responsables de los distintos tipos de reacciones, pero los mayores esfuerzos se dedicaron a predecir reacciones tipo I, quizás debido a que cursan con síntomas más graves y hasta mortales.

El primer método comercial para determinar IgE sérica fue el P.R.I.S.T. (Paper Radio Immuno Sorbent Test) y si bien la determinación de IgE total no tiene valor predictivo en el diagnóstico de alergia medicamentosa, esta técnica derivó en el R.A.S.T. (Radio Allergo Sorbent Test) para cuantificas IgE específicas, reemplazado posteriormente por enzimoinmunoensayos. Con la finalidad de incrementar la sensibilidad surgió el C.A.P. que utiliza una fase sólida de nitrocelulosa capaz de fijar mayor cantidad de alérgeno, pero sin lograr mayor especificidad.

Para antibióticos beta-lactanticos el R.A.S.T. tiene un valor predictivo negativo del 81.5% y el C.A.P. del 77.1%, pero ambos tiene muy bajo valor predictivo positivo.

En nuestro medio existe un test de captura que utiliza alérgenos en fase líquida (ALLER gen) y posee diez drogas para ser analizadas.

Los síntomas que se producen en las reacciones Tipo I son consecuencia de la degranulación de los Basófilos sensibilizados, por ello se han diseñado a lo largo del tiempo el Test de Degranulación de Basófilos, el Test de Liberación de Histamina y últimamente el Test de Activación de Basófilos (T.A.B.). Este último utilizando la metodología de Citometría de Flujo permite detectar la proteína gp53, propia de los gránulos, mediante el uso del monoclonal CD63 y también midiendo la sobre-expresión del marcador CD203c, con muy buena sensibilidad y especificidad para algunos fármacos. En una segunda etapa el basófilo libera mediadores sintetizados de novo como los derivados del ácido araquidónico: prostaglandinas, tromoboxanos y leucotrienos; esto se utilizó para diseñar el C.A.S.T. (Cellular Antigen Stimulation Test) consistente en incubar los leucocitos del paciente con el alérgeno en estudio e IL 3 y posterior medición de los sulfidoleucotrienos por E.L.I.S.A., esto remeda lo que ocurre “in vivo”.

En las reacciones Tipo II es posible identificar las inmunoglobulinas responsables utilizando el CAP-IgG y también la Hemoaglutinación Pasiva.

Finalmente la técnica ELISPOT permite, detectando interleuquinas y otras citoquinas, detectar una célula T sensibilizada entre 100.000 células.

HERRAMIENTAS DE DIAGNÓSTICO IN VITRO PARA SENSIBILIDAD A FÁRMACOS NO IGE DEPENDIENTE.

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.

Contar con una herramienta de diagnóstico in vitro de alta sensibilidad y buen valor predictivo para determinar la susceptibilidad de un paciente a un medicamento sigue siendo un ideal a alcanzar.

Cuando un fármaco genera una verdadera reacción de hipersensibilidad de tipo I (o reacción alérgica propiamente dicha), se sintetiza una IgE específica que podría ser detectable en el suero del paciente o por la inducción de un aumento de marcadores de membrana de mastocitos y basófilos activados que se evalúan por técnicas de citometría de flujo.

Sin embargo, lo que se denomina *sensibilidad a medicamentos,* incluye situaciones donde las células efectoras del sistema inmune se activan sin la presencia de la IgE específica, generando la misma sintomatología clínica, pero sin una verdadera respuesta inmunitaria adaptativa. Dentro de este grupo de reacciones *pseudo alérgicas,* se inscriben numerosos fármacos, estabilizantes y aditivos de drogas y alimentos, diversas moléculas que se emplean como excipientes en distintas formas farmacéuticas y radiocontrastes iodados. En estos casos, entonces, no hay IgE específica para detectar ni aumento significativo registrable de marcadores de membrana. En estas circunstancias, el Test de Degranulación de Basófilos Humanos (TDBH) sigue resultando un recurso de diagnóstico in vitro a tener en cuenta.

Paralelamente, el diagnóstico de hipersensibilidad de tipo IV carece en la actualidad de ensayos in vitro de rutina, pero sí se la está estudiando por citometría de flujo en lo que se conoce como test de proliferación o transformación linfocitaria (LTT).

En esta presentación se analizará nuestra experiencia en la Unidad de Alergia, Asma e Inmunología Clínica con respecto al TDBH en el diagnóstico de sensibilización pseudoalérgica a medicamentos y la aplicabilidad del LTT para dermatitis de tipo celular.

PRUEBAS CUTÁNEAS: PRICK TEST, IDR.

Claudio A. Fantini: Médico Clínico, Alergólogo e Inmunólogo. Jefe de Servicio Alergia e Inmunología. Clínica Colón. Mar del Plata Servicio de Alergia e Inmunología Hospital Interzonal de Agudos Oscar Alende. Mar del Plata.

Los alergólogos nos vemos enfrentados a diario con la necesidad de resolver problemas de Reacciones Adversas a Drogas, sean éstas alérgicas o no, debiendo diferenciar otros efectos producidos por tales medicamentos (3)
La frecuencia de alergia medicamentosa es digna de tenerse en cuenta, y según algunas estadísticas, el 15% de los pacientes hospitalizados refieren haber sufrido al menos una reacción alérgica a uno o más fármacos.

El paciente atópico no tiene mayor predisposición a hacer reacciones alérgicas a penicilina, pero cuando se presentan son más severas y con mayor riesgo de reacciones anafilácticas fatales.

Una reacción alérgica implica de por sí un mecanismo inmunopatológico de base, siendo fundamental que exista un contacto previo con el medicamento, que produzca sensiblización del individuo, y un posterior tiempo de latencia, para que al siguiente contacto se desencadene el cuadro.(2)
Posiblemente uno de los problemas más difíciles de resolver entre las enfermedades alérgicas sea el diagnóstico de alergia a medicamentos: las características hapténicas de la mayoría de los fármacos, la gran cantidad de productos existentes en el mercado, el tipo de reacción inmunológica desarrollada, con su gran variedad de síntomas, la gran confusión tanto de los pacientes como de los médicos, contribuyen a la dificultad del diagnóstico etiológico.(2), así hay que tomar en consideración que no se trate de una reacción colateral, secundaria, tóxica o idiosincrásica. Se debe explicar al paciente éstas dificultades diagnósticas y los riesgos que pueden correrse con algunas pruebas, como también la validez relativa de los resultados obtenidos, en caso de ser negativos. Es decir, *la inconveniencia de una actitud maximalista en el diagnóstico*. (2)

Médico Generalista	Alergólogo	Mec Inmunológico
sobredosificación	alergia	Tipo I (IgE)
Efectos colaterales		Tipo II (Citotoxicidad)
Ef secundarios		Tipo III Inmunocomplejos
Interacciones		Tipo IV Celular
Intolerancia	Pseudoalergia	
Idiosincrasia		

En las pruebas clínicas o “in vivo” se intenta reproducir la reacción alérgica en el propio sujeto, lo que de por sí conlleva un cierto riesgo, incluso de muerte, por lo que sólo se realizan en casos seleccionados.
Entre las pruebas cutáneas incluimos el prick test, la intradermorreacción, el test del parche y la prueba de provocación progresiva controlada a drogas.

Su indicación es detectar la presencia de IgE específica frente a un alergeno introducido en la piel, para confirmación de una sospecha clínica en pacientes con antecedentes de reacciones de hipersensibilidad inmediata, fundamentalmente con penicilina (56%) y pirazolonas (22%), y excluyendo a AINE y estudios preanestésicos.

Los pacientes con historia de reacciones alérgicas a penicilina, tienen un riesgo aumentado 4-6 veces de presentar reacciones a betalactámicos, con 5-10% de reacciones anafilácticas de las cuales 0.2-0.5% son fatales.
La prueba cutánea más sensible es la IDR, que está contraindicada si hubo un prick test positivo previo.

La rentabilidad diagnóstica de la *prueba por punción* es inversa al tiempo transcurrido desde la reacción. Después de una reacción aguda, se presenta una declinación en la positividad de test de 10% por año y a los 10 años ésta desciende a 20%. La mayor eficacia se obtiene en las reacciones mediadas por IgE, generalmente provocadas por Betalactámicos, pirazolonas, relajantes musculares, aminoglucósidos y sulfametoxazol. Pero si son negativos, *NO DESCARTAN* que sea un proceso mediado por IgE.

Debe leerse a los 15-20 minutos, pero según las características de la reacción puede requerirse lecturas a las 48 y 72 hs. evidenciando el fenómeno de Arthus.

Los betalactámicos pueden determinar reacciones alérgicas por los cuatro mecanismos de Gell y Coombs, pero el principal es el mediado por IgE. La penicilina se degrada en forma espontánea a reactivos intermediarios que actúan como haptenos: 95% corresponde a benzil peniciloil (BPO), que es el determinante mayor, y 5% a los determinantes menores penicilloate, penilloate y la misma penicilina.
La prueba cutánea con PPL y benzylpenicilina (como el único determinante menor) detecta el 97% de los reactores potenciales y prácticamente el 99% de los pacientes con test negativos, pueden ser tratados con la penicilina sin problema. De hecho no se ha descrito ninguna reacción anafiláctica en estos casos. En los pacientes con test cutáneos positivos e historia positiva de reacciones alérgicas, el riesgo de reacciones inmediatas generalizadas es de 50-70% y cuando la historia es negativa, el riego es del 10%.

En general la prueba cutánea con la benzylpenicilina es también predictiva para otros antibióticos betalactámicos (235), sin embargo, hay pacientes con reacciones a cadenas laterales de la ampicilina, la amoxicilina y la cefalosporina que pueden no ser detectadas por el test.

En la práctica, el test cutáneo con la penicilina para evaluar el riesgo potencial de una reacción mediada por IgE, está reservada para pacientes con historia que sugiere reacción alérgica en quienes la administración de la droga es indispensable y no está indicado en pacientes con historia fuertemente positiva.
Aun cuando los test positivos para PPL corresponden en general a pacientes con reacciones urticarianas que no comprometen la vida y los positivos a MDM indican

mayor riesgo de anafilaxis, debe considerarse todo test positivo como indicación de posibles reacciones serias.
En niños, los TC deben hacerse previo RAST específico.
Las pruebas cutáneas están contraindicadas en reacciones tardías con riesgo vital, como Sindrome de Stevens-Johnson, Necrólisis epidérmica tóxica, agranulocitosis, síndrome de hipersensibilidad a anticonvulsivantes.
Estos equipos de diagnóstico no se hallan disponibles en Argentina.

Las Pruebas de Provocación consisten en poner de manifiesto la sintomatología clínica referida por el paciente tras la exposición al alergeno, cuando no es posible demostrarlo por otras técnicas diagnósticas. De la propia definición podemos deducir que son pruebas que conllevan un riesgo para el paciente, por lo que hay que tomar todas las precauciones.

La Prueba de Provocación Progresiva Controlada es el ÚNICO MÉTODO diagnóstico que establece relación causal de un fármaco con la reacción. Está contraindicada ante sospecha de reacciones tardías ó sistémicas de riesgo. Sólo se realizará si NO EXISTE DROGA ALTERNATIVA para tratar al paciente, y evaluando una eventual desensibilización, en un medio adecuado para tratar posibles reacciones por hipersensibilidad. Ej TPPC penicilina

Dosis mg	**Dosis Unidades**
0.001	1 u
0.005	10
0.01	20
0.05	100
0.10	200
0.50	800
1	1.600
10	16.000
50	80.000
100	160.000
200	320
Aplicar dosis total	
400.000 u Penicilina G=250 mg de otros	

Si la reacción adversa es compatible con un cuadro de anafilaxia el diagnóstico se realizará por anamnesis.
Si se decide realizar un protocolo de estudio se comenzara por Pruebas cutáneas. Son útiles las pruebas a pirazolonas. No se dispone de experiencia suficiente con otros AINES.

Cuando se sospecha un mecanismo de intolerancia a AINES hay que saber que no hay un protocolo de estudio universalmente aceptado y que el diagnóstico se puede establecer definitivamente cuando aparece una reacción tras la ingesta de un AINE.
Aunque por la historia clínica puede llegarse a la sospecha de intolerancia, el diagnóstico solo puede establecerse con certeza por medio del test de provocación con AINES.
Hay tres tipos de test de provocación dependiendo de la vía de administración: oral, inhalativa y nasal.

En la mayoría de los pacientes, una vez que ha aparecido la intolerancia a Aspirina se mantiene durante toda la vida. Así las provocaciones repetidas con Aspirina son positivas, aunque su intensidad y el espectro sintomático pueden variar. Pero en ocasiones una provocación positiva puede negativizarse pasados varios años.

Es importante entonces la Historia clínica, basada en el uso frecuente (por indicación médica o automedicación) de drogas, relación temporal entre la administración del medicamento y la aparición de los síntomas, etc. Frecuentemente el diagnóstico será presuntivo, debido a la falta de disponibilidad y las limitaciones de los tests diagnósticos.

Las pruebas cutáneas son útiles para detectar IgE específicas de alérgenos de alto peso molecular, como los inhalantes, pero pocas veces para las drogas, excepto penicilina e insulina. Tienen alto valor predictivo para penicilina, pero menor o aún no establecida confiabilidad con otras drogas, como la insulina por ejemplo. El Test de Provocación Progresiva Controlada es entonces nuestro Gold standard.

No se recomienda premedicación con antiH1 y corticoides, porque enmascaran los síntomas leves.(1)

Bibliografía:

(1)Brasó Aznar, J y otro. Alergia a Drogas, en Manual de Alergia Clínica, 2003, pág 564
(3) Sanchez de la Vega. Conferencia:" El especialista frente a la reacción alérgica a las Drogas de su uso habitual" En el libro del VII congreso Argentino Multidisciplinario de Asma, Alergia e Inmunología, vol IX N°1, 2007 pag 29-40
(4) Métodos diagnósticos en alergia.Técnicas *in vivo* e *in vitro*. *M. Fernández-Benítez.*
Protocolos diagnósticos y terapéuticos en pediatría,en Inmunología clínica y alergología cap 15 pág 153 a 166
(5) Middleton Elliot Jr, Reed Charles E, Ellis Elliot, y cols.: Allergy. Principles and Practice. Ed. Mosby, l998.
(6) Giner Muñoz,M Pediatr Integral 2005;IX(8):623-641
(7) Black CA. Delayed type hypersensitivity: Current theories with an historic perspective. DermatolOnline J 1999; 5:7.

TALLER VÍAS AÉREAS SUPERIORES

OMA RECURRENTE ASOCIADA A DÉFICIT SELECTIVO DE IG A

Dra. Silvia Patricia Muriño
Médica ORL. Residencia realizada en el Hospital Italiano.
Médica ORL-planta del Hospital Piñero.
Médica planta de Swiss Medical y Clínica Bazterrica.
Curso de posgrado de Auditoría y Calidad en la Atención Médica en el Distrito II de la pcia. de Bs. Aires
Curso Superior de Transplante y Donación de Órganos realizado en Médicos Municipales
Curso Superior de Administración Hospitalaria realizado en Médicos Municipales.
Cursando el 1er. Año de la Carrera de posgrado de Alergia e Inmunología en AAIBA.

Introducción:
La otitis media aguda es la infección bacteriana más frecuente en Pediatría. La mayor incidencia se observa entre los 6 y 36 meses de edad con un segundo pico entre los 5 y 7 años. En nuestro país se calculan 200.000 casos al año en niños menores de 7 años. Los factores de riesgo incluyen: edad entre 6 y 18 meses, sexo masculino, mal medio socioeconómico, tabaquismo en el medio, concurrencia a guardería, meses de invierno, alimentación por biberón y alteraciones inmunológicas. Estas últimas pueden sospecharse en aquellos pacientes en los que se observe la presencia de OMA con mala respuesta al tratamiento antibiótico y OMA recurrente principalmente si se asocia con infecciones recurrentes y de mala evolución de los aparatos respiratorio y gastrointestinal, enfermedades autoinmunes, enfermedades malignas y alérgicas. No debemos dejar de lado el considerar una inmunodeficiencia, que podríamos llamar por inmadurez del sistema inmune, conocida como transitoria y que corresponde hasta aproximadamente el 4° año de vida. Por encima de ésta edad estaríamos presentes al verdadero caso de déficit selectivo de IgA. Tampoco debemos dejar de lado que ambas, tanto la secretora como la sérica deben encontrarse con niveles bajos, no así el resto de las Ig.

Objetivo
Describir dos casos de OMA recurrente asociados a déficit selectivo de IgA y realizar una revisión de la bibliografía.

Casos clínicos:
Se presentan dos pacientes con diagnóstico de OMA recurrente asociado a déficit de IgA.

R.O. (> 1 año)

Antecedentes:

1. OMA recurrente con mala respuesta al tratamiento
2. Internación por Mastoiditis (Tratamiento: Ceftriaxona)
3. Otorrea fétida persistente

Estudios:

1. TAC: otomastoiditis derecha
2. Laboratorio: anemia ferropénica. Tratamiento: sulfato ferroso.
3. Dosaje de Inmunoglobulinas: IgE 3,7mg/dl (N) – IgA 30mg/dl (VR 70-120mg/dl)

Conducta:

1. Recibió tratamiento con Budesonide nebulizado y Cloranfenicol
2. Se realizó derivación a Inmunología para completar estudio.

S.V.(2 años):

Antecedentes:

1. OMA recurrente
2. Varicela (2 meses de vida)
3. Impétigo a repetición
4. Episodios de diarrea
5. Broncoobstrucción recurrente

Estudios:

1. TAC: lesión en oído medio
2. Laboratorio: anemia ferropénica. Tratamiento: sulfato ferroso
3. Dosaje Inmunoglobulinas: IgE 87,7 (A) – IgA 57mg/dl (VR: 70- 120 mg/dl) – IgAs < 1mg/dl

Conducta:

1. Interconsulta con Cirujano ORL quien indica tratamiento con Budesonide + Isoptofenicol con mala respuesta
2. Se inicia tratamiento con inmunoestimulador con buena respuesta hasta el momento.

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. En estos casos, más aún si se asocian con otras patologías tales como diarrea crónica, signos dermatológicos crónicos, alergias y otras enfermedades infecciosas recurrentes o de difícil tratamiento, se debería pensar en el déficit de inmunoglobulinas y realizar el screening correspondiente.

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 descripto 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 Mycoplasma. La porción polisacárida del St. Pneumoniae fue encontrada en el 55% del material extraído de las OM 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 enterovirus 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.

Conclusión:

El motivo de la presentación es resaltar que, siendo la OMA la infección bacteriana más frecuente en los niños, es importante la sospecha de alteraciones inmunitarias en pacientes con OMA recurrente o de difícil tratamiento, más aún si se asocia con otras enfermedades de etiología infecciosa, autoinmune o alérgica, ya que la confirmación de una inmunodeficiencia permitirá instaurarer un tratamiento precoz y realizar los estudios y el seguimiento que requiere el paciente.

Bibliografía:

TACI Mutation in Common Variable Inmunodeficiency.Rima Rachid, MD,
Division of Inmunology , Children's Hospital , Boston.
Progression of Selective IgA Deficiency to Common Variable Inmunodeficiency.
Asghar Aghamohammadi , Javad Mohammadi.
Departament of Allergy and Clinical Inmunology of Children's Medical Center, Asthma and Allergy Research Institute of Medical Sciences, Tehran, Iran.
Infant Presenting with Recurrent Infections and Low Inmunoglobulins.M.A.Whelan, W.H.Hwan.
Division of Allergy and Inmunology, Thomas Jefferson University, Philadelphia, PA.
Inmunological Status in the Aetiology of Recurrent Otitis Media with Effusion.Masja Straetemans, Selma P. Wiertsema.
Departamento f Paediatric Inmunology, University Medical Centre Utrecht, Wilthelmina Children's Hospital Utrecht, Utrecht, The Netherlands.
The Clinical Syndrome of Specific Antibody Deficiency in Children.R.J. Boyle, A. Balloch.
Departament of Paediatrics, Departament of Allergy and Inmunology, Royal Children's Hospital, Victoria, Australia.
Inmunological Screening of Children with Recurrent Otitis Media.Selma P. Wiertsema,Ph.D, Reinier H. Veenhoven, MD.
Nelson. Tratado de Pediatría.Editorial Mac Graw Hill-Interamericana. 15º Ed. 1997.

OTITIS MEDIA AGUDA RECURRENTE
LACTANCIA MATERNA COMO FACTOR PROTECTOR.

Mariela Bustamante
Médica especialista en pediatría/Recertificación del título de especialista otorgado por la UBA./Residencia completa en el Hospital gral de agudos Parmenio Piñero. Medica pediatra de planta del Hospital Parmenio Piñero./Miembro titular de la sociedad argentina de pediatría./Ayudante de cátedra de pediatría, unidad docente hospitalaria del Hospital Parmenio Piñero./Docente del Curso superior de pediatría dependiente de la UBA, con sede en el hospital Parmenio Piñero.

Introducción

La otitis media es una de las enfermedades más comunes en la infancia. A los 3 años de edad, más de dos terceras partes de los niños han padecido al menos un episodio de otitis media y un tercio padecerá tres o más .

Es poco frecuente en los primeros 6 meses de vida y adquiere su máxima frecuencia entre los 6 y 11 meses, probablemente coincidiendo con la depleción de las inmunoglobulinas de transferencia maternoplacentaria. La lactancia materna también tiene un papel protector(1)

Otitis media aguda (OMA): es inflamación e infección de la mucosa del oído medio de comienzo agudo y con una duración menor de 3 semanas

Otitis media aguda recurrente(OMAR)**:** se define como, 3 o más episodios en tres meses o 4 o más en seis meses, con otoscopía normal entre los mismos.

Los niños con otitis media recurrente, quienes se muestran sanos, no requieren investigaciones de laboratorio. La deficiencia de Ig A es encontrada en algunos niños con OMAR, pero no es infrecuente encontrarla en niños sin OMAR.

Las deficiencias selectivas de Ig G pueden ser encontradas en niños con OMAR quienes suelen tener infecciones sinopulmonares frecuentes.

Deben realizarse estudios en todos los niños, con OMAR, en quienes la efusión persista por 3 meses o más sin mejoría, en quienes el desarrollo del lenguaje se ha retrasado o en quienes la audición esté en descenso.

Lactancia como factor protector

La leche de madre es un fluido,también llamado tejido vivo. La leche humana provee energía y el adecuado perfil de nutrientes para sostener el crecimiento y desarrollo normales durante los primero seis meses de vida. Aporta también un número de factores no nutricionales de enorme valor biológico,es decir,

inmunoglobulinas, hormonas y otros componentes bioactivos que actúan como señales biológicas y confieren protección en la infancia y la edad adulta

Los llamados factores bioactivos, imposibles de reproducir en las fórmulas infantiles, comprenden factores protectores contra microrganismos: inmunoglobulinas, hormonas, factores de crecimiento, inmunomoduladores y agentes antinflamatorios.
La leche humana modula el desarrollo de la función inmune en el recién nacido. El timo del lactante amamantado duplica el tamaño comparado al que recibe fórmula infantil. La protección antinfecciosa está provista por la IgA, IgG e IgM en la leche materna (inmunidad pasiva) y de los factores que facilitan la maduración de la respuesta innata del lactante. La IgA es el componente principal: el recién nacido consume 4g/d en las primeras 24hs de vida y 1g/d los 4 días siguientes ofreciendo protección al bebé contra los patógenos presentes en el entorno madre-hijo.

Un análisis específico (3 estudios) de “lactancia exclusiva” durante más de 3 meses o más de 6 meses comparado con “ninguna lactancia” mostró una marcada reducción en los casos de otitis media aguda (odds ratio ajustado = 0,5 IC 95% 0,36-0,70) en los casos de lactancia exclusiva de ambas duraciones con respecto a ninguna lactancia.

El mayor riesgo de infección en neonatos e infantes se debe a la inmadurez de su

sistema inmune y a sus inadecuadas barreras mucosas y epiteliales.

La leche humana, entre otros factores, suple la respuesta inmunológica inmadura del lactante dándole numerosos factores bioactivos que, de manera dinámica, afectan la inmunidad innata adaptativa de la mucosa del niño frente a agentes infecciosos específicos. Si bien las inmunoglobulinas son mejor conocidas como factores bioactivos en la leche materna; existen otros factores bioactivos y múltiples mecanismos que contribuyen a la protección inmune que recibe el niño a través de la leche materna.

La mayoría de los factores bioactivos son activos a nivel de la mucosa. Las inmunoglobulinas (Ig) son los componentes bioactivos mejor estudiados de la leche. La inmunoglobulina predominante en la leche materna es la IgA secretoria (IgAs) con contenidos de IgM e IgG mucho menores. El calostro contiene mayor cantidad de inmunoglobulinas que la leche transicional o madura. Las inmunoglobulinas se unen a antígenos microbianos específicos, bloqueando la unión y adhesión al receptor, mejorando la fagocitosis y modulando la respuesta inmune local. La IgA secretoria identificada en la leche materna se puede unir a una larga lista de agentes microbianos específicos (bacterias, virus, parásitos y hongos)

La lactoferrina actúa a través de la quelación del hierro lo cual limita el crecimiento

bacteriano, bloquea la absorción/ penetración de los virus y la adhesión de las bacterias a las células mucosas.

La lisozima ha demostrado actividad de adhesión a las endotoxinas; aumenta la activación de los macrófagos y contribuye a la lisis de la pared de las células bacterianas.

La caseína limita la adhesión de las bacterias a la célula huésped y facilita el crecimiento de las bifidobacterias (actúa como un prebiótico).

La lactoalbúmina participa en el transporte de calcio, aumenta el crecimiento de las bifidobacterias y una forma de lactoalbúmina (modificada en el intestino) afecta la modulación inmunológica.

Los carbohidratos son un componente nutricional importante de la leche materna.

Algunos carbohidratos específicos (lactosa, oligosacáridos y glicoconjugados) también actúan como factores bioactivos.

Los oligosacáridos actúan como material prebiótico facilitando el crecimiento de bacterias probióticas. Tanto los oligosacáridos como los glicoconjugados se unen a antígenos microbianos específicos.Los lípidos (triglicéridos, ácidos grasos polinsaturados de cadena larga y ácidos grasos libres) lisan a muchos virus.

Los nucleótidos, nucleósidos y ácidos nucleicos componen más del 15% del nitrógeno no-proteico de la leche humana. Los nucleótidos actúan en el metabolismo energético, la producción de ácido nucleico y la transducción de señales. Estas actividades están muy aumentadas en la activación y replicación celular durante una respuesta inmune activa.

Factores antinflamatorios

La inflamación puede ser al mismo tiempo protectora y dañina. Un gran número de factores bioactivos en la leche materna actúan a nivel de la mucosa intestinal sin estimular una respuesta inflamatoria significativa lo que limita el daño tisular. La lactoferrina bloquea la activación del complemento. La lisozima limita la formación de radicales de oxígeno tóxicos e inhibe la quimiotaxis neutrófila. Algunas enzimas disrumpen las moléculas inflamatorias por ejemplo; la catalasa destruye el peróxido de hidrógeno, las histaminasas destruyen la histamina y la arilsulfatasa degrada a los leucotrienos. Los receptores solubles presentes en la leche materna (IL-1Ra, STNF-alpha R1 y R2) se unen a las citoquinas y bloquean sus efectos de estimulación inflamatoria. Algunas vitaminas específicas A, C, y E, presentes en la leche materna en concentraciones más altas que en la leche de vaca, contribuyen a los efectos anti-inflamatorios de la leche humana al recoger los radicales de oxígeno. La catalasa, la glutation peroxidasa y la lactoferrina tienen efectos antioxidantes. Las prostaglandinas de la leche humana limitan la producción de superóxido en el intestino. Todos estos factores funcionan conjuntamente, a través

de diferentes mecanismos antinflamatorios, limitando el daño por la inflamación a nivel de la mucosa y permitiendo el crecimiento continuo y el desarrollo de la barrera mucosa. En síntesis, lo que compone el efecto inmunológico protector de la leche humana en el niño en desarrollo, es la suma de los efectos individuales de muchos factores bioactivos y la compleja interacción entre ellos.

Investigaciones posteriores han mantenido el debate. A favor del efecto protector han seguido publicándose nuevos trabajos. Los más importantes tal vez sean los de Kero, que realiza un estudio prospectivo sobre 5.365 niños de 0-12 meses de edad cribando las variables de confusión mediante regresión logística, encontrando un efecto protector sobre la incidencia de OMA de lactancias maternas muy prolongadas (iguales o mayores de 9 meses); y Duncan, que demuestra que la lactancia al pecho de forma exclusiva durante más de 4 meses protege las otitis media aguda recurrentes.

Los autores reportan, que al menos en los primeros 3-6 meses, la lactancia materna tendría un efecto protector, sobre la ocurrencia de OMA y OMAE. Se informa que el pico de incidencia de OMA en el grupo de los alimentados a fórmula, se manifiesta entre los 3 a 6 meses , y en los alimentados a pecho exclusivo, al año de edad.

Si bien la evidencia no es concluyente, numeroso estudios sugieren un beneficio de la lactancia materna en la incidencia de OMA. De todos modos, no debemos preocupar a la madre, y comentarle que las otitis son algo muy frecuente y en general autolimitadas. También debemos hablarle, de que hay otros factores más determinantes, tal como la exposición al tabaco en el hogar, la concurrencia a guarderías ,la presencia de hermanos que puedan padecer infecciones respiratorias., la falta de inmunizaciones contra haemophilus y neumococo, entre otros. El objetivo, es poder contener a la madre primeriza, mermando su angustia, y pudiendo contar que parece haber una diferencia en cuanto a la propensión de otitis y lactancia, pero que eso solo es uno de los elementos de prevención.

Bibliografia

1. Robert M. Lawrence. Infecciones y lactancia materna .Pronap 2011 modulo 1 captulo 1

2.C. García Vera, F. Galve Royo, E. Peñascal Pujol, F. Rubio Sevillano, M.J. Olmedillas Alvaro. Otitis media aguda durante el primer año de vida y su relación con algunos factores de riesgo. VOL. 47 Nº 5, 1997. Anales españoles de pediatría

3. Torre ,M **.**Efecto protector de la lactancia sobre la ocurrencia de otitis media aguda en niños. Evidencia Actualización en la Práctica Ambulatoria - Vol. 11 Número 2: Marzo-Abril 2008 .

4. Duncan B, Ey J, Holber CJ, Wright AL, Martínez FD, Taussig LM.Exclusive breast-beeding for at least 4 months protects against otitis media. Pediatrics 1993; 91:867.

5. Primer Curso Latinoamericano a Distancia de Nutrición Infantil. HNRG. *Lactancia Materna - Dra Marta B. César.*

EL NIÑO CON INFECCIONES RECURRENTES: UN DESAFÍO PARA EL PEDIATRA

Dra. Romina P. Pascale
Médica Pediatra
Residencia realizada en Htal de Niños Ricardo Gutierrez (1999-2003)
Pediatra de cabecera en Policonsultorio OSECAC Alte. Brown.
Coordinadora médica Pediatría Policonsultorio OSECAC Alte Brown

Las infecciones respiratorias recurrentes son un motivo de consulta habitual en el consultorio de Pediatría del primer nivel de atención y generan una gran preocupación en los padres.

Las infecciones respiratorias son frecuentes en los primeros años de vida y en general se asocian a una mayor exposición a agentes infecciosos en una etapa en que la función del sistema inmune es inmadura. También se asocia con la presencia de ciertos factores favorecedores como ser:

- Asistencia a guardería
- Exposición al humo del tabaco
- Hacinamiento
- Estacionalidad
- Contaminación ambiental

El desafío del Pediatra es diferenciar entre aquellos niños normales con infecciones recurrentes debidas a los factores antes mencionados, de aquellos con una condición patológica subyacente, inmunológica o no, dentro de las cuales se encuentran:

1) Defectos estructurales y enfermedades asociadas a mayor susceptibilidad a infecciones:

   - Enfermedades alérgicas
   - Desnutrición
   - Diabetes mellitus
   - Cardiopatía congénita descompensada
   - Fibrosis quística
   - Nefropatía crónica
   - Reflujo gastroesofágico

2) Enfermedades genéticas asociadas a déficit inmune
3) Inmunodeficiencias primarias o secundarias.

Dado que el diagnóstico precoz de inmunodeficiencia redundará en una mejor calidad de vida del paciente es necesario plantearse el diagnóstico diferencial en pacientes que presenten las siguientes condiciones:

1) Otitis media aguda recurrente: 3 o más episodios en 6 meses o 4 o más en 1 año. Otitis perforada. Supuración crónica.
2) Sinusitis recurrente: 2 o más episodios en 1 año. Gérmenes no habituales. Evolución tórpida.
3) Neumonía a repetición: 2 o más episodios en 1 año. Infección por gérmenes no habituales o por gérmenes habituales pero con evolución tórpida.
4) Uso crónico de ATB (2 o más meses) con poca mejoría del cuadro o requerimiento de ATB endovenoso
5) Retraso en crecimiento y desarrollo.
6) Abscesos cutáneos recurrentes
7) Úlceras orales recurrentes después del primer año de vida.
8) Infecciones persistentes
9) Caída tardía de cordón (mayor a 1 mes)
10) Antecedente familiar de IDP.

Evaluación del niño con infecciones recurrentes

1. **Anamnesis:** debe detallarse edad de inicio, frecuencia de las infecciones, localización, posible agente etiológico, gravedad, evolución, respuesta al tratamiento instaurado. Existencia de otros síntomas. Antecedentes familiares.

2. **Examen físico**

3. **Antropometría y curvas de crecimiento**

Con los datos obtenidos se podrá ubicar al paciente dentro de uno de los siguientes grupos:

1) ***Niño probablemente sano (50%):***

- Crecimiento y desarrollo normales
- Enfermedades con gérmenes habituales y virus comunes
- Infecciones de tracto respiratorio superior
- Períodos libres de enfermedad
- Nódulos linfáticos palpables

2) ***Niño probablemente alérgico (30%):***

- Crecimiento y desarrollo normales
- Tos y sibilancias asociadas a infecciones respiratorias
- Facies alérgica
- Enfermedades afebriles con poca respuesta a antibióticos pero buena a antialérgicos y eliminación de alérgenos

3) ***Niño con enfermedad crónica sin inmunodeficiencia (10%):***

- Retraso del crecimiento
- Infección con patrón clínico repetitivo
- Infección repetida por gérmenes no identificados
- Síntomas relacionados a otras patologías: distensión abdominal, dermatitis, auscultación patológica, etc.

4) Niño con inmunodeficiencia (10%):

- Retraso del crecimiento
- 2 o más infecciones severas (meningitis, neumonía, artritis, osteomielitis)
- Infecciones graves por gérmenes de baja virulencia
- Sin períodos libres de enfermedad
- Ausencia de ganglios linfáticos
- Múltiples lugares de infección

Exámenes complementarios

En aquellos pacientes que se encuentran en los grupos 2, 3 y 4 se inicia el estudio con determinaciones básicas que orientarán el diagnóstico y que incluyen:

- Hemograma completo
- VSG
- ASTO
- Proteinograma electroforético
- Rx Torax, cavum y senos paranasales
- Actividad del complemento
- Dosaje de inmunoglobulinas: cabe destacar que la deficiencia selectiva de IgA es el defecto más frecuente con una prevalencia que oscila entre 1/223 y 1/1000 según los distintos autores.

En nuestro país se la define en niños de 4 años o más con niveles de IgA sérica por debajo de 7mg/dl en más de una determinación. Por debajo de los 3 años de edad se han detectado déficits transitorios.

El déficit puede ser total o parcial y asociarse a déficit de subclases de IgG, principalmente IgG2 e IgG4.

La deficiencia selectiva de IgA se presenta como una enfermedad heterogénea que puede ser asintomática o sintomática. La forma de presentación sintomática se caracteriza por infecciones recurrentes a nivel de aparato respiratorio alto y bajo (OMA recurrente, sinusitis, neumonía), enfermedades gastrointestinales (enfermedad celíaca, diarrea crónica), enfermedades autoinmunes (artritis

reumatoidea, LES) , neoplásicas (linfoma tracto gastrointestinal) y alérgicas (asma, eccema atópico).

Con los resultados obtenidos se realizará la derivación a Inmunología para continuar el estudio y eventual tratamiento de aquellos niños con sospecha de ID.

Manejo del niño con inmunodeficiencia

Una vez confirmada la inmunodeficiencia el pediatra debe reforzar las medidas de prevención generales relacionadas con lavado de manos, medidas de higiene personal, contacto con personas enfermas, exposición ambiental (humo de tabaco, polvo, etc) e inmunizaciones del niño y sus convivientes.

La quimioprofilaxis puede ser útil en modificar pronóstico y evolución de algunos pacientes pero debe ser adecuada a tipo de inmunodeficiencia, gérmen más probable y tolerancia del individuo.

También debe estar atento a la aparición de signos de infección, iniciar tratamiento antibiótico inmediatamente para evitar complicaciones y mejorar el pronóstico y consultar con el especialista a fin de realizar un mejor seguimiento.

Bibliografía

1) Nelson. Tratado de Pediatría. 15° Edición. Ed. Mac Graw Hill-Interamericana, 1997:

2) Martínez J. Claves de Medicina Infantil. 1° Edición. Ed. Ceriani Hnos. Buenos Aires, 2007:

3) Rezaei N, Aghamohammadi A, Notarangelo L. Primary Inmunodeficiency Diseases. Ed. Springer, 2008: 113-117

4) Bezrodnik L et al. Evaluación clínica e inmunológica de 90 pacientes con deficiencia selectiva de inmunoglobulina A. Arch Argent Pediatr 2003; 102(5): 375-381

5) J. de la Flor i Brú. Conducta del pediatra de atención primaria ante el niño con infecciones recurrentes. CAP Sant Vicenc. San Vicenc dels Horts. Barcelona

6) Paradise JL. Otitis media aguda recurrente y otitis con efusión. Correo de la SAP, 2003: 3-5

7) Martino M, Ballotti S. The children with recurrent respiratory infections: normal or not? Pediatr Allergy Inmunol 2007:18(supl 18): 13-18

8) Grupo de Trabajo de Inmunología Pediátrica. Guías de manejo: medidas generales de prevención de infecciones y quimioprofilaxis en las inmunodeficiencias primarias. Arch Argent Pediatr 2011; 109(3):267-273

9) Mindel E. Abordaje integral del niño con infecciones respiratorias recurrentes.Jornadas Nacionales conjuntas de Alergia e Inmunología en Pediatría. Mayo 2010

¿PUEDE PREDECIRSE LA OTITIS MEDIA RECURRENTE A TRAVÉS DE MARCADORES INMUNOLÓGICOS O GENÉTICOS?

Dra. Silvia Mabel Arizcuren
Medica ORL MN 54806 MP Chubut 988 Comodoro Rivadavia - Chubut
Ex Residente Servicio ORL Hospital Italiano Bs As
Ex Instructor Residentes Servicio ORL Hospital Italiano Bs As
Miembro Asociado de IAPO (Interamerican Association of Pediatric Otorhinolayngology)
Miembro Asociado de la SAV (Sociedad Argentina de la voz)
Miembro Asociado de FASO (Federación Argentina de sociedades ORL)

La otitis media es una de las enfermedades que más frecuentemente se diagnostica en la población pediátrica.

Si bien no existe una definición aceptada de propensión a la OMA, se acepta que al hablar de otitis media aguda recurrente nos referimos a un niño que ha tenido 6 episodios antes de los 6 años de vida o 6 episodios en un lapso de 1 año. Un fuerte indicador de riesgo de OMA recurrente en un niño está dado por haber tenido un episodio de OMA antes de los 6 meses de vida. La importancia de la herencia se confirma por diferencias de género y étnicas, también hay una estrecha correlación con historia familiar de hermanos que padezcan OMA

Los neumococos y Haemophylus influenzae no encapsulado son los agentes etiológicos más frecuentes en la OMA recurrente. Hay más de 80 tipos conocidos de neumococos siendo los grupos 3, 6, 14, 18, 19 y 23 los responsables del 70 a 80% de las otitis

Con respeto al Haemophylus los no encapsulados son los responsables en segundo término después del neumococo de las OMA

Aún está en discusión cuales son los antígenos más importantes en provocar la respuesta de Atc.

El interés se focaliza en 6 proteínas externas de membrana (P1 –P6) y un lipopolisacarido.

.Si bien la mayoría de estas proteínas no tiene funciones bien establecidas, algunas pueden actuar como adhesinas y otras cumplir funciones de porinas...

La proteína que se encuentra en mayor concentración es la llamada P2 (b/c)

El Lipooligosacarido es un componente estructural de la membrana externa celular e interviene en la pátogenicidad de este microorganismo.

Existen factores de inmunidad humoral relacionados con las defensas del huésped contra neumococo y Haemophylus, el factor más importante de virulencia del neumococo es el polisacárido capsular.

El Haemophylus influenzae es susceptible a la muerte a través del complemento .La inserción de complejo C5b-9 en la membrana externa bacteriana provoca la desorganización de la membrana y la muerte celular.

Hay cambios fisiológicos relacionados con la edad

La función de linfocitos T y B es generalmente inmadura durante la primera infancia. Los linfocitos de los recién nacidos pueden ser accionados para producir Ig M a niveles de adultos pero no Ig G, sin embargo la concentración de Ig G en

sangre de cordón es al menos tan alta como en los adultos, aunque disminuye al mínimo a los 4 o 5 meses de vida, llegando a niveles de adulto entre los 5 a 7 años de vida. La Ig M aumenta durante los 3 primeros meses de vida hasta alcanzar el 50% del nivel de un adulto, en cambio la Ig A aumenta muy lentamente y los niveles de un adulto se alcanzan recién en la pubertad

Existen influencia de factores hereditarios, los marcadores de cadenas pesadas son designados Gm y los marcadores de cadenas livianas kappa se denominan Km. En los seres humanos los individuos G2m(n) positivos parecen tener concentraciones más altas de atc específicos contra muchos polisacáridos bacterianos. La respuesta de Atc es mejor en individuos Km (1) positivos que en los Km (1) negativos

Se encuentra bien establecido las asociaciones de diversos grados entre la prevalencia de MHC clase II y Atg HLA en diversas enfermedades. Una asociación parece existir entre las glicoproteínas de los grupos sanguíneos y los Atc a OMA. Las glicoproteínas con especificidad tipo 14 son probablemente precursoras de los grupos sanguíneos ABO.

¿Que caracteriza a los niños propensos a OMA recurrente?

Entre los factores de inmunidad humoral y características hereditarias de niños propensos a OMA recurrente debemos mencionar:

1) Grupos ABO sanguíneo
2) Concentración de Ig y subclases
3) Concentración de atc séricos específicos y células B
4) Prevalencia de Atg HLA
5) Alteraciones en activación del complemento

1) Grupos ABO

Niños con OMA causada por neumococo tipo 14 tienen la misma distribución en los grupos sanguíneos como en la población normal estudiada en Suecia. en el extremo opuesto una prevalencia significativamente elevada de grupo 0 se observo niños tratados por otopatia serosa. También se encontró una combinación entre el primer episodio de OMA antes del primer año de vida y el hecho de que la madre fuera Grupo A. El riesgo demostrado era de 26.77 ($p<0.0001$).

2) Concentración de IG y subclases

Se ha reportado que niños con bajas concentraciones de Ig G 2 padecen mas infecciones por H Influenzae que aquellos con niveles normales

Un déficit de Ig A S observado en niños con OMA recurrente parece promover la fijación de las bacterias a la pared del cavum

3) Concentración de Atc séricos específicos y células B

Las concentraciones séricas de Atc contra OMA por neumococo eran significativamente menores en los niños predispuestos a OMA que en los otros niños, bajas concentraciones de estos Atc fueron encontradas en sangre de cordón, se hipotetizo que las madres de estos niños podrían tener pobres respuestas a Atg bacterianos

Por citometria de flujo de células B, concentraciones significativamente mayores de células con Atg CD 19, CD 24, CD 20, CD 22 y HLA –DR se encontraron en niños propensos a OMA recurrente

4) Prevalencia de Atg HLA

En niños con OMA recurrente se encontró una prevalencia de Atg HLA –A2 con respecto al resto de los niños y la prevalencia de HLA-A3 menor, pero en niños con otopatia serosa crónica la prevalencia de HLA 2 y HLA 3 eran de la misma magnitud que los controles. Estos hallazgos indican la importancia de factores hereditarios en OMA recurrente, aun sin saber si estas asociaciones son primarias o secundarias, debido a un desequilibrio de enlace con otros factores HLA

5) Disturbios en activación de Complemento

Como conclusión un incremento del número de células inmaduras B, una disminución de la concentración de atc Ig G séricos específicos para neumococo 6 A, ser HLA 2 positivo y haber tenido el primer episodio de OMA antes de los primeros seis meses de vida constituyen la combinación de marcadores inmunológicos y hereditarios que pueden predecir las OMA recurrente en un niño

Bibliografia:

1 Morgan, Levinsky Clinical significance of Ig A deficiency Archives of disease in childhood, 1988, 63, 579-581

2 Leman Yel Selective Ig A deficiency Journal of clinical immunology Jan 2010 1-18

3) Shkalim V, Monselize Selective Ig A deficiency in children in Israel Journal of Clinical Imunology 2010, 30(5) 761-765

4) Gross Sharon, Blaiss M Role of Inmunoglobulin subclasses ams specific antibody determinations in the evaluation of recurrent infection in children J Pediatric 1992 Oct 131(4) 516-522

5) Asghar Aghamohammadi, Mostafa Moin Inmunologic evaluation of patients with recurrent ear, nose and throat infections American Journal of Otolaryngology .Head and Neck Medicine and Surgery 29 (2008) 385-392

6) Prellner Karin, Olof Kalm Are there immunological or genetic markers that can predict recurrent acute otitis media? Ann NY Acad Science 1997 Dec 29; 830: 70-81

7) Yamanaka N, Hotami M Inmunological deficiency in “otitis prone “children Ann NY Acad Science Dec 29, 830: 70-81

8) Tamargo I, Caracterización de aislamiento de H Influenzae en Cuba 2005 Tesis

9) Kerr M The structure and function of human Ig A Biochem J 1990; 271:285-296

CALIDAD DE VIDA Y RINITIS ALÉRGICA

Dr. Carlos Daniel De Luca, Medico egresado de la Universidad de Buenos Aires. Especialista Universitario en Otorrinolaringología.
Dra. Claudia Medina. Medica egresada de la Universidad de Buenos Aires. Especialista Universitaria en Otorrinolaringología.

La prevalencia de la rinitis alérgica es alta y no ha cesado de aumentar durante las últimas décadas.
Este fenómeno parece relacionarse con el estilo de vida occidental y con el entorno urbano.

La rinitis alérgica deteriora la calidad de vida y el rendimiento laboral limitando actividades cotidianas e inclusotas expectativas sociolaborales del paciente.
La gravedad de la rinitis alérgica se establece basándose en el impacto que tiene en la calidad de vida y no en la intensidad de los síntomas. Varios factores han hecho que la rinitis alérgica acapare la atención de médicos, pacientes y gestores de salud. Tanto el aumento de la prevalencia en los últimos años como el incremento de la morbilidad y la carga económica y social fueron los puntos de interés en todos los ámbitos.

Debemos recordad que la rinitis alérgica puede influenciar negativamente sobre el rendimiento escolar y la productividad laboral ya que disminuye la capacidad de atención y la concentración. Esta enfermedad constituye de esta manera un riesgo muy importante en el desarrollo en sus actividades cotidianas de los pacientes que la padecen.
Solo para enumerar una serie de comorbilidades sin entrar en detalle en cada una de estas se enuncian las más frecuentes: conjuntivitis, asma, sinusitis, respiración bucal, poliposis nasal, dermatitis atopicas, alteraciones del sueño, otitis media, cefaleas, insomnio, etc. Como es fácil de comprender todas estas comorbilidades afectan y atraviesan la vida de los pacientes que padecen rinitis alérgica alterándoles la calidad de vida.

Es así que un grupo de expertos en salud se reunió para formular los cuestionario de calidad de vida relacionados con la salud con el objetivo de "*determinar los efectos funcionales de una enfermedad y el tratamiento concomitante en un paciente determinado tal y como lo percibe el propio paciente".*
Estos cuestionarios de calidad de vida relacionados con la salud son aplicables en diferentes áreas tales como para la realización de ensayos clínicos, investigación epidemiológica, encuestas de salud, para el uso cotidiano en la práctica clínica y para la toma de decisiones en políticas de salud.

Estos cuestionarios proporcionas parámetros cuantificables y estandarizados sobre cuestiones clínicas subjetivas no siempre expresadas espontáneamente por el paciente durante una consulta normal. Evalúan diferentes aspectos en las esferas física, social y psicológica.
Por medio de estos cuestionarios de calidad de vida se conoce la opinión del paciente con respecto a su enfermedad, sus temores o sus preocupaciones, así

como las limitaciones que les proporciona de una forma sistematizada y cuantificada numéricamente. Estos cuestionarios requieren ser viables, fiables, validos y sensibles para la enfermedad evaluada.

Existen cuestionarios “genéricos” que evalúan procesos generales de la calidad de vida relacionado con la salud en distintas poblaciones y son aplicables en distintas enfermedades e intervenciones terapéuticas, permitiendo comparar los resultados. Son instrumentos breves pero con garantía de fiabilidad y validez pero con el inconveniente de ser poco concretos en el uso de estudios clínicos o de ser poco sensibles a los cambios.
Los cuestionarios de calidad de vida relacionados con la salud “específicos” detallan los factores importantes asociados a una enfermedad, en una población, y la valoración de ciertas funciones. Resultan muy útiles para las comparaciones de los efectos de fármacos y aportan una información mas útil para el medico y para el paciente. Proporcionan así una mayor sensibilidad y especificidad. La principal desventaja es que no comparan diferentes enfermedades.

Así los cuestionarios “genéricos” mas utilizados son el Sf 36 (medical outcomes study), el MLDL (Munich life dimension list), VAS-QOL (visual analogue for quality of life), SATP (satisfaction profile).
Los cuestionarios de vida relacionados con la rinitis alérgica osea, los “específicos” para esta enfermedad mas usados son: RQLQ-M (rhinitis quality of life questionnaire Juniper), el mini RQLQ-M (modificación simplificada del cuestionario de Juniper), NRQLQ (nocturnal rhinitis quality of life questionnaire Juniper), RSDI (rhinosinusitis disability index), RSUI (rhinitis symptom utility index) y el RHIMASTHMA.

Brevemente describiremos el mas utilizado por nosotros ya que es para nuestro grupo de trabajo en mas fácil de aplicar a los pacientes y el que mas fiabilidad y sensibilidad nos aporta en la practica clínica cotidiana,
El RQLQ-M fue desarrollado para medir los problemas funcionales de la rinoconjuntivitis, para adultos entre los 17 y 70 años con rinitis perenne o estacional. Se estudio de la misma forma que el AQLQ (asma).

Esta compuesto por 28 preguntas en varios dominios y se clasifica en 7 grados desde sin afectación hasta severamente afectado.
Las siete áreas evaluadas son la *limitación de la actividad cotidiana, problemas en el sueño, síntomas nasales, síntomas oculares, problemas prácticos, función emocional y otros síntomas.*

Dentro de las actividades cotidianas afectadas evalúa sobre estudias, actividades domesticas y el trabajo. En la esfera del sueño evalúa sobre la dificultad para dormir, despertares nocturnos y no dormir durante la noche.
Los síntomas nasales evaluados son la congestión nasal, el goteo nasal, los estornudos y el goteo postnasal. El prurito ocular, los ojos llorosos, el dolor ocular y los ojos hinchados son los aspectos evaluados desde los síntomas oculares de este cuestionario.

Con respecto a los problemas prácticos el cuestionario toma en cuenta por ejemplo la incomodidad para el paciente de tener que llevar siempre pañuelos, tener que frotarse la nariz y los ojos y sonarse la nariz repetidamente. Dentro de "otros síntomas" se evalúan por ejemplo la falta de energía, la sed, la baja productividad, el cansancio y la poca concentración.
La ultima esfera a evaluar, que es el estado emocional y este es el que en general no aparece en una entrevista habitual de consultorio, evalúa el sentimiento de frustración del paciente, la irritabilidad, la impaciencia y la inquietud y la incomodidad que los síntomas le proporcionan al paciente.

A nodo de conclusión queremos dejar unos conceptos básicos que nos ayudaran a tener en cuenta estos cuestionarios. Calidad de vida es un término que engloba el bienestar general de una persona. Calidad de vida y Salud se determinas por la percepción del paciente, respecto a su enfermedad y tratamiento.

Los cuestionarios contemplan aspectos que a menudo pasan inadvertidos en la clínica y sin embargo son muy importantes para el paciente.

Bibliografía

Alergomurcia Unidad de alergia Servicio de neumonologia y Alergia respiratoria Hospital Clinic Barcelona España, Dr. Antoñio Luis Valero Santiago 2007.
Utilidad del cuestionario RSDI para la valoración de la calidad de vida en pacientes con poliposis nasal
A. Toledano*/**, C. Herráiz*, E. García*, C. Navas*, J. M. Aparicio*, M. García Simal**, M. Navarro**, A. Néstor Galindo**
**Unidad ORL. Fundación Hospital Alcorcón. Centro Médico Boadilla. Boadilla del Monte. Madrid.*
***Unidad de Rinología. Hospital Rúber*
Internacional. Madrid Acta Otorrinolaringol Esp 2006; 57: 401-404.
Cuestionario de Salud SF-36 http://64.233.179.104/search?q=cache:1lKtonesTwIJ:epi.m insal.cl/cdvida/doc/Doc7gyensenppt+Cuestionario+de+ salud+general&hl=es&lr=lang_es
http://www.imim.es/qqv/esp.htm#
http://www.seh-lelha.org/cucadevi.htm#TIPOS
http://www.sf-36.org/tools/sf36.shtml
Epidemiología y clínica de la rinitis alérgica. Impacto en la calidad de vida *C. Colás-Sanz y J. Fraj-Lázaro*
Servicio de Alergia. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza. España.
Evaluación de la calidad de vida en pacientes con rinitis alérgica. María Ivette Muciño Hernández,* Héctor Macías Reyes,* Amelia Margarita Cruz Rodríguez,* Claudia Macedo Reyes,*
Miguel Ricardo Ochoa Plascencia,** Clotilde Fuentes Orozco,** Alejandro González Ojeda**. AN ORL MEX Vol. 54, Núm. 3, 2009.
El pediatra de atención primaria y la rinitis alérgica. Grupo de vías respiratorias de la Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria. Protocolos del GVR-6. Grupo de Vías Respiratorias. Consultar para posibles actualizaciones: www.aepap.org/gvr

CALIDAD DE VIDA EN RINITIS

LIc. Susana L. Nucenovich
Lic en Psiclogia. UBA. Psicóloga del C.A.P.S Bajo Boulogne,Departamento de Psicología,consultorios externos.Miembro de Salud Pública, Salud Mental de la Municipalidad de San Isidro.Psicodramatista, Coordinadora de trabajo corporal y especializada en Trab.corp.expresivo con máscaras. Coordinó grupos de Arteterapia, integrando técnicas de expresión y creatividad en el tratamiento psicoterapéutico.

Introducción

La Dra KOSZER dice: "Respondiendo a la convocatoria de AIBBA, hace más 10 años comenzó a funcionar dentro de la Asociación, el Comité Psique con el objetivo de estudiar los aportes psicológicos en asma, alergia y otras enfermedades inmunológicas, intercambio de experiencias, conocimientos e investigaciones con otras especialidades que tratan las mismas problemáticas."1

La convocatoria de la Psicología en este tema: CALIDAD DE VIDA, RINITIS, Y PSICOLOGIA, lleva su impronta.

--¿Porqué se considera actualmente a la RINITIS como una enfermedad que afecta la calidad de vida?

La rinitis alérgica es una reacción inflamatoria de origen inmunológico que se manifiesta por medio de síntomas nasales, congestión nasal, rinorrea, prurito, estornudos; y no nasales tales como irritación y enrojecimiento ocular, prurito, edema, y lagrimeo, cuya severidad fluctúa entre leve y grave. A pesar de que alguna vez la comunidad médica consideró que estos síntomas eran triviales, hoy en día se sabe que ellos tienen efectos adversos significativos sobre la calidad de vida relacionada con la salud, sobre el bienestar, desempeño y funcionamiento cognitivo de los pacientes, y sobre el aprendizaje en la niñez.-

-¿Qué se entiende por calidad DE VIDA?

La expresión Calidad de Vida aparece durante la década de los 50 y a comienzos de los 60 con el creciente interés por conocer el bienestar humano y la preocupación por las consecuencias de la industrialización de la sociedad. A partir de la necesidad de medir esta realidad a través de datos objetivos, se desarrolla así como un constructo de los indicadores sociales en las estadísticas que permiten medir datos y hechos vinculados al bienestar social de una población.

Con el correr de los años, este concepto se fue complejizando. Actualmente encontramos que, según la OMS (Organización Mundial de la Salud), la calidad de vida es: "la percepción que un individuo tiene de su lugar en la existencia, en el contexto de la cultura y del sistema de valores en los que vive y en relación con sus objetivos, sus expectativas, sus normas, sus inquietudes. Se trata de un

concepto muy amplio que está influido de modo complejo por la salud física del sujeto, su estado psicológico, su nivel de independencia, sus relaciones sociales, así como su relación con los elementos esenciales de su entorno"

Desde esta perspectiva, no se puede hablar ya de un concepto objetivo y medible sin considerar las diferencias individuales y la importancia de lo subjetivo en la concepción de dicho concepto. Se requiere comprender que, al mencionar el término : *"vida"* se hace referencia a una forma de existencia superior a lo físico y que abarca la lente singular desde el cual cada uno vivel el cuerpo y en el cuerpo

Esta postura implica un cambio que obliga a desplegar mucha creatividad para aprehender la diversidad humana, y la forma particular de mirar el mundo.

¿Porqué la importancia de hablar de dicho concepto asociado a la Rinitis?

El paciente acude al consultorio por múltiples molestias ocasionadas por los síntomas específicos. Pero también puede ser que estos síntomas aparezcan con otros problemas que no son exclusivamente de orden fisiológico u orgánico y apuntan a la aparición de conductas y estados anímicos, asociados a estados afectivos: Incomodidad para salir y /o en el trabajo, aislamiento y en casos extremos pueden llegar a desencadenar una depresión. En los niños, falta de atención, desinterés y hasta cambios de carácter.

El médico especialista está frente a un paciente que pide a su médico que lo ayude a mejorar su calidad de vida, aunque esto muchas veces no esté explicitado

Conclusiones

…"Así como salud y enfermedad no se diferencian por principio, sino sólo están separadas por umbrales de sumación determinables en la práctica, no pueden postularse para la curación ninguna otra meta que una curación práctica del enfermo, el restablecimiento de su capacidad de rendimiento y de goce. En caso de que la cura o sus resultados sea incompletos, se obtiene básicamente una importante mejoría del estado psíquico general, mientras que los síntomas pueden persistir…",decia Sigmund Freud,en octubre de 1895 en una de las conferencias pronunciadas en el Colegio de Médicos de Viena.

Si solo se apunta a la cura de la enfermedad y síntomas,muchaos de los tratamientos conducen al fracaso ya que el paciente tiene que ser claramente comprendido, escuchado en su singularidad y lograr que tome parte activa en la cura. Sobre todo porque en esa relación médico-paciente, es el médico el que puede influir en la toma de conciencia de que su enfermo sabe más de lo que cree acerca de su padecer.

La relación de transferencia médico paciente es tan importante como el medicamento.

Estrategias:

- Dispositivo grupal o individual para el intercambio de experiencias entre pacientes
- Diagnóstico de la patología y síntomas colaterales, con un detallado informe acerca de las dificultades cotidianas de cada paciente en particular.
- Orientación y asesoramiento de las diversas salidas, opciones para solucionar problemas prácticos.
- Concientización de la participación activa del paciente con rinitis en el tratamiento médico, con un seguimiento adecuado del mismo
- Prevención: ofreciendo charlas acerca de los beneficios de la detección y tratamiento de estas enfermedades inm8unológicas que ,si no son tratadas a tiempo, pueden ocasionar trastornos invalidantes no sólo a nivel social, sino también orgánicas.

Bibliografia

XI CONGRESO ARGENTINO MULTIDISCIPLINARIO EN ALERGIA, ASMA E INMUNOLOGIA XVIII Encuentro de Grupos de Investigación y Estudio- "El camino de la Inmunoterapia" Vol. XIII Nº 4 AÑO 2011

Sobre Psicoterapia (1905F1904) Freud,Sigmund .Obras Completas .Vol. VII,Edit .Amorrortu

Puntualizaciones sobre el amor de transferencia.(Nuevos consejos sobre la técnica del psicoanálisis) (1915) Freud, Sigmund. Obras Completas .Vol.XII

Una teoria sobre la motivación humana .Pirámide de las necesidades básicas. Abrahaam Masalow.1943.

Evolución del concepto de calidad de vida y su influencia en la investigación y la práctica ..Palacios ,d Castro ,c.(extriuidos de la web)

Calidad de vida, una perspectiva individual .Monografias UBA.

RINOSINUSITIS FÚNGICA. CUÁLES SON LAS ESTRATEGIAS PRÁCTICAS PARA EL MANEJO CLÍNICO

Dr. Peralta Mariano Especialista en otorrinolaringología Hospital Alemán, otorrinolaringología infantil Swiss Medical Center.
Miembro adherente a AAIBA
Dr. Folgueira Diego Especialista en otorrinolaringología Hospital Alemán, Swiss Medical Center
Dra. Blumetti ValeriaMédica Pediatra especialista en Infectología
Coordinadora del Servicio de Pediatría de Swiss Medical Center
Dr. Matías González Especialista en otorrinolaringología Hospital Alemán, Swiss Medical Center

Introducción

Desde que fue descripta en 1981 por Millar et al. tanto la caracterización, fisiopatología, como el tratamiento de la rinosinusitis fúngica alérgica (RSF) son muy controvertidos. La rinosinusitis fúngica alérgica es una forma eosinofílica no invasiva recurrente de rinosinusitis crónica hipertrófica alérgica muy diferente desde el punto de vista clínico, histopatológico y pronóstico de otras formas de sinusitis. Bent and Khun definen cinco características de la RSF, a saber: hallazgos característicos en la tomografía computada, que incluyen opacidad de los senos para nasales, expansión y erosión del seno, zonas de diferente densidad dentro de la mucosa del seno afectado, hipersensibilidad tipo I, poliposis nasal asociada a micosis, diagnosticada por microscopia directa o cultivo y mucus con contenido fúngico sin invasión tisular. Los pacientes con rinosinusitis crónica sufren de congestión nasal a largo plazo, producción de moco espeso, pérdida del sentido del olfato, y exacerbaciones agudas intermitentes secundarias a las infecciones bacterianas. (1,2)

Histología

Se caracteriza histológicamente por una intensa infiltración eosinofílica en la mucosa nasal. Esta inflamación eosinofílica se produce con o sin poliposis nasal, independientemente de atopia, y no se encuentra en pacientes sanos ni en pacientes con sinusitis aguda bacteriana o viral. (3,4)

Fisiopatología

La hipersensibilidad al hongo es el punto central de la patogénesis, sin embargo aún hay mucha controversia en el rol exacto que cumple la hipersensibilidad fúngica y los diferentes tipos de rinosinusitis eosinofílica. (1) Gran parte de la controversia sobre el papel de la hipersensibilidad causada por los hongos gira en torno a las técnicas de cultivo de los mismos, en el presente se puede realizar el cultivo fúngico en pacientes con RSF entre 50 al 100 % de los casos, estas técnicas han revelado la presencia de hongos en casi todos los caso-control sanos, lo que no es sorprendente porque la ubicación de los hongos es el aire, esto hace que la literatura se cuestione cuántos de estos organismos

obtenidos en los cultivos son realmente causantes de enfermedad y cuantos son flora comensal del huésped (5) En un estudio realizado en niños, se han encontrado hongos en las secreciones nasales de lactantes sanos inmediatamente después del parto en el 20% de los casos, a los 5 días el 15% mostraron cultivos de positivos para hongos en sus secreciones nasales, a los 2 meses el 72% mostraron cultivos positivos y a los 4 meses el 94% presentó cultivos positivos (4-6). Por lo tanto, la mera presencia de hongos en las secreciones nasales no parece ser suficiente para inducir una inflamación crónica eosinofílica, ni es la sola presencia de hongos diagnóstica de enfermedad. Sin embargo, la presencia de estos organismos o sus productos, sería necesaria para desencadenar una respuesta inflamatoria aberrante contra estos en sujetos susceptibles. Otra hipótesis sería que el origen de la RSF estaría causada por subtipos de hongos presentes en los senos para los cuales actualmente no hay técnicas de cultivo adecuadas. Cabe destacar la falta de disponibilidad en la actualidad de antígenos de presuntos agentes causales. Además muchos de los extractos comerciales son muy variables, con muchas mutaciones somáticas, dependen del control del fabricante y con bajo poder alergénico. (1,4-7)

Desde el punto de vista inmunopatogénico se vio que por ejemplo Bipolaris Speficica se encuentra en los senos paranasales de pacientes con enfermedad sinusal hipertrófica junto con títulos elevados de IgG específica para hongos. Por inmunohistoquímica se analizó en pacientes inmunocompetentes que la respuesta alérgica es debida a la toxicidad combinada de los gránulos que contienen proteína básica mayor (MPB) de los eosinófilos y la elastasa de los neutrófilos. Un estudio reciente encontró que los antígenos fúngicos pueden estimular a monocitos de sangre periférica con la consiguiente liberación de citoquinas Th2. Esto sugeriría un componente humoral en la patogénesis de la RSF. (1)

Papel de los eosinófilos en la patogénesis

En estudios recientes in vivo se han observado principalmente eosinófilos intactos en los tejidos nasales, pero en el moco, se encontraron grupos de eosinófilos degranulados y que han liberado el contenido de sus vesículas que contienen MBP en niveles muy superiores a los necesarios para dañar el epitelio. (4) Estas observaciones in vivo explican los patrones de daño en la RSF, donde sólo las capas exteriores de tejido están dañados, lo que sugiere que el daño al epitelio se inflija desde el exterior (Lado luminal). Este daño epitelial puede predisponer a los pacientes a contraer infecciones bacterianas secundarias, que conducen a exacerbaciones agudas. Dado que las bacterias típicamente provocan una inflamación neutrofílica, estas exacerbaciones agudas se supone que son de origen bacteriano. Sin embargo, la inflamación eosinofílica subyacente que predomina en RSF es poco probable que sea causada por una infección bacteriana, lo que sugiere otro mecanismo etiológico. Esta migración de los eosinófilos desde el tejido al moco estaría estimulada por los hongos. (4,8)

En la literatura está extensamente demostrado que la hipersensibilidad tipo I juega un papel importante en la RSF, existen varias series que demuestran la presencia de altos niveles en suero de complejos alérgeno-IgE específica a diferentes antígenos fúngicos y test cutáneos positivos a Bipolaris. Estos resultados abren una puerta a la inmunoterapia como una forma de prevenir la repuesta inflamatoria del huésped. Además parecería que la respuesta tipo I mediada por IgE presenta un paralelismo con la aspergilosis alérgica pulmonar en la formación de una repuesta de hipersensibilidad tipo III y la formación de inmunocoplejos (IgG). Esto generó preocupación en el uso de inmunoterapia para el tratamiento de RSF porque podría inducir una respuesta de Coombs III. Actualmente luego de analizar varias series se demostró que es seguro el tratamiento desensibilizaste. El estudio más reconocido en inmunoterapia para el tratamiento de RSF es el realizado por Marby. Quien demostró que los pacientes tratados con inmunoterapia luego de la cirugía, presentaban mejor resultado a largo plazo con respecto a la recidiva de pólipos nasales, reaparición de la mucina alérgica y empeoramiento de los síntomas comparados con el grupo control. Otro estudio realizado por Folker et al. demostró que los pacientes tratados con inmunoterapia presentaban mejoría estadísticamente significativa en el scoring de cirugía endoscópica y en los síntomas sinusales. (1,9)

Otro factor a tener en cuenta es el papel que cumplen las citoquinas producidas por los linfocitos ya que se vio un aumento en la producción de IL3 e IL5 en pacientes con RSF, especialmente en esta última que está relacionada con la expresión de VCAM-1, una molécula de adhesión del eosinófilos. (2)

Podría una disfunción en el mucus ser una razón para la RSF?

El principal constituyente macromolecular del mucus son las glicoproteínas mucosas. Ellas tienen propiedades antimicrobianas y antiinflamatorias.

Otras sustancias también secretadas por las células epiteliales y las glándulas submucosas tienen acciones antimicrobianas e inmunomoduladoras, como las proteínas surfactantes y los péptidos antimicrobianos, ellos en conjunto ayudan a destruir a los hongos. Recientes investigaciones han mostrado diferencias importantes en la expresión de las proteínas relacionadas con la respuesta celular inmune y sus mediadores en pacientes con rinosinusitis crónica versus los controles. (10)

La lactoferrina parece jugar un rol importante ya que tiene una variedad de funciones, incluyendo propiedades antimicrobianas y antibiofilm. Los bioflims bacterianos están presentes en la mayoría de los pacientes con rinosinusitis crónica y pueden contener una gran cantidad de hongos. (11) Una downregulation de la lactoferrina fue recientemente observada en pacientes con RSF con pólipos nasales.

En conclusión, el mucus y las proteínas secretadas en el mucus son una parte importante de la inmunidad innata. Por el momento, la relación causa y efecto permanece poco clara.

Tratamiento

En la actualidad, la base del tratamiento de RSF es el tratamiento quirúrgico asociado al uso de corticoides orales, intranasales o una combinación de ambos. Las terapias antifúngicas tópicas y sistémicas han demostrado ser ineficaces. Si bien la reducción del hongo parece ser la respuesta más obvia para el tratamiento. Weschata y colaboradores mostraron que la erradicación del hongo no alivia los signos y síntomas de la enfermedad.

Los estudios reportados hasta el momento no muestran diferencias entre los pacientes tratados con placebo vs aquellos tratados con anfotericina B.

Sin embargo el uso de inmunoterapia demostró tener un efecto positivo en el tratamiento de esta patología asociada a la cirugía y al uso de corticoides.

Bibliografía:

1-Allergy Rhinol, Vol. 4, No. 1, 2013

2-Ryan MW. Allergic fungal rhinosinusitis. Otolaryngol Clin North Am 44:697–710, 2011.

3-Bryson, J.M., Tasca, R.A., Rowe-Jones, J.M. Clin Otolaryngol 28, 55–58, 2003.

4-Clinical Reviews in Allergy & Immunology, Volume 30, 187-194. 2006

5-Ponikau JU, Sherris DA, Kern EB, et al. The diagnosis and incidence of allergic fungal sinusitis. Mayo Clin 74:877– 884, 1999

6-Lackner, A., Freudenschuss, K., Buzina, W., et al. Am J Rhinol 19, 125–129, 2005

7-Esch RE. Manufacturing and standardizing fungal allergen products. J Allergy Clin Immunol 113:210 – 215, 2004.

8-Sasama, J., Sherris, D.A., Shin, S.H., et al. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg 13, 2–8, 2005.

9-Mabry RL, Marple BF, and Mabry CS. Outcomes after discontinuing immunotherapy for allergic fungal sinusitis. Otolaryngol Head Neck Surg 122:104 –106, 2000.

10- Red Book-Enfermedades Infecciosas en Pediatría-25° Edicion

11-Inmunology and Allergy Clinics of North America- Vol 29, Issue 4 (Noviembre 2009)

PRUEBAS DE ALERGIA EN NIÑOS CON RINITIS. ¿CÓMO, CUÁNDO Y PORQUÉ?

Dra. Ema F. Chajade.
Dr. Manuel Proaño P.
Dr. Lidmar Padilla V.

La rinitis crónica es un problema común en la niñez, siendo la rinitis alérgica la causa más común de congestión nasal crónica en la etapa pediátrica. El número de niños afectados es grande cuando uno considera que aproximadamente el 20% o más de la población es alérgica y que las manifestaciones nasales son la causa más común de presentación clínica. Rinitis alérgica representa el 3% de las visitas al médico general.
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 del sueño, cansancio y disminución de la capacidad de concentración mental.

A la hora de elegir el método adecuado para diagnosticar la etiología de la rinitis se debe tener en cuenta que el diagnostico de rinitis alérgica es altamente dependiente de una excelente y comprensible historia clínica misma que requerirá de tiempos valuables de su quehacer.

Las pruebas de alergia se deberá utilizar ante la firme sospecha de atopía en el niño, y solo tienen beneficio diagnóstico en el momento en que se sustentan en una historia clínica bien realizada.

No existe una prueba que por sí sola sea concluyente en el diagnóstico de RA, sino más bien el este deberá ser el producto de una historia clínica sugerente de atopía más la confirmación mediante pruebas de alergia positivas.

Diagnóstico de la rinitis alérgica

Debe sospecharse rinitis alérgica cuando un niño/a presenta los siguientes síntomas: prurito nasal, estornudos, congestión y rinorrea acuosa que se produce o exacerba ante la exposición a diversos alergenos. Puede acompañarse de síntomas conjuntivales bilaterales (picor de ojos, lagrimeo, ojos rojos) o bronquiales (tos, disnea y/o sibilancias). Deben buscarse otros signos de atopía que pueden apoyar la sospecha de alergia.

Historia clínica y exploración física

Se debe realizar una anamnesis y exploración física completa y dirigida; que permita realizar el diagnóstico, iniciar tratamiento y derivar al especialista cuando la situación lo requiera.

Signos y síntomas:

- Prurito nasal: “saludo alérgico”o pulsión de rascado nasal.
- Estornudos paroxísticos y frecuentes.
- Goteo nasal acuoso
- Taponamiento y congestión nasal (predomina en la fase tardía)
- Conjuntivitis (hiperemia conjuntival, prurito y lagrimeo)
- Prurito nasofaríngeo, ótico y palatino
- Otros síntomas acompañantes pueden ser: anosmia, fotofobia, malestar general, debilidad y astenia.

En la RA, los estornudos acompañados de intenso prurito suele ser la primera manifestación, apareciendo después la rinorrea y la obstrucción nasal. En la mayoría de los pacientes estos síntomas son más intensos durante la mañana.

Anamnesis:

Si el paciente esta asintomático en el momento del examen físico una adecuada historia clínica será la única herramienta, en la primera visita, para la aproximación al diagnóstico y deberá basarse en:

1. Presencia de síntomas:

- Duración
- Frecuencia
- Estacionalidad
- Coincidencia con síntomas oculares
- Presencia de síntomas de asma
- Relación con la exposición a epitelios de animales, pólenes y ácaros
- Edad de aparición: **La sensibilización a aeroalergenos rara vez comienzan antes de los 6 meses de edad pero puede comenzar entre los 6 meses y 2 años de vida, aunque los síntomas de rinitis rara vez se manifiestan antes de los 2 años.**

2. Historia familiar de atopía:

Los niños que presentan antecedentes familiares de atopía pueden desarrollar síntomas con más frecuencia y a una edad más temprana.

3. Impacto sobre la calidad de vida del niño y su familia:

- Repercusión en el rendimiento escolar y en la realización de tareas diversas
- Pérdida de días escolares
- Trastornos del sueño
- Carga económica para sus familia

Exploración:

El examen físico debe incluir todos los órganos que potencialmente puedan estar afectados en un paciente atópico haciendo hincapié en la exploración de las vías respiratorias superiores.

Las manifestaciones clínicas de la rinitis alérgica se observan en nariz, boca, ojos y oídos.

La observación directa permite detectar signos característicos, denominados: facies alérgica, cianosis infraorbitaria (ojeras), pliegue palpebral supernumerario (signo de Denie Morgan), pliegue transversal en la nariz (producido por el prurito y la limpieza constante).

Esta facies puede estar asociada a signos de respiración bucal, como consecuencia de la obstrucción nasal. También son frecuentes el edema y la hiperemia conjuntival.

En el diagnóstico, es indispensable el examen de la cavidad nasal por rinoscopia anterior; se debe realizar con especial atención a la estructura ósea del septum nasal, en busca de desviaciones o deformidades que impidan el normal flujo de aire.

La mucosa puede presentarse inflamada, pálida, gris-azulada, con secreción cristalina. Los cornetes edematizados pueden obstruir, de manera total o parcial, las fosas nasales. La faringe puede estar congestiva por el drenaje permanente de secreción que cae del cavum, con hipertrofia del anillo de Waldeyer o sin ella.

Otros signos asociados que favorecen el diagnóstico etiológico de atopía, son: eczema, asma, sinusitis, otitis y efusión del oído medio por disfunción de la trompa de Eustaquio.

Pruebas complementarias

Las pruebas diagnósticas a realizar fundamentalmente van encaminadas a 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 para el diagnóstico de la alergia son la prueba de punción cutánea o Prick test (in vivo, sencillo, rápido, seguro y barato) y la determinación de Ig E antígeno específica en suero (in vitro) .Estas pruebas permiten confirmar la sensibilización frente al alérgeno de sospecha. **Sin embargo, por sí solas, no indican que el alérgeno sea el responsable de los síntomas, debiendo ser interpretadas cuidadosamente en relación con la clínica.**

Deben valorarse otras pruebas sólo si se precisa hacer diagnóstico diferencial con otras patologías, o para descartar complicaciones y comorbilidades.

¿Cuándo y en quiénes están indicadas las pruebas de alergia?

La Sección Pediátrica de la Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica (EAACI) publicó en 2003 un documento donde se establecen las recomendaciones basadas en la mejor evidencia actualmente disponible, sobre por qué, a quién, cuándo y cómo realizar estudios de alergia en niños. **Aconsejan que todos los niños con posibles síntomas alérgicos, graves, persistentes o recurrentes, así como los que necesiten tratamiento preventivo continuo, sean estudiados desde el punto de vista de la alergia, independientemente de su edad.**

Se debe tomar en cuenta que la sensibilización a aeroalergenos rara vez comienza antes de los 6 meses de edad pero puede comenzar entre los 6 meses y 2 años de vida, aunque **los síntomas de rinitis rara vez se manifiestan antes de los 2 años**.

Las pruebas de alergia en menores de 2 años tendrían utilidad especialmente en pacientes con antecedentes de alergia alimentaria, o dermatitis atópica ya que se ha establecido que **el desarrollo de IgE específica frente a alimentos en especial al huevo durante el primer año de vida es un índice predictivo de riesgo de enfermedad atópica,** sugiriendo diversos estudios que la reactividad inmunológica al huevo puede ser en la actualidad **el principal y más precoz marcador serológico de riesgo de una posterior sensibilización a alergenos inhalantes y del desarrollo de patología alérgica respiratoria.**

Pruebas cutáneas (Prick test)

La prueba de punción cutánea o Prick-test (PT) es un método de 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 coste es considerada la prueba de elección en el diagnóstico de la atopia.

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

Los aeroalergenos más implicados en la alergia inhalatoria son los ácaros del polvo (Dermatophygoides), la caspa animal y los hongos (moho).

Los alérgenos más importantes para la rinitis alérgica con exacerbación estacional son los pólenes de malezas, pastos y árboles.

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

Inmunoglobulina E especifica (IgE específica)

Es útil en el diagnóstico de la alergia a cualquier edad. Es de elección cuando no pueden realizarse el PT ni otras técnicas in vitro de diagnóstico rápido, por contraindicación o falta de disponibilidad. Finalmente, se practicará siempre que exista discordancia entre la clínica y el resultado de otras pruebas. Puede utilizarse como segundo paso tras una prueba de cutánea positiva, o inicialmente cuando ésta no está disponible.

En el asma del lactante y preescolar y en general en el niño menor de 5 años con clínica compatible, se deben solicitar alérgenos alimentarios (leche, huevo) además de inhalantes: la presencia y cuantificación de IgE específicas tiene valor pronóstico para el asma persistente y en los lactantes y niños pequeños en los que se sospecha una marcha atópica.

Inmunoglobulina E sérica total

Es muy solicitada en la práctica pediátrica, pero se considera que **la IgE sérica total es un índice muy pobre para predecir rinitis alérgica, por lo tanto, "sola" no es útil para el diagnóstico.**

Es necesario conocer los valores relacionados con cada grupo etario. Se debe destacar que un elevado porcentaje de los niños con rinitis alérgica presenta niveles séricos de IgE dentro de valores normales.

Recuento de eosinófilos en sangre periférica

Se debe reconocer al eosinófilo como una célula tisular y su aumento en sangre periférica es expresión del pasaje desde la médula ósea hacia los tejidos. Se considera eosinofilia en sangre periférica un recuento >500 eosinófilos/mm3.

La presencia aumentada de eosinófilos en sangre es un marcador poco sensible e inespecífico de atopía. **La rinitis alérgica puede cursar sin eosinofilia.**

• Estudios complementarios especiales

Otras pruebas menos utilizadas son:

- Rinofibroscopía
- Citología nasal
- Diagnostico por imágenes
- Rinomanometría
- Pruebas de provocación nasal

Por qué es importante el diagnóstico de las enfermedades alérgicas en la edad pediátrica?

- Por su elevada prevalencia. En algunos estudios poblacionales, la prevalencia acumulada de alergia en la infancia se sitúa alrededor del 25-30%, correspondiendo a la dermatitis atópica el 15-20%, al asma el 7-10% y a la rinitis y la conjuntivitis alérgica el 15- 20%. Estas cifras varían según el área geográfica. Aproximadamente el 21% de los niños y el 33% de los adolescentes de nuestro país manifiestan síntomas de rinitis y su prevalencia parece incrementarse.
- Por su repercusión diagnóstica. Permite confirmar el diagnóstico en pacientes con signos y síntomas sugestivos, así como identificar precozmente a los lactantes y los preescolares que, por estar sensibilizados a las proteínas de la leche de vaca o del huevo y/o neumoalérgenos, presentan un riesgo elevado de desarrollar enfermedades alérgicas en la edad escolar.
- Por su repercusión terapéutica. El conocimiento de que un niño es alérgico ayuda adoptar medidas de prevención secundaria, instaurar tratamientos específicos, incluida la desensibilización (inmunoterapia) cuando esté indicada, realizar educación apropiada a la familia sobre los desencadenantes para prevenir exacerbaciones.
- Por su repercusión pronóstica. Permite identificar a aquellos niños con riesgo de asma persistente más allá de la infancia:

    - En lactantes y menores de dos años con sibilancias, la sensibilización a alimentos constituye uno de los principales factores de riesgo de alergia respiratoria. En ellos, la presencia de IgE frente a alimentos (clara de huevo, leche de vaca) predice el desarrollo de sensibilización a inhalantes (ácaros y/o pólenes) y la mayor prevalencia de rinitis y asma en la edad escolar. Además se sabe que a mayor nivel de sensibilización, existe mayor riesgo de persistencia e intensidad de los síntomas de asma en el futuro.

    - La sensibilización alérgica mediada por Ig E se ha reconocido como uno de los factores de riesgo de mayor relevancia para la persistencia de síntomas en la adolescencia y la edad adulta, especialmente en el asma.

Por todas estas razones clínicas y epidemiológicas, el médico especialista debe disponer de los recursos y las herramientas necesarios para poder realizar el diagnóstico de RA, proponer de forma individualizada el tratamiento oportuno e informar del pronóstico de la patología que presenta el paciente.

Bibliografía:

- Asher MI, Montefort S, Bjorksten B, Lai CK, Strachan DP, Weiland SK, et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis and eczema in cross-sectional surveys. Lancet 2006.
- Abramson M, Puy R, Weiner J. Allergen immunotherapy for asthma. Cochrane Database Syst Rev 2003.
- Alles R, Parikh A, Hawk L, et al. The prevalence of atopic disorders in children with chronic otitis media with effusion. Pediatr Allergy Immunol 2001.
- Astrom K, Magnusson CGM, Papatziamos G, et al. Analysis of epsilon germline transcripts and IL-4 mRNA expression in the adenoids suggests local IgE switching. Allergy 2000.
- Bousquet J, van Cauwenberge P, Khaltaev N. Allergic rhinitis and its impact on asthma. J Allergy Clin Immunol 2001.
- Bozzola CM. Pruebas cutáneas de lectura inmediata. Técnica, lectura e interpretación. Arch Alerg Inmunol Clin 2002.
- Bresciani M, Paradis L, Des Roches A, et al. Rhinosinusitis in severe asthma. J Allergy Clin Immunol 2001.
- Brook I. Medical management of acute bacterial sinusitis. Ann Oto Rhinol Laryngol 2000.
- Canonica GW, Passalacqua G. Noninjection routes for immunotherapy. J Allergy Clin Immunol 2003.
- Comité de Asma SEICAP: "Guía para la atención del niño asmático. Protocolo diagnóstico y terapéutico del asma infantil". Allergol Immunopathol 2000; monográfico.
- Sociedad Argentina de Pediatría. Consenso Nacional de Rinitis Alérgica en Pediatría. National Consensus on Allergic Rhinitis in children. 2009.
- Corren J, Díaz-Sánchez D, Saxon A, et al. Effects of omalizumab, a humanized monoclonal anti-IgE antibody, on nasal reactivity to allergen and local IgE synthesis. Ann Allergy Asthma Immunol 2004.
- Corren J, Manning BE, Thompson SF, et al. Rhinitis therapy and the prevention of hospital care for asthma: A casecontrol study. J Allergy Clin Immunol 2004.
- Demoly P, Allaert FA, Lecasble M. PRAGMA, ERASM, a pharmacoepidemiologic survey on management in intermittent allergic rhinits in every day general practice in France. Allergy 2002.
- Denburg J. The nose, the lung and the bone marrow in allergic inflammation. Allergy 1999.
- Des Roches A, Paradis L, Menardo JL, et al. Specific immunotherapy with a standardized Dermatophagoides pteronyssinus extract. IV. Specific immunotherapy prevents the onset of new sensitizations in children. J Allergy Clin Immunol 199.
- .Guia diagnostico-terapeutica de la rinitis alergica.Revusta Alergia Mèxico.

Suplemento2000

- Leynaert B, Neukirch F, Demoly P, Bousquet J. Epidemiologyic evidence for asthma and rhinitis comorbidity. J Allergy Clin Immunol 2000.
- Lozano A, Álvarez JS, Grenat AR, et al. Respuesta nasal al ejercicio en niños con rinitis y normales. Arch Allerg Inmunol Clin 2000.
- Lozano A. Aportes a la fisiopatogenia de la rinitis alérgica: rinitis inducida por ejercicio. Tesis doctoral. Facultad de Medicina. Universidad Católica de Córdoba. Marzo 2002.
- Lozano A, Álvarez JS, Grenat AR, et al. Respuesta nasal y bronquial al ejercicio: similitudes y diferencias. Alerg Inmunol Clin 2002.
- Naclerio R, Rosenwassert L, Ohkubo K. Allergic rhinitis: current and future treatments. Clin Exp All Rev 2002.
- Ohta K, Yamashita N. Apoptosis of eosinophils and lynphocites in allergic inflammation. J Clin Immunol 1999.
- Orhan F, Sekerel BE, Adalioglu G, et al. Effect of nasal triancinolone acetonide on seasonal variations of bronchial hyperresponsiveness and bronchial inflammation in non asthmatic children with seasonal allergic rhinitis. Ann Allergy Asthma Immunol 2004.
- Rinitis alérgica. En: Cardona R, Serrano C (editors). Alergia: abordaje clínico, diagnóstico y tratamiento. Ed. Médica Internacional; 2010.

ATENCIÓN PRIMARIA DE LA SALUD EN LA DETECCIÓN DE LA RINITIS ALÉRGICA

"Una mirada desde la medicina basada en la evidencia"

Dra. Urbieta Alicia Especialista en Medicina Familiar. Especialista en Alergia - Médica de planta hospital Durand en el servicio de Alergia Actividad docente en Universidad Maimónides
Dra Globokar Virginia Especiallista en Otorrinolaringologia
Dra. Badalovich Mara Especialista en Medicina General Actividad en Centro de salud del municipio Altte. Brown
Dra Krulewietki Analía Especialista en Otorrinolaringología Especialista en Alergia - concurrente en el servicio de Alergia Hospital Durand

De la Rinitis alérgica se ha hablado ya bastamente, podríamos hasta decir que este tema ya es tan conocido como la alergia misma. Pero sería condenable desde muchos puntos de vista.

Para ser más prácticos se nos ocurrió hacer un enfoque desde la práctica diaria, medicina basada en la evidencia.

Proponemos 5 disparadores:

1- ¿La rinitis es una enfermedad tenida en cuenta por nuestros colegas?
2- ¿Se diagnostica en Atención Primaria?
3- ¿Con cuál clasificación se siente mas cómodo?
4- ¿En qué medida la rinitis impacta en el asma?
5- ¿Que tenemos en cuenta para tratarla?

Una muestra de la realidad sobre la rinitis alérgica tenida en cuenta por nuestros colegas, para lo cual realizamos una breve encuesta.
Llegamos a una conclusión primaria: en donde el ARIA es una guia de mucha utilidad y de conceptos claros

EL RETO EN LA ATENCIÓN PRIMARIA (Aria guía de bolsillo 2012)

La rinitis alérgica supone un reto cada vez mayor en la atención primaria, ya que la mayoría de los pacientes acuden a los médicos de atención primaria. Estos desempeñan un papel primordial en la atención de los casos de rinitis alérgica, puesto que realizan el diagnóstico, inician el tratamiento, proporcionan la información pertinente y llevan a cabo el seguimiento de la mayoría de los pacientes. En algunos países, los médicos de atención primaria realizan pruebas alérgicas cutáneas. En estudios llevados a cabo en los Países Bajos y Reino Unido se halló que las alergias nasales habituales pueden diagnosticarse con un alto grado de certeza utilizando criterios diagnósticos sencillos. Las enfermeras también pueden desempeñar un papel importante a la hora de identificar las enfermedades alérgicas, incluida la rinitis alérgica, en el ámbito de la atención primaria de los países en vías de desarrollo y en las escuelas. Además, muchos pacientes con rinitis alérgica presentan asma concomitante, y ésto debe evaluarse.

EL ROL DE LA INMUNIDAD INNATA EN LA RINOSINUSITIS CRÓNICA.

Dra. Cecilia Cases. Médica especialista en Alergia e Inmunologia .
Dra. Carolina Cabilla. Médica especialista en Alergia e Inmunologia.

Introducción de la inmunidad innata.

La principal diferencia entre la respuesta innata y adaptativa yace en los mecanismos y receptores usados para reconocimiento inmune. El sistema inmune innato es parte del sistema inmune que no requiere de exposición previa para su funcionamiento óptimo. Su principal función es actuar como barrera físico química, reclutar componentes de la respuesta inmune al sitio de infección; activar el sistema de complemento y el sistema inmune adaptativo. El sistema inmune adaptativo depende de la expansión clonal de linfocitos que es necesaria para generar una eficiente respuesta inmune. Lleva 3 a 5 días producir una eficiente expansión clonal y diferenciación en células efectoras, tiempo suficiente para que la mayoría de los patógenos dañen al huésped. (1)

En contraste con el sistema inmune adaptativo, el innato que incluye péptidos antimicrobianos, fagocitos y el sistema del complemento, se activan inmediatamente después de la infección y rápidamente logra controlar la replicación del patógeno. Por esta razón, controlar la infección hasta tanto los linfocitos puedan lidiar con ella es considerada la principal función del sistema inmune innato. El sistema inmune innato usa receptores codificados por líneas germinales, lo que implica que cada receptor tiene una especificidad predeterminada genéticamente. Los mismos no reconocen todos los posibles antígenos sino se focaliza en unos que reconocerían estructuras de microorganismos altamente conservada. Estas estructuras son patrones moleculares asociados a patógenos (2). El mejor ejemplo de patrones moleculares asociados a patógenos son los polisacáridos peptidoglicanos, ac lipoteicoico bacterianos, ADN bacterianos, ARN de doble cadena y glucanos. Los mismos solo son producidos por patógenos microbianos y son esenciales para la supervivencia del microorganismo, son estructuras sin variante (1).

Inmunidad innata y vías aéreas superiores.

La vías aéreas superiores y sinusoidal juegan un rol importante filtrando partículas, antígenos y patógenos esenciales. Eliminan estos materiales y los destruyen sin involucrar el sistema inmune adaptativo. Cuando fallan estos procesos los microorganismos alcanzan la mucosa y como resultado producen procesos inflamatorios agudos y crónicos. Por otro lado materiales inocuos tiene acceso a las células inmunes debajo de la lámina propia estimulando procesos inflamatorios.

Rinosinusitis crónica (CRS)

Se define como la inflamación sintomática de la mucosa de la nariz y de los senos paranasales que dura más de 12 semanas. Confirmada por endoscopia nasal y tomografía de senos paranasales. Los síntomas más comunes incluyen obstrucción nasal, pérdida del olfato, rinorrea y presión facial. Endoscopicamente

se puede dividir en rinosinusitis crónica con pólipos nasales (CRS W NP) o rinosinusitis crónica sin pólipos nasales (CRS S NP).

Se puede subdividir en otros criterios según la presencia de mucosa fúngica, hiperplasia del tejido conectivo o glándulas mucosas, por la presencia de sensibilidad a la aspirina o asma (3).

Mecanismo de la respuesta inmune innata en la CRS.
Las células epiteliales juegan un rol importante ya sea por su función de clearence mucociliar así como la producción de amplia variedad de moléculas que lisan o neutralizan microorganismos. (4)
Las catelicidinas y las defensinas son los polipéptidos antimicrobianos más importantes.
Las catelicidinas pertenecen a la familia de los péptidos cationicos antimicrobianos. Tienen actividad antimicrobiana contra P. Aeruginosa, S. Typhimurin, E. Coli, Listeria, S Epidermidis, y S Aureus. También contra Helicobacter Pylori. Se ha descripto la LL 37 que es un factor quimiotactico para células fagocíticas y juega un rol importante sobre tejidos infectados amplificando la respuesta inmune. Es capaz de producir la liberación de histamina y PGD 2 almacenada en mastocitos que es parte de la respuesta inmune innata. También estimula la diferenciación de células dendríticas y aumenta la presentación antigénica para dar lugar a la estimulación de células T y promueve la angiogenesis.

Las defensinas pertenecen a la familia de péptidos antimicrobianos. Las α defensinas se encuentran en neutrofilos y las β en la superficie epitelial de piel, pulmón, etc. Participan de la respuesta inmune innata

El surfactante tiene como principal función disminuir la tensión en la interface aire-líquido en los alveolos impidiendo su colapso en la expiración, es una mezcla de proteínas y lípidos. Las proteínas del surfactante son 4: SP-A SP-B, SP-C y SP-D, las SP-A y D son parte de las familia de lectinas ligadas a manosa que poseen actividad inmune. La SP-A es importante como clearence viral y para disminuir la respuesta de las citokinas en las infecciones virales. La SP-D promueve la fagocitosis de microorganismos así como quimio- atrayente de monocitos y neutrofilos, de esta forma modula la respuesta inmune.

Los lípidos particularmente los esteres de colesterol poseen propiedades antimicrobianas contribuyendo como un poderoso componente de la respuesta innata. Tanto el linolato de colesterol y el araquidónico demostraron tener efectos microbicidas frente a varios microorganismos incluyendo la pseudomona aeruginosa (5).

Los receptores del sistema inmune innato que están expresados en macrófagos, células dendríticas y linfocitos B son receptores de reconocimiento de patrones que al reconocer al patógeno desarrolla una respuesta efectora inmediatamente.

El receptor de lectina ligadas a manano puede unirse a carbohidratos de bacterias gram + y gram -, levaduras, así como virus y parásitos, se asocia a serinas proteasas 1 y 2 que se relacionan con el complemento activándolo.

Receptores de reconocimiento endocíticos que reconocen la célula microbiana, la endocita a lisosomas procesando al patógeno y expresándolo en MHC. (El receptor de los macrófagos de manosa es un ejemplo.)

Las células epiteliales de las vías respiratorias expresa receptores toll like (TLR) que estimula la respuesta inmune activando la expresión de genes inflamatorios en células epiteliales como quemoquinas y citoquinas así como la producción de moléculas que reconocen patógenos (3).

La familia de los TLRs son proteínas de membrana cuyo dominio citoplasmático es similar al receptor de la IL 1 y reconocen patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs) que son predominantemente lipopolisacaridos (patrones presentes en microorganismos gram – y ARN de doble cadena viral).

Su activación produce una respuesta inflamatoria vía NFKB (nuclea el factor KB) y aumentando moléculas coestimulatorias como el CD 80, CD 86, CD 40 necesarias para la activación de LT por células dendríticas y macrófagos.

La alteración de estos mecanismos inmunes son los que favorecerían la inflamación y el desarrollo de la inflamación crónica, el los pacientes con rinosinusitis crónica han demostrado aumento de la expresión de catelicidinas como marcador o inductor de la inflamación mucosa (6).

Bibliografía

1. Medzhitov R., Janeway C., Innate Inmunity. N. Eng y Med 2000; 343: 338-344.
2. Medzhitov R., Janeway C., Innate Inmune Recognition mechanism and pathways. Inmunol Rev 2000; 173: 89-97.
3. Scheleimer R.; Kato A at et Epithelium, inflamation and Inmunity in the upper airways of humans Proc Am Torca SAc 2009; 6: 288-294.
4. Scheleimer R.; Kato A at et Epithelium: at the interfase of innate and adaptative inmune. J. Allergy Clin Inmunol, 2007; 120: 1279-1284.
5. Lee J., Cansen M. et at Antimicrobial Lipids: Novel Innate Defense Molecules are Elevated in sinus secretions of patients with chronic rhinosinisitis. Am J. Rhinol Allergy. 2010 March; 24(2): 99-104.
6. Cathelicidines and surfactant proteins in chronic rhinosinisitis: a clinical and experimental study, Eng Hooi Ooi 2007.
7. Medzhitov R., Janeway C., Innate Inmune Recognition mechanism and pathways. Inmunol Rev 2000; 20:197-216.
8. Delves PJ, Roitt IM. The immune system. Second of two parts. N Eng J Med 2000; 343:108-117.
9. Sha Q, Truong-Tran AQ, Plitt JR, Beck LA, Schleimer RP. Activation of aierway epithelial cells by toll-like receptor agonists. Am J Respir Cell Mol Biol 2004;31 :358-364.
10. Kilpatrick DC. Mannan-bindinglectin and its role in innate immunity. Transfus Med 2002; 12: 335-352.
11. Zanetti M. Cathelicidins, multifunctional peptides of the innate immunity. J Leukoc Biol 2004; 75:39-48.

FUNCIONES DEL TEJIDO LINFOIDE ASOCIADO A LA NARIZ (NALT) EN LA RINITIS ALÉRGICA

Dra. María Cecilia Juri
Médica de staff de la Unidad de Alergia, Asma e Inmunología Clínica de Buenos Aires
Médica de staff del Servicio de Alergia e Inmunología del Hospital Británico de Buenos Aires
Dr. Blas Larrauri
Médico de staff de la Unidad de Alergia, Asma e Inmunología Clínica de Buenos Aires
Fellow del Servicio de Alergia e Inmunología del Hospital Británico de Buenos Aires
Dr. Diego Fernández Romero
Médico de staff de la Unidad de Alergia, Asma e Inmunología Clínica de Buenos Aires
Médico de staff del Servicio de Alergia e Inmunología del Hospital Británico de Buenos Aires
Médico de planta de la Unidad de Inmunología del Hospital C. G. Durand de Buenos Aires

Las superficies mucosas de las vías respiratorias y del tubo digestivo están pobladas por linfocitos y células presentadoras de antígenos (CPA) que participan en las respuestas inmunitarias contra los antígenos inhalados e ingeridos. Al igual que la piel, estos epitelios mucosos constituyen una barrera entre los medios interno y externo. Gran parte de lo que se conoce sobre la inmunidad de las mucosas está basado en estudios realizados sobre el tubo digestivo, pero es poco lo que se sabe sobre las respuestas inmunitarias en las vías respiratorias. Sin embargo, es probable que sus rasgos sean similares en todos los tejidos linfoides asociados a las mucosas.[1]

El tejido linfoide asociado a las mucosas (MALT) presenta linfocitos dispersos y tejidos linfoides organizados, por ejemplo, el anillo linfático de Waldeyer en la vía aérea superior o las placas de Peyer en el intestino.

El tejido linfoide asociado a la nariz (NALT) ha sido identificado únicamente en algunos roedores. En los humanos, se lo considera un órgano linfático que forma parte del anillo de Waldeyer. Funcionalmente, el NALT es equivalente a otros componentes del MALT. Está formado por las amígdalas nasofaríngeas, las adenoides en la pared posterior de la faringe, las amígdalas palatinas en la orofaringe y las amígdalas linguales en el espacio gloso-epiglotico. Esta ubicación estratégica le permite tomar contacto en forma temprana con antígenos aéreos o alimentarios y jugar un rol crucial en la defensa del huésped contra patógenos invasores.[2]

En el sistema MALT existe una constante recirculación de linfocitos, lo que permite la generación y diseminación de linfocitos B sensibilizados, que se diferenciarán en células plasmáticas productoras de IgA en los tejidos secretores. La IgA es la clase principal de anticuerpo que se produce en estos tejidos. Los aparatos respiratorio y digestivo son dos de las puertas de entrada de microorganismos más frecuentes. La defensa frente a los mismos se da a través de los anticuerpos, en su mayoría IgA, que se sintetizan en los tejidos linfoides de las mucosas y se secretan a través del epitelio al interior de las luces de los órganos.[3] Está

demostrado que la inmunización nasal con un antígeno y un adyuvante es capaz de generar una respuesta IgA-específica.[4]

El NALT sirve como un importante inductor y regulador para la inmunidad de la mucosa del tracto respiratorio, pero a pesar de su importancia, se conoce muy poco sobre su rol en la respuesta alérgica.

En un estudio que muestra la cinética de la presentación de antígenos en las estructuras linfoideas del tracto respiratorio se demostró que, luego de la aplicación intranasal del antígeno junto a un marcador fluorescente, éste se detectó en el NALT y en los ganglios cervicales a las 4 y 8 horas respectivamente. La captación del marcador en el NALT fue más rápida y persistió más tiempo comparado con los ganglios, sugiriendo un rol importante del NALT en el procesamiento de antígenos.[5]

El NALT contiene todas las células necesarias para la inducción y regulación de respuestas inmunes específicas para antígenos inhalados, incluyendo linfocitos T, linfocitos B y células presentadoras de antígenos (CPA).[6,7] Además, estos tejidos son ricos en linfocitos T CD4 Th0, que pueden desarrollarse tanto a células Th1 como a Th2.[8] El NALT también provee un ambiente molecular y celular que permite un cambio de clase de cadenas pesadas de las inmunoglobulinas de μ a α, conduciendo a la generación de linfocitos B productores de IgA y a la inducción de linfocitos B de memoria.[9,10]

En base a todo lo descripto, sería razonable hipotetizar que las respuestas alérgicas a antígenos inhalados podrían ser inducidas de una forma similar a la inducción de la respuesta inmune normal de la mucosa.

En 2012 se publicó un estudio que demostró que un tipo de células inductoras de respuesta Th2 (las células dendríticas mieloides $CD8\alpha^-$ $CD11b^+$) aumentaba en el NALT luego de realizar desafíos nasales con antígenos en ratones. También mostró un reclutamiento de células T reguladoras (Tregs) en el NALT, que ayudarían a suprimir el ambiente Th2 inducido por las células dendríticas mieloides durante el desarrollo de la rinitis alérgica.[11]

La expresión de la enzima deaminasa inducida por activación (AID) es necesaria para realizar el cambio de clase de cadena pesada de las inmunoglobulinas. Esto ocurre en el tejido linfoide y se observó en la mucosa nasal de pacientes con rinitis alérgica.[12,13] El estudio mencionado previamente también demostró que la expresión de AID, así como la transcripción de la línea germinal ε (el primer paso para que un linfocito B comience a producir IgE) estaban aumentados en los linfocitos B del NALT de los ratones sensibilizados al antígeno, lo que demuestra que el NALT está preparado o dirigido hacia un cambio de clase a IgE.[11]

Todo lo mencionado anteriormente sugiere que el NALT juega un rol crítico en la inducción de respuestas alérgicas en el tracto respiratorio alto, por lo menos en parte, generando el cambio de clase de cadena pesada a IgE.

Bibliografía

1. Abbas A, Lichtman A, Pillai, S. Inmunologia Celular y Molecular. Séptima edición. 2012
2. Ogasawara N, Kojima T, Go M, Takano k, Kamekura R, et al. Epithelial barrier and antigen uptake in lymphoepithelium of human adenoids. Acta Oto-Laryngologica 2011; 131:116-123
3. Brandtzaeg P. Function of Mucosa-Associated Lymphoid Tissue in Antibody Formation. Immunological Investigations 2010; 39:303–355
4. Asakura K, Saito H, Hata M, Kataura A. Antigen-specific IgA response of NALT and cervical lymph node cells in antigen-primed rats. Acta Otolaryngol 1998;118:859–863
5. Vinke JG, Fokken WJ. The role of the adenoid in allergic sensitisation. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 1999;49(Suppl 1):S145–S149
6. Kiyono H, Fukuyama S. NALT versus Peyer's-patch-mediated mucosal immunity. Nat Rev Immunol 2004;4:699–710
7. Fukuyama S, Hiroi T, Yokota Y, Rennert PD, Yanagita M, Kinoshita N, et al. Initiation of NALT organogenesis is independent of the IL-7R, LTbetaR, and NIK signaling pathways but requires the Id2 gene and CD3(-) CD4(+) CD45(+) cells. Immunity 2002;17:31–40
8. Hiroi T, Iwatani K, Iijima H, Kodama S, Yanagita M, Kiyono H. Nasal immune system: distinctive Th0 and Th1/Th2 type environments in murine nasal-associated lymphoid tissues and nasal passage, respectively. Eur J Immunol 1998;28:3346–3353
9. Shikina T, Hiroi T, Iwatani K, Jang MH, Fukuyama S, Tamura M, et al. IgA class switch occurs in the organized nasopharynx- and gut-associated lymphoid tissue, but not in the diffuse lamina propria of airways and gut. J Immunol 2004;172:6259–6264
10. Shimoda M, Nakamura T, Takahashi Y, Asanuma H, Tamura S, Kurata T, et al. Isotype-specific selection of high affinity memory B cells in nasal-associated lymphoid tissue. J Exp Med 2001;194:1597–1607
11. Kim DY, Fukuyama S, Nagatake T, et al. Implications of nasopharynx-associated lymphoid tissue (NALT) in the development of allergic responses in an allergic rhinitis mouse model. Allergy (67) 2012; 502–509
12. Takhar P, Smurthwaite L, Coker HA, Fear DJ, Banfield GK, Carr VA, et al. Allergen drives class switching to IgE in the nasal mucosa in allergic rhinitis. J Immunol 2005;174:5024–5032
13. Coker HA, Durham SR, Gould HJ. Local somatic hypermutation and class switch recombination in the nasal mucosa of allergic rhinitis patients. J Immunol 2003;171:5602–5610

AMIGDALECTOMÍA, SI O NO

Dra. María Cecilia Juri
Médica de staff de la Unidad de Alergia, Asma e Inmunología Clínica de Buenos Aires
Médica de staff del Servicio de Alergia e Inmunología del Hospital Británico de Buenos Aires

Dr. Blas Larrauri
Médico de staff de la Unidad de Alergia, Asma e Inmunología Clínica de Buenos Aires
Fellow del Servicio de Alergia e Inmunología del Hospital Británico de Buenos Aires
Dr. Diego Fernández Romero
Médico de staff de la Unidad de Alergia, Asma e Inmunología Clínica de Buenos Aires
Médico de staff del Servicio de Alergia e Inmunología del Hospital Británico de Buenos Aires
Médico de planta de la Unidad de Inmunología del Hospital C. G. Durand de Buenos Aires

La cirugía de amígdalas es una de las más comunes realizada a niños en Estados Unidos, con más de 530.000 cirugías anuales. Varios estudios demuestran que es seguro realizar este procedimiento de forma ambulatoria (1,2) Esta puede ser total, o parcial, en donde solo se saca parte del tejido amigdalino. A pesar de ser un procedimiento común está asociado con complicaciones como sangrado, dolor y problemas relacionados con anestesia que pueden requerir internación sostenida.

Las principales indicaciones para este procedimiento son trastornos del sueño e infecciones recurrenciales. En Estados Unidos los trastornos del sueño son la principal indicación de amigdalectomías, estos pueden variar, desde ronquidos, alteraciones para dormir, hasta apneas obstructivas, la hipertrofia amigdalina es una de las causas de estos trastornos, habiendo estudios que avalan la cirugía para corregirlo, sobre todo en chicos con hipertrofia marcada o polisognografía que confirme el carácter obstructivo del trastorno, aunque al ser multifactorial está demostrado que en chicos con otros factores que alteren el sueño como la obesidad o enfermedades neuromusculares la eficacia de la operación se reduce radicalmente, es más, en la mayoría de los estudios de apneas obstructivas, se excluyen estos pacientes. Un metanálisis reciente mostró que son pocos los estudios de amigdalectomía en trastornos del sueño que realicen polisomnografías post operatorias, y en los que se hicieron, se disminuyó el índice apnea-hipopnea, pero la abolición de las mismas era baja, por lo que la cirugía no es considerada curativa (3).

El beneficio de la amigdalectomía para prevenir infecciones faríngeas recurrenciales es controversial, en 1984 Paradise y colaboradores demostraron que disminuía infecciones en chicos con antecedentes de infecciones severas (más de 7 el último año, más de 5 por año en los últimos 2 años, o más de 3 por año en los últimos 3 años) no así en chicos con infecciones moderadas, en los cuales recomendaban no operarlos, porque el riesgo de complicaciones superaba el beneficio de la eficacia de la cirugía en prevenir infecciones. Estudios más recientes de Paradise no muestran beneficios significativos en infecciones severas tampoco (4).

Otras indicaciones usuales de cirugía de amígdalas incluyen abscesos periamigdalinos recurrenciales, halitosis, amigdalitis crónica, para estas indicaciones la información disponible es escasa y de poca calidad (5,6).

En la valoración de un chico con problemas faríngeos hay que ver si tuvo episodios de faringitis, intentar recaudar si fueron virales o bacterianas en base a la clínica (bacterianas tienen temperatura >38,3, ganglios, placas, y no presentan rinorrea o cuadro de vías aéreas superiores), ronquidos, apneas nocturnas, problemas para descansar, eneuresis nocturna, somnolencia, retardo del crecimiento, problemas de atención. El examen físico debe valorar anatomía de amígdalas, viendo el tamaño, se puede clasificar la hipertrofia en grados [0: amígdalas cubiertas por el pilar anterior, I: menos del 25%, II: entre un 25 y 50% de obstrucción, III: entre un 50 y 75% de obstrucción, IV: el espacio ocupado es mayor al 75%, V: Amígdalas se junta con la contralaterales (7)], aunque no se relaciona directamente el grado de hipertrofia con la severidad de los trastornos del sueño, pero si se relaciona las adenoides.

Desafortunadamente ni la historia del paciente ni el examen físico solos pueden predecir la presencia o gravedad de los trastornos del sueño. Actualmente la polisomnografía es el gold standard para diagnosticar y cuantificar los trastornos del sueño en los niños y puede ser una herramienta útil en la decisión para operar amígdalas. En la polisomnografía se ven variables fisiológicas durante el sueño, como la saturación de oxígeno, esfuerzo respiratorio, movimientos respiratorios, ritmo cardíaco, y electroencefalograma, lo que permite evaluar la presencia de microdespertares, la severidad de los mismos, así como apneas y desaturación en el sueño, y discierne si la causa de estas alteraciones son por problemas obstructivos de la vía aérea, o por alteraciones neurológicas. Desde el 2002 la Academia Americana de Pediatría recomienda efectuar polisomnografías a todos los niños con trastornos del sueño para confirmar diagnóstico, aparte estudios nuevos aconsejan practicarla en niños con obesidad, síndrome de Down, trastornos neuromusculares y anormalidades craneales, no solo para diagnóstico, sino también para valorar posibles complicaciones postoperatorias(8).

A pesar de ser una operación muy frecuente, todavía no hay un consenso claro para la cirugía de amígdalas, en el caso de las infecciones recurrenciales no hay un beneficio claro a favor de la cirugía, y para los trastornos del sueño está demostrado que no es la única causa la hipertrofia amigdalina y la cirugía beneficia a un grupo reducido de pacientes.

Bibliografía:

1 Haberman RS, Shattuck TG, Dion NM. Is outpatient suction cautery tonsillectomy safe in a community hospital setting? Laryngoscope 1990;100(5):511–5.

2 Helmus C, Grin M, Westfall R. Same-day-stay adenotonsillectomy. Laryngoscope 1990;100(6):593–6.

3 Michael Friedman, MD, Meghan Wilson Updated systematic review of tonsillectomy and adenoidectomy for treatment of pediatric obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome. Otolaryngology–Head and Neck Surgery (2009) 140, 800-808

4 Jack L. Paradise, Charles D. Bluestone. Tonsillectomy and Adenotonsillectomy for Recurrent Throat Infection in Moderately Affected Children. *Pediatrics* 2002;110;7.

5 Tanyeri HT, Polat S. Temperature-controlled radiofrequency tonsil ablation for the treatment of halitosis. Eur Arch Otorhinolaryngol 2011;268(2):267–72.

6 Brodsky L. Modern assessment of tonsils and adenoids. Pediatr Clin North Am 1989;36(6):1551–69.

7 Shafaat Davoodreza Correlation of Tonsillectomy with Palatine Tonsil Size *Acta Medica Iranica* 2011; 49(5): 305-306.

8 Karin P.Q. Oomen, Vikash K. Modi. Evidence-Based Practice Pediatric Tonsillectomy. Otolaryngol Clin N Am 45 (2012) 1071–1081.

VACUNAS BACTERIANAS COMO ADYUVANTES EN PACIENTES ALÉRGICOS CON INFECCIONES A REPETICIÓN

Dra. Cundom María Victoria -Especialista en Otorrinolaringología-Médica del Hospital Alemán- En formación carrera de Alergia e inmunología - AAIBA.
Coordinadora de la mesa.
Dra. Cantarovich, Flavia-Especialista en Otorrinolaringología-Médica de la Maternidad Suizo - Argentina.
Secretaria de la mesa
Dra. Carbone, Carmen-Especialista en Otorrinolaringología,Médica del sector faringe del Servicio de ORL – Hospital Alemán
Dr. Morelli, Sebastian-Especialista en otorrinolaringología-Médico en la Maternidad Suizo- Argentina
Dr. Garramone, Esteban -Medico clínico -Especialista en alergia e inmunología Medico Sector Emergencias del Hospital Alemán
Dra. Turienzo, María Angélica -Especialista en otorrinolaringología Directora de guardia servicio de emergencias del Hospital de agudos Pirovano.
Dra. Kim Cecilia -Especialista en otorrinolaringología-Médica de la Maternidad Suizo Argentina.
Dra. Cisneros , Verónica-Medica clínica-Cursante Carrera Infectología - Prof. Stamboulian.

Introducción

El nacimiento de la INMUNOLOGIA como ciencia se introdujo con la vacunación satisfactoria contra la viruela realizada x Edward Jenner en 1796.
El principio fundamental de la Vacunación es administrar una forma muerta o atenuada de un microorganismo infeccioso o un componente de un mic., que no cause enfermedad pero desencadene una respuesta .inmunitaria que proporcione protección contra la infección por el microbio patógeno vivo.

EL ÉXITO DE LA VACUNACION EN LA ERRADICACION DE LAS ENFERMEDADES INFECCIOSAS DEPENDE DE VARIAS PROPIEDADES DE LOS MICROBIOS.

Las vacunas son eficaces si el microorganismo infeccioso no establece una latencia, si no sufre mucha o ninguna variación antigénica y si no interfiere con la respuesta inmunitaria del anfitrión.
La mayoría de las vacunas que se utilizan en la actualidad actúan induciendo la INMUNIDAD HUMORAL.
Los anticuerpos son el único mecanismo inmunitario que evita las infecciones, al neutralizar y eliminar a los microbios antes de que establezcan su punto de apoyo en el anfitrión.Las mejores vacunas son aquellas que estimulan el desarrollo de células plasmáticas de vida larga que producen anticuerpos de afinidad alta, así como Linfocitos B de memoria.
La inmunización activa ocupa un lugar muy destacado en la prevención de enfermedades transmisibles, en la actualidad se dispone de mas de 20 vacunas

que han resultado ser eficaces y seguras y constituyen un instrumento fundamental en la medicina preventiva.

Composición

Un individuo es INMUNE frente a un agente infeccioso cuando está protegido contra la entrada y el desarrollo o multiplicación de dicho agente en sus tejidos.
Para muchas de las enfermedades propias de la infancia (sarampión, rubeola y parotiditis) esta inmunidad desarrollada de manera natural protege durante toda la vida, para otras (infecciones neumocóccicas) la inmunidad conferida solo protege contra el serotipo especifico pudiendo el individuo ser infectado por cualquier otro serotipo del mismo germen.

Por último, para algunas (tétanos, gonococcia) el desarrollo de la enfermedad no implica adquisición de inmunidad, por lo que puede volver a padecerse en el futuro.
El objetivo de la vacunación es precisamente desarrollar en el huésped que la recibe una inmunidad adquirida activa similar a la conferida por la infección natural clínica pero sin presentar el cuadro clínico y sin molestias o reacciones débiles.

Para conseguirlo se administran al huésped susceptible antígenos preparados a partir del agente causal con el fin de estimular una respuesta inmunitaria específica de tipo humoral o celular que proteja en el futuro contra el agente virulento correspondiente.
La protección varía en función de la vacuna.

Con algunas la protección es prácticamente absoluta y dura toda la vida, otras la protección es muy elevada pero sólo durante un periodo de tiempo 5 -10 años (difteria, tétanos), otras veces la protección es solo parcial de corta duración (cólera, gripe)
Las vacunas se obtienen a partir de propios agentes infecciosos, los cuales son sometidos a diferentes modificaciones para eliminar su poder patógeno pero manteniendo su capacidad inmunógena.

Desde el punto de vista microbiológico se clasifican en víricas y bacterianas, a su vez, éstas pueden ser vivas atenuadas y muertas o inactivadas.

FORMAS DE VACUNACION:

1) VACUNAS BACTERIANAS Y VIRICAS ATENUADAS E INACTIVAS: se elaboran modificando el microorganismo, atenuando su virulencia, o matando al microorganismo pero manteniendo al mismo tiempo su capacidad inmunógena.

La gran ventaja es que desencadenan todas las respuestas .inmunitarias innatas y adaptativas (humoral y celular) de la misma forma que lo haría el agente patógeno, por lo que constituyen el medio ideal de inducir inmunidad protectora.
El primero en demostrar esto fue LOUIS PASTEUR.
Las que se utilizan en la actualidad inducen una protección limitada y son eficaces por períodos cortos.

Vacunas víricas vivas atenuadas más eficaces POLIO, SARAMPION Y FIEBRE AMARILLA.
El método mas usado para producirlas es el paso repetido en un cultivo celular.
Algunas como la de la polio puede causar la enfermedad en un huésped inmunodeprimido, por esta razón ahora se utilizan más las vacunas con poliovirus inactivados.
La principal precaución es la SEGURIDAD.
Una vacuna inACTIVA que se utiliza mucho y con una importancia publica es la de la GRIPE.
La vacuna más eficiente es la inactivada trivalente (muerta) vía intramuscular
Cada año se seleccionan 3 de las cepas del virus más frecuentes y se incorporan a esta vacuna.
Otro segundo tipo de vacuna de la gripe contiene las mismas 3 cepas pero se hace con virus vivos atenuados y se usa en forma de pulverizador nasal.

2) VACUNAS DE ANTIGENOS (SUBUNIDADES) PURIFICADAS

Están compuestas x antígenos purificados procedentes de microorganismos o por toxinas inactivas y suelen administrarse con un adyuvante.
Es posible eliminar la peligrosidad de las toxinas sin que pierdan su capacidad inmunógena y estos toxoides estimulan respuestas intensas en el organismo.

(Difteria y tétanos).

Las vacunas de antígenos polisacáridos bacterianos se utilizan contra el neumococo y haemófilus influenza.
Las vacunas utilizadas en la actualidad frente al haemófilus Influenza ,el neumococo y meningococo son vacunas conjugadas.

3) VACUNAS DE ANTIGENOS SINTETICOS

Uno de los objetivos de la investigación actual sobre vacunas es identificar los antígenos o epitopes microbianos con mayor capacidad inmunógena, sintetizarlos en el laboratorio y emplearlos como vacunas.
Las vacunas realizadas con antígenos derivados de ADN recombinante se utilizan para el virus de la hepatitis, herpes simple, papiloma humano y rotavirus.
Los VPH 6 y 11 son causa frecuente de verruga y los 16 y 18 son los frecuente ligados al cáncer de cuello uterino, por lo tanto es una vacuna preventiva contra el mismo.

4) VACUNAS VIRICAS VIVAS CON VIRUS RECOMBINANTES

Un_método reciente es introducir genes que codifican antígenos microbianos en virus no citopáticos e infectar a los sujetos con este virus. El virus actúa como una fuente de antígenos para el sujeto en que se inocula, la gran ventaja es que desencadenan respuestas inmunitarias completas, pero un posible problema es que pueden infectar células del anfitrión. Esto ha limitado su uso.

5) VACUNAS DE ADN

La inoculación de un plásmido que contiene ADN complementario (ADNc) que codifica un antígeno proteico da lugar a respuestas inmunitarias humorales y celulares potentes y duraderas.

La facilidad de manipulación del ADNc y la posibilidad de almacenar ADN sin refrigeración para su uso hacen que esta técnica resulte muy prometedora, sin embargo no han sido tan eficaces en los ensayos clínicos.

6) ADYUVANTES E INMUNOMODELADORES

Casi todos los coadyuvantes desencadenan respuestas inmunitarias innatas con mayor expresión de coestimuladores.

Las bacterias destruidas con calor son coadyuvantes potentes que se utilizan de forma habitual en animales de experimentación, sin embargo la intensa inflamación local que provocan impide su uso en el ser humano.

En la práctica clínica se emplean varios, como el gel de hidróxido de aluminio y preparados lipídicos.

Una alternativa consiste en la administración de sustancias naturales que estimulan la respuesta de linfocitos T junto con los antígenos, pero aún está en fase de experimentación.

7. INMUNIZACION PASIVA

Inmunidad protectora administrando anticuerpos específicos. Se utiliza en el tratamiento rápido de enfermedades potencialmente mortales producidas x toxinas, ej. tétanos, rabia y hepatitis.

Son de corta duración y la protección solo se mantiene mientras persiste el anticuerpo inyectado. Ademas no inducen memoria.

UPDATE DE LA INMUNOTERAPIA EN ALERGIA: (Academia europea y americana)

La inmunoterapia en alergia es un tratamiento efectivo para el asma alérgico y la rinitis. La OMS dice que es el único tratamiento capaz de cambiar el curso o la evolución de la patología alérgica induciendo una respuesta inmunológica especifica.

Existen dos vías de administración (mayoritariamente utilizadas en nuestro país), la vía subcutánea y la sublingual. Ambas inducen una respuesta inmune aproximada de 12 años.

Mecanismos de la inmunoterapia alérgica especifica:

- Desensibilzación temprana

El objetivo es generar la tolerancia inmunológica. Consiste en cambios de la respuesta inmunológica a antígenos específicos, por ello la tolerancia de las células T es fundamental.

INDICACIONES:

La indicación de la vía de administración depende de muchos factores, como ubicaron geográfica del paciente y el médico, costos de las vacunas, y características físicas del paciente.
Numerosos estudios demuestran los beneficios de ambas vías de administración, tanto en pacientes asmáticos como riníticos. Reducción de síntomas, de ingesta de medicamentos, mejora en la calidad de vida y cambios favorables en los marcadores de alergia.

EFECTOS ADVERSOS:
Pueden ser locales o sistémicos, incluidas reacciones anafilácticas.
La mayoría de las reacciones sistémicas ocurren dentro de la primera media hora (86%) de la aplicación, por ello se recomienda que el paciente sea monitoreado en esa media hora posterior a la inoculación.
La vía sublingual es más segura, incluso el paciente puede administrarla en su casa. Las reacciones más recuentes son locales, como prurito de la mucosa bucal y edema que ocurren frecuentemente en los primeros días de tratamiento y resuelven espontáneamente sin medicación. No hay síntomas sistémicos fatales descriptos con esta vía.

Bibliografia

- Inmunologia celular y molecular 7ª.edicion Abul K.Abbas, Andrew H.Lichtman, Shiv Pillai
- Medicina Interna Farreras- Rozman, vol.II
- Update on Allergy inmunotherapy (J Allergy Clin Inmunol 2013 may.)
- Subcutaneous and sublingual immunotherapy for seasonal allergic rhinitis. (J Allergy Clin Inmunol 2013 may)
- A novel approach to specific allergy treatment.Inmunol.2007 dec.
- Improvement of clinical response in allergic rhinitis patients treated with an oral inmunostimulating bacterial lysate.Int J Inmunopathol Pharmacol,2007 Jan-Mar.
- Ann Allergy Asthma Inmunol.2002 Jun Therapeutic effects of BCG vaccination in adult asthmatic patients: a randomized,controlled trial.
- Bacillus Calmette-Guerin induced interleukin-12 did not additionally improve clinical and immunologic parameters in asthmatic children treated with sublingual immunotherapy, Clin Exp Allergy 2004.

RESPIRADOR BUCAL

Dr .Arraga Andres
Especialista en Pediatría
Integrante del equipo de trabajo del Servicio de alergia del Hospital Durand.
Investigador secundario de Care (centro de Alergia y Enfermedades Respiratorias)

La respiración bucal, puede deberse a una obstrucción (hipertrofia de cornetes), a un mal hábito o a una alteración anatómica (desviación del tabique), pero, lo más frecuente es que se conjuguen la inflamación persistente y crónica del epitelio nasal y rinofaríngea; y la hipertrofia adenoidea.

La respiración normal requiere el libre paso de aire por los conductos nasal y nasofaríngeos; esta función asociada a la masticación y deglución y a la correcta acción muscular de los labios y de la lengua, estimulan el desarrollo y el crecimiento facial.

Al comprometerse la respiración nasal, sea cual fuere la causa, determina una única alternativa: la respiración bucal.

Cuando este tipo de respiración alterna, se hace crónica genera una marcada alteración en el desarrollo del macizo facial, con disfunción en la respiración, fonación, deglución, masticación, del gusto. Y audición. También trae aparejados disminución en el rendimiento escolar, somnolencia diurna e irritabilidad y con trastornos de conducta.

Por estas razones es importante que el pediatra detecte un patrón de respiración bucal a tiempo.

La respiración bucal introduce aire frio, seco y cargado de polvo a la boca y a la faringe. Se pierde el calentamiento, la humidificación y la filtración del aire que normalmente tiene lugar en la nariz. Esto causa irritación de la mucosa bucal y faríngea .Loa senos maxilares muestran escaso crecimiento. A largo plazo se altera el macizo naso maxilar, los labios se separan, la mandíbula desciende, la lengua que normalmente debe estar sobre el paladar, también desciende acompañando a la mandíbula y así, pierde contacto con el maxilar superior. Si la lengua no hace el contacto debido, a causa de la depresión mandibular, el paladar y los dientes superiores quedan privados del soporte muscular y de la presión lateral de la lengua. Esto genera un desequilibrio entre las fuerzas musculares internas (lengua) y Externas (faciales); el musculo buccinador ejerce una presión lateral en el arco maxilar que ya no puede ser contrarrestado por la fuerza muscular de la lengua, lo cual conduce al colapso convergente del maxilar, hacia la línea media, que a su vez origina un paladar estrecho y profundo, así como mal oclusión, mordida cruzada posterior y mordida anterior abierta.

Con la respiración bucal el aire no llega a los senos maxilares o lo hace en forma insuficiente, lo que impide su expansión y el estímulo del crecimiento; esto conduce a una depresión del tercio medio de la cara.

Guía diagnostica:

1: Historia clínica:

Antecedentes de infecciones de vías aéreas superiores a repetición, rinitis alérgica, asma, hipertrofia adenoidea o amigdalina, desviación del tabique nasal, hipertrofia de cornetes.

2: Características del sueño:

Dormir con la boca abierta la mayor parte del tiempo, roncar, babeo nocturno, apneas del sueño, que originan microdespertares.cansancio y somnolencia por la mañana. Cefaleas matutinas. Sueño intranquilo .sudoración nocturna. Posturas extrañas durante el sueño.Desaturacion nocturna evidenciada en la Polisomnografia .Sueño fragmentado y poco reparador (no se llega a completar todo el ciclo de 90 minutos)

3: características extra orales:

Incompetencia bilabial o boca abierta, labios secos, labio superior corto ,que impide cerrar los labios en posición de reposo, pliegue naso labial aplanado, labio inferior evertido, narinas estrechas,protucion de la arcada dentaria anterior (maxilar prominente) que al sonreír genera la sonrisa gingival. Incisivos superiores desplazados hacia adelante que se apoyan sobre el labio inferior. Interposición lingual entre los dientes. Depresión del tercio medio facial (cara alargada-facie adenoides), hipertonicidad mentoniana,mentón pequeño y triangular, retrognatia.Alteracion de la deglución, alteraciones del lenguaje y voz nasal (rinolalia).Ojeras marcadas.Ojos cansados y sin brillo.Otitis secretora por disfunción tubaria (trastornos de audición) y otitis media aguda a repetición.

4: Características intraorales:

Paladar estrecho en V y profundo-bóveda palatina alta- (alto y ojival) gingivitis generalizada por la respiración bucal. Rotación postero-inferior de la mandíbula que provoca mordida cruzada anterior y mordida abierta anterior. Boca abierta.Halitosis.Boca seca. Salivación abundante al estar Hablando. Legua laxa. Trastorno de fonación en la articulación de la letra “S”.

5: Alteraciones posturales:

Escoliosis, rectificación de la columna cervical, aumento de la lordosis fisiológica. Hombros hacia adelante. Escapulas aladas. Pie plano. Cuello hacia adelante.

Tratamiento: Es de fundamental importancia el diagnostico precoz y la alta sospecha de hipertrofia adenoidea, para comenzar un tratamiento que obligatoriamente deberá ser multidisciplinario.

En primer lugar el médico pediatra deberá derivar al paciente, al Otorrinolaringólogo, quien realizara la amigdaloadenoidectomia, o corregirá la hipertrofia de cornetes o desviación del tabique, lo más rápidamente posible. No es aconsejable esperar, dado que la hipertrofia adenoidea, no desaparecerá por arte de magia y los trastornos faciales seguirán profundizándose en respuesta a la adaptación para respirar por la boca. Por otro lado se retrasa la intervención del odontólogo y fonoaudióloga, quienes tienen acción limitada, hasta que no se realice la extirpación adenoidea.

Hay que tener muy en cuenta que la etapa de detección de la respiración bucal, entre los 2 a 5 años, es la etapa de adquisición del lenguaje. Base para el aprendizaje escolar. Si a esto se agrega la disfunción tubaria que genera hipoacusia de conducción intermitente, tendremos luego un niño de 5-6-o 7 años con problemas de aprendizaje, irritables (duermen poco), dificultad en la dicción y por consiguiente en la relación con sus pares, acarreando dificultad en la sociabilización.

Una vez realizada la corrección quirúrgica, el aire pasara más fácilmente por las fosas nasales pero esto solo, no basta, sobre todo para aquellos niños en los que ya se produjeron cambios cráneo-faciales.

Deberán actuar acto seguido, conjuntamente; la fonoaudióloga (quien reeducara al niño en la normal deglución y respiración) el odontólogo, quien corregirá los trastornos dentarios y de paladar, el medico alergólogo se ocupara de disminuir la inflamación persistente y crónica de la mucosa nasal. Posteriormente el traumatólogo y el kinesiólogo corregirán lo postural.

De esta manera se remarca la importancia en el respirador bucal de un diagnostico precoz y de un tratamiento quirúrgico temprano,sin dilataciones temporales .

Bibliografia:

Tratado de pediatría de Nelson vol II .2005
Meneghello pediatría vol I 2006
Otorrinolaringologia Diamante 20034
Diaz jw.La respiracion bucal y su efecto sobre la morfología dentomaxilofacial.corr Cient Med 2005;9:1-7
Toledo M .de Olovera.Dentofacial Morphology of mouth breathing children.Braz dent. J 200213(2):129-3

EL NIÑO RESPIRADOR BUCAL CRONICO COMO “MATRIZ DE DISFUNCION”

Fono pediatría y Prevención

Dra. Nora B, Adamowsky
Dra en Fonoaudiología-American Thoracic Society Membership -Ex-Vicepresidente de la Asociación Argentina de ORL y Fonoaudiología Pediátrica.-Asesora de Tesis del Doctorado.de Foanoaudiología.-Jurado deTesis del Doctorado de Fonoaudiología-Dictante de Cursos de Posgrado -Co- editora y Coordinadora del Area Fonoaudiológica del 1er ,2do y 3er Manual de la Asociación Argentina de ORL yFonoaudiología Pediátrica
Presidente de Honor del V Congreso Iberolatinoamericano de Hpoacusia-1er Congreso Iberoamericano de Fonoaudiología…
Consultora

La respiración es el proceso por el cual se asegura el intercambio gaseoso entre la célula y el medio externo a la misma.

La función respiratoria pulmonar aparece desde el nacimiento, en el momento del paso de la vida amniótica a la vida aérea.

La respiración espontánea se produce por la descarga rítmica de las motoneuronas que

inervan los músculos respiratorios .Esta descarga depende de los impulsos nerviosos provenientes del encéfalo

Mucho se ha escrito sobre fisiología respiratoria, alteraciones

de la misma, mecanismos compensatorios,etc, pero en la realidad cada día vemos más respiradores bucales sin una solución de continuidad definitiva .

Sería de gran utilidad que los profesionales como agentes de salud difundan a la comunidad la importancia que la respiración nasal tiene para la salud psico-físico –emocional.

La respiración nasal provee una correcta oxigenación a todas y a cada´una de las células que integran nuestro organismo.

En un enfoque holístico no podemos dejar de considerar los beneficios de su aporte en el campo de la neuroinmunoendócrinobiología.

Detectar y dar solución cuanto antes a cualquier impedimento para la respiración fisiológica normal es una tarea de prevención,ya que la persistencia del hábito respiratorio bucal trae aparejadas múltiples alteraciones tanto en.el desarrollo armónico ,como en la salud , por alterar el funcionamiento de todos los sistemas.

Multiples factores pueden condicionar el cambio del hábito respiratorio nasal,dependiendo su reencause de una detección temprana de cualquier causa que impida la eufunción del Sistema Respiratorio .

La adecuada permeabilidad de las vía respiratorias es el factor que posibilita la terapéutica que conlleva la revesión del hábito respiratorio bucal.

Considerar la alteración del hábito respiratorio fisiológicamente funcional como una **MATRIZ DISFUNCINAL,** y en consecuencia revertirlo es la única vía de realizar una verdadera tarea de **PREVENCION:**

Desde una mirada **holística , integral** se impone el concepto de **UNIDAD e**n la que cada parte contiene al todo y el todo a cada parte .**Pero qué significa esto en relación a la temática que hoy nos ocupa?**

Si cada uno de los profesionales del Equipo de Salud no percibe al **niño cómo una unidad**, su evaluación y consecuente tratamiento será parcial y no lograremos el verdadero objetivo de nuestra intervención :**hacer prevención RESPIRAR** es **vivir,pero la calidad de vida** depende de **cómo** lo hagamos.

"Dime cómo respiras y te diré cómo vives"

La respiración nasal es "natural, fisiológica y espontánea" ya que el R.N normal está neuro fisiolólógicamente preparado para que esto así suceda.

El mantenimiento fisiológico de la vía aérea es de **importancia vital contínua** desde el primer día de vida.

Las características beneficiosas del pasaje del aire inspirado nasalmente se alteran cuando por alguna causa se obstruye la posibilidad del pasaje aéreo a través del vestíbulo nasal ,las coanas

1.-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

2.-La humidificación y calefacción del aire inspirado no se produce

3.-Función bacteriostática(debida a la lisozima,bacteria que se encuentra en la capa mucosa nasal)se ve comprometida. Estas y otras funciones necesarias más adelante, cómo la posibilidad de resonancia que ofrecen los senos frontales ,etmoidales y maxilaes se verán afectados por la falta de pasaje aéreo a través de las fosas nasales.

Durante los primeros meses de vida cualquier evento que impida la entrada del aire por la nariz (,si bien el lactante no sabe usar la boca para respirar) producirá necesariamente un aprendizaje “forzoso” de inspiración bucal que a su vez alterará las praxias peri e intrabucales necesarias para succión y la deglución indispensables para alimentación.
El bebé se fatiga ya que debe realizar alternadamente dos funciones antes coordinadas.
Como consecuencia de la aerofagia pueden evidenciarse 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 linguo-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 contíguas.
La lengua dotada de rica inervación sensorio-motriz le permite al lactante responder en forma refleja a los estímulos propios necesarios para dichas funciones además de la sensibilidad térmica, dolorosa y la del gusto.
Su motilidad la convierte en un “verdadero explorador”
La lengua ocupa un lugar especial por sus múltiples funciones ,no olvidemos que posee la sensibilidad más exquisita de todo el organismo
La boca, nos dice Spitz, es el órgano que forma el primer eslabón entre el modo vegetativo de la vida y un inicio de orientación sensorial.
La boca desarrolla variadas y complejas funciones pero además tiene un significado psico-afectivo-emocional trascendente.

El sólo cambio del hábito respiratorio nasal trae aparejado alteraciones en la sensoriedad que el lactante necesita para ir transitando el complejo camino de la maduración de las funciones rino-linguo-fono estomatognáticas.

Si hablamos de la **respiración bucal cómo "Matriz de Disfunción"** estamos en presencia de los primeros síntomas de **disfunción** a los que se le suma **la alteración del sueño,irritabilidad etc.**

Cómo proceder en esta etapa?
Tan pronto como se reestablezca la permeabilidad nasal se recurre a la posibilidad de estimular el reflejo de prensión labial con una frecuencia adecuada que permita reinstaurar la respiración nasal. Esto es realizar **prevención:.**

PRIMERA INFANCIA.

Dos mecanismos nerviosos separados regulan la respiración:
Uno automático, que cómo hemos dicho al principio depende de la descarga de impulsos proveniente del encéfalo y otro responsable del **control voluntario** localizado en la corteza cerebral y envía impulsos a las motoneuronas respiratorias a través de los haces corticoespinales

Los centros respiratorios situados en la protuberancia y el bulbo ,mantienen el automatismo de la respiración estando el niño dormido o despierto.

[1] Niño 5.a. dormido Obstrucción nasal por hipertrofia adenoamigdalina.-Apneas nocturnas-labios secos,agrietados .Posición de lengua baja entre las.arcadas.

1.-Lengua en el piso de la boca,hipotónica. Luego de la adenoamígdelectomía no revirtió el hábito respiratorio.
2.-Imagen al finalizar el tratamiento rehabilitador de las funciones.

Es en esta etapa etárea estamos en condiciones de estimular la posibilidad del **control voluntario** ya que el niño maduro , correctamente inducido puede modificar voluntariamente su respiración.

Recurrir a los componentes fisiológicos cuyas aferencias propioceptivas ayudarán en el reestablecimiento de la respiración fisiológica nasal:

Las-aferencias propioceptivas enviarán su mensaje a la corteza cerebral pudiendo sumarlas a las sensaciones diferenciadas del pasaje del aire a través de ambas vías.

Se destaca que dicha estimulación sólo es posible con una vía permeable y que para ello es indispensable la intervención las diferentes especialidades médica s según sea la causa de la obstrucción

Las causas más frecuentes de respiración bucal son las **obstrucciones nasales** debidas a hipertrofia adenoidea, rinitis alérgicas ,hiperplasia de la mucosa, desviación de tabique, sinusitis ,etc y las **obstrucciones faríngeas** que mayormente ocurren por hipertrofia de las amígdalas palatales.

En cada caso es oportuna la interconsulta con el Especialista que corresponda a la noxa obstructiva.

Es importante conocer la causa y no sólo quedarnos con el síntoma.

En oportunidades no muy frecuentes, el hábito respiratorio fisiológico nasal se reinstaura espontáneamente una vez solucionado el tema que lo alteró.

Lamentablemente frente a la poca conciencia sobre la relación negativa del cambio respiratorio y calidad de vida no se insiste suficientemente en la "**urgencia"**de revertirlo lo antes posible a fin de evitar males mayores.

Enfatizar la necesidad de concienciar tanto a la comunidad médica cómo a las autoridades sanitarias,educativas, y a la familia respecto a los múltiples cambios referidos a la calidad de vida en relación al cambio del hábito respiratorio es una tarea que todos los que bregamos por la **prevención** debemos promover.

Neurofisiólogos denominan al área estomatognática como **efector común** porque los mismos componentes inervados por los mismos nervios intervienen en funciones altamente diferenciadas pero intimamente relacionadas .Cada función tiene sus propias asociaciones neurológicas pero se van entrelazando a punto tal que la alteración de alguna de las funciones condicionará una acción compensadora de la función que de ella dependa.,y así sucesivamente.

Solo basta enumerar el sinnúmero de disfunciones que acontecen a partir del cambio del hábito respiratorio-

- Alteraciones del sueño-Apneas.
- Distractibilidad, falta de concentración,somnolencia cómo consecuencia de la hipoxia.
- Irritabilidad,cansancio.

Mecanismos compensatorios en el Respirador Bucal.

-.boca abierta, se pierde tonicidad y elasticidad labial .Labio superior acortado ,labio inferior evertido

-.comisuras labiales Su actividad está relacionada con la articulación fonemática, con la apertura mandibular ,con las praxias masticatorias, con los movimientos labiales .Al verse afectada la tonicidad del orbicular conlleva a que ellas se tornen dismórficas. , hipofuncionales.

-.posición de lengua baja, para permitir la entrada del aire con menor resistencia , pierde tonicidad , la falta de contacto velo palatino en el momento de la **deglución** promueve actividad compensatoria y **esta se torna disfuncional.**

.alteracion del sentido del gusto y del olfato por falta de estímulo adecuado en las terminaciones .nerviosas.

Cuando en el momento de la deglución se altera el punto y el modo adecuado para desencadenar el movimiento anteroposterior necesario para la deglución funcional se producen movimientos compensatorios =Deglución Disfuncional.(Adamowsky 1983)

Variables de compensación disfuncional.

a)Lengua entre las arcadas(interposición frontal con empuje en cara lingual de los incisivos superiores)

b)interposición lingual lateral.

c)con apoyo en comisuras.(por compensación)

d)contractura del borla por excesiva presión en zona media labial.

e)con cierre parpebral.

f)con adelantamiento cefálico.

g)con apoyo de los incisivos superiores sobre el labio inferior

h)tras compensaciones: adelantamiento de hombros con compresión de la caja torácica, etc

i)con succión de labios.

j)con succión de carrillos.

k)con succión de lengua

Alteración de las praxias masticatorias.

El niño respirador bucal suele comer con la boca abierta .en parte por la necesidad de la entrada de aire y por la falta de coordinación de los movimientos de la lengua, los carrillos las comisuras.

La masticación suele ser insuficiente, el niño se cansa, se suelen observan dificultades en la deglución por falta de trituración e insalivación adecuada.

La disminución del olfato y del gusto hace que vaya perdiendo el placer de la alimentación, se vuelven inapetentes y seleccionan alimentos más blandos que le ofrezcan menor esfuerzo.

Alteraciones del crecimiento máxilodento-facial

El contacto linguopalatal es un estímulo imprescindible para el desarrollo armónico de los maxilares, pero al estar la lengua baja ,hipotónica, producen alteraciones en sus praxias.

El maxilar superior no se ensancha porque sus suturas no reciben la estimulación de la presión lingual, el maxilar inferior se protuye adelantándose por la estimulación lingual baja con empuje de los incisivos,.por lo tanto el resultado será el desarrollo vertical de los maxilares ,arcadas estrechas, apiniamiento dental , protusión lingual: tipica facie dolicocéfalica del respirador bucal.

Se observa muy claramente la relación:FUNCIÖN y ESTETICA

mejillas" planchadas" como consecuencia de la falta de cierre bucal, alteración funcional de los buccinadores , disminución de la actividad de comisuras, tensión compensatoria del borla del mentón ,etc evidenciándose**-.alteraciones en la musculatura de la mímica.**

La lengua participa en forma contínua en el equilibrio neuromuscular siendo indispensable para la mayoría de las funciones del Sistema Estomatognático.

La lengua ejerce una presión anteroposterior que actúa directamente sobre las estructuras palatinas, el piso de las fosas nasales y estructuras maxilares aumentando la actividad de los pterigoideos laterales estimulando así el desarrollo del cartílago condilar.

.-Alteración de la musculatura suprahióidea.

.-El esquema corporal bucal (Adamowsky 1985) esta alterado por la limitación de la estimulación de las terminaciones nerviosas de la mucosa, y por los movimientos compensatorios para llevar a cabo las funciones alimenticias que alteran la propiocepción necesaria para praxias más "finas y complejas"

Oido.

En la deglución funcional la boca permanece cerrada mientras se respira nasalmente.

Los músculos periestafilino interno y externo elevan la úvula y al contraerse dilatan las trompas de Eustaquio para que el aire y las presiones se equilibren; el oido medio se airea , se ventila.

Pero qué ocurre cuando la respiración es bucal, la lengua está baja y la deglución se torna disfuncional?

El sellado de la úvula se torna imperfecto en el momento de la deglución,no hay aire en la rinofaringe,en consecuencia no hay pasaje aéreo a través de la Trompa de Eustaquio y la capacidad de compensar la presión atmosférica es muy reducida pudiendo colapsarse los tímpanos .En relacion a la falta de actividad velopalatina y a la falta de contacto con el dorso de la lengua en el momento de la deglución se ven otitis serosas.con la consecuente disminución de la audición

Presencia de hábitos deleteteos.

Protusión lingual,moja los labios,los muerde,
Los labios se secan,se estrían,se producen cambios en su coloración..
Hipertrofia periodontal,alteración del color,sangrado.

.-Alteraciones de las cualidades vocales

Para que la voz conserve sus cualidades de sonoridad ,intensidad, coloratura, timbre etc ,
es necesaria contar con la integridad funcional del soplo espiratorio,el sistema de emisión :la laringe y en especial las cuerdas vocales.,el sistema de resonancia(faringe, cavidad bucal ,cavidades nasales, senos maxilares)encargado de amplificar ,modular el sonido producido por el sistema de emisión al que le confiere el timbre característico.

La columna aérea espiratoria al pasar a través de las cuerdas vocales produce por medio de vibraciones el sonido que será amplificado por las cavidades de resonancia para pasar luego a través de un sistema de válvulas constituido por el paladar blando ,lengua, dientes ,labios, carrillos y los movimientos mandibulares. La corriente de energía sonora (voz) experimenta desviaciones ,interrupciones en su pasaje a través de estas verdaderas válvulas determinando características acústicas muy variadas que se corresponden a las vocales y consonantes que coordinadas darán lugar a la palabra ..

Cuando **la respiración fisiológica nasal** no está presente el aire que ingresa a través de la boca pierde las propiedades protectoras de la mucosa ,la laringe , etc(purificación, ,calentamiento, humidificación) constituyendo una vez más una **cadena** de situaciones adversas que atentan contra la calidad de la emisión vocal.

Frecuentemente encontramos esfuerzo en la emisión ,cansancio, disfonías funcionales .

.-Alteraciones de la articulación fonemáticas(dislalias)

Las estructuras utilizadas en la fonoarticulación intervienen en otras funciones consideradas primordiales y que preceden al lenguaje oral cómo por ejemplo: la respiración, la deglución y la masticación .En consecuencia cualquier trastorno de estas funciones afectará la fonoarticulációnón .
Para que la fonoarticulación se produzca se requieren posiciones estabilizadas de la mandíbula,faringe,velo del paladar, lengua ,labios, carrillos etc involucrando actividades motoras polifásicas y sincronizadas con la respiración.

.-Desequilibrios posturales

Para poder respirar por la boca la mandibula se desplaza hacia abajo combiando su punto de apoyo .Este desequilibrio es compensado por cambios en la postura cefálica con respecto al eje del cuerpo generando un nuevo"equilibrio" patológico. Se comienza a desorganizar la postura, estamos en presencia de un desequilibrio postural global:aumento de la lordosis lumbar,cifosis dorsal con proyección de la cabeza hacia delante,hombros en antepulsión(hacia delante) con compresión del torax,o retropulsión,escáculas abiertas,aladas.,Se observa rotación pélvica hacia adenate,.mal apoyo plantar.,asimetrías posturales.tensión en la musculatura paravertebral especialmente en el cuello
Cómo podemos observar nuevamente:"**el cambio del hábito respiratorio es sin duda una MATRIZ de DISFUNCIÖN como queda demostrado en todo lo expuesto anteriormente."**

PROPOSITOS Y OBJETIVOS de esta presentación: CREAR COCIENCIA

Quienes tenemos la oportunidad de trabajar con niños y observar las múltiples disfunciones que se producen a partir de un hecho tan simple y a la vez tan complejo cómo es el cambio de la respiración fisiológica nasal tenemos la obligación de transmitir la inquietud por despertar conciencia de PREVENCION .

Es el médico Pediatra quien detecta los primeros indicios bloqueantes de la vía aérea, es el quien¨debe orientar a los padres a efectuar las consultas y tratamientos pertinentemente indicados para cada caso a fin de tener una vía nasal permeable ,vías respiratorias funcionales,oxigenación sanguínea, óptina,,buena alimentación,sueño tranquilo reparador etc

.-No existe tratamiento para la modificación del habito respiratorio deletereo sin una vía permeable.

.-Cuánto más tempranamente se revierte , menos disfunciones se producen…..PREVENCION

.-Es posible realizar una tarea ludo- terapéutica con niños pequeños

.-A partir de los 3 años se pueden implementar recursos propioceptivos.

Somos un TODO,un ECOSISTEMA…cuando una función se altera se producen adaptaciones disfuncionales que afectan al TODO

La insuficiencia respiratoria nasal cómo quedó demostrado debería ocupar un lugar preponderante en las Políticas Sanitarias,para lo cual debemos asumir el compromiso de un trabajo conjunto con padres,educadores,Pediátras y toda la Comunidad Médico-Asistencial que permita **curar en salud.**

Biblliografía

Adamowsky NoraB.:"Propiocepción Conciente-Conciencia Propioceptiva" Foniatría sin ejercicios.1985

Adamowsky Nora B."El niño respirador bucal crónico"
Conf en el Congreso de la AAOFP 2009
2°Manual de la AAOPF vol2

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

PATOLOGÍA DE VÍA AÉREA SUPERIOR Y ALTERACIONES DE LA VOZ: DIAGNÓSTICO DE DISFONÍA

Sociedad Argentina de la Voz (SAV)

LARINGITIS INESPECÍFICAS

Dra. María Viti
Médico especialista en otorrinolaringología otorgado por la UBA
Presidente de la Sociedad Argentina de la Voz
Medica laringóloga en el Hospital Universitario CEMIC

Alergia y voz

Las manifestaciones alérgicas son muy comunes, con o sin antecedentes en la infancia, y muchas de ellas afectan la voz.

Las rinitis por la congestión nasal, prurito faríngeo, goteo postnasal y espesamiento de las secreciones que obliga a carraspear para aclarar la voz. La laringitis con edema y deshidratación de la mucosa de las cuerdas vocales que causa síntomas como carraspera y tos, voz tensa, voz baja o cansada, sensación de dolor o cuerpo extraño en la garganta, dificultad para ser oído en ambientes ruidosos o quiebres en la voz, mucho antes de tener perdida de la voz y esta descripta su mejoría con el tratamiento de inmunoterapia. Tos crónica, secreciones pulmonares y traqueales espesas, acompañan al asma bronquial junto con la disminución del rendimiento respiratorio en relación a la voz hablada y cantada. Incluso los cantantes pueden desarrollar asma vinculable a ejercicio durante el canto u otros usos intensos de la voz. Esto puede confirmarse haciendo una espirometria antes y después de un entrenamiento de canto, con y sin broncodilatadores.

.

El tratamiento de la alergia debe ser intenso sobre todo en las personas que usan la voz para trabajar.

Los espray nasales son útiles para controlar los episodios de rinitis, aunque tienen poco efecto a nivel de la laringe.

Las conjuntivitis deben ser investigadas y tratadas por la gran incomodidad que producen en el paciente en su trabajo, pestañeo frecuente, visión borrosa, causan incomodidad y afectan el desempeño laboral, por lo que se recomienda investigar el síntoma y hacer la derivación correspondiente al oftalmólogo.

Los antihistamínicos orales deben ser administrados con mucho cuidado en profesionales de la voz ya que secan mucho la vía aérea empeorando la disfonía, por lo que se recomienda no consumirlos en las horas previas a el uso intensivo de la voz, sobre todo en cantantes. Son preferibles las combinaciones de mucolíticos con descongestivos, que mejoran la ventilación nasal al mismo tiempo que fluidifican las secreciones.

En el tratamiento del asma se debe ser muy cuidadoso con los aerosoles bronquiales por los potenciales efectos adversos como ser la irritación de la mucosa y el riesgo teórico de atrofia con el uso a largo plazo. Es preferible usar tratamientos cortos relacionados con el factor desencadenante y la inmunoterapia.
.

Aerosoles bronquiales y la voz

Aproximadamente el 80% de lo inhalado se deposita sobre la superficie de la faringe y la laringe, el uso de aerocamara o gárgaras puede disminuir los efectos secundarios.

El asma produce aumento y espesamiento de las secreciones, tos crónica y carraspeo frecuente. Pero desde la introducción de los corticoides inhalados se ha reportado como efectos adversos la aparición de disfonía y fatiga vocal en alrededor del 55% de los pacientes. Como muchos de estos pacientes son tratados por médicos clínicos, puede suceder que la disfonía no sea tomada en cuenta y que la presencia de otros síntomas, no sea investigada. Si bien se ha descripto la hipotonía cordal debido a la acción del corticoide no ha podido comprobarse una relación de causa efecto. Estos síntomas pueden comenzar a las dos semanas de la medicación y están relacionados con la droga administrada, el tamaño de la partícula inhalada, el propelente, la presencia o no de lactosa en el excipiente, la forma de administración, la frecuencia con que la recibe y la dosis por aplicación. El medicamento mas asociado a disfonía es la fluticasona y la única forma de disminuir el efecto nocivo sobre las cuerdas vocales es la suspensión del medicamento. Por lo que se recomienda usar la dosis más baja posible con menor número de aplicaciones diarias, usar aerocamara, evitar la lactosa en los excipientes, propiciar la higiene posterior a la toma para evitar la aparición de síntomas que obliguen a suspender el aerosol. Estos efectos también se observan en niños y adolescentes.

También esta descripta aunque poco frecuente, la aparición de candidiasis.

Laringitis inespecíficas y uso profesional de la voz

Los catarros de vías aéreas superiores se manifiestan según el órgano afectado por el virus, con dolor de garganta, rinitis, tos, disfonía, entre otros síntomas. Si bien es difícil de comprobar algunos trabajos y la práctica diaria nos muestran que los profesionales de la voz, consultan por laringitis agudas mucho más frecuentemente que la población general. Esto podría deberse a que al tener un uso y abuso vocal, la mínima inflamación de la laringe se exacerba produciendo la disfonía. Es sabido que el tratamiento del CVAS es sintomático porque la enfermedad es autoresolutiva en termino de 10 días, sin embargo está instalado en los médicos y en los pacientes que lo reclaman, la administración indiscriminada de corticoides sistémicos que al disminuir el edema mejoran la voz y permiten que por ejemplo el docente, vuelva al trabajo más rápido. Esta práctica no solo no ayuda a la normal resolución del CVAS sino que reintegra a su trabajo a una persona todavía enferma y no contempla las consecuencias de la medicación a nivel sistémico.

Los antihistamínicos desecan la vía aérea y hacen empeorar las consecuencias de la inflamación viral sobre la voz y los antibióticos, ya sea indicados por el médico

de guardia o por automedicación no aceleran la evolución normal del resfrio común.
Ante un profesional de la voz que consulta con estos síntomas lo más adecuado es prescribirle reposo vocal por 10 días, buena hidratación, nebulizaciones con corticoide, fluidificantes del moco como n acetilcisteina y descongestivos orales si no tiene enfermedades concomitantes que lo contraindiquen. Si los episodios son reiterados es conveniente la derivación al médico especialista quien determinara la presencia de otros factores predisponentes como malos hábitos alimentarios, tabaquismo, infecciones crónicas de amígdalas o senos paranasales o insuficiencia ventilatoria nasal. Incluso la mala coordinación fonorespiratoria y la falta de higiene vocal, que podría favorecer a la inspiración por boca de aire seco no filtrado, frecuentemente en lugares de relativo hacinamiento como son las aulas escolares en invierno.

Examen físico

El examen de la laringe con óptica de 70° y luz estroboscopía es el método de elección para evaluar la presencia de laringitis en las cuerdas vocales. En ´pacientes alérgicos, se puede observar en estos casos defectos del cierre glótico, edema de la mucosa, alteración de la onda mucosa en su amplitud, irregularidades en la vibración, aperiodicidad, asimetría, enrojecimiento y activación de la supraglotis compensatoria durante la fonación. Estos cambios si bien son más difusos que en la laringitis posterior vinculable a reflujo faringolaringeo, muchas veces son indistinguibles.

El uso de aerosoles bronquiales se asocia a la aparición de lesiones vasculares, irregularidad en el borde libre de las cuerdas vocales, leucoplasias y engrosamientos, visibles sobre todo con la estroboscopia y atribuibles a irritación crónica.

Una forma útil de evaluar rendimiento de la voz es el tiempo máximo de fonación (TMF), se le solicita al paciente que cuente en voz alta con una sola inspiración y se mide en segundos. Este sencillo método podría ser utilizado por un médico general antes de administrar el aerosol bronquial y chequear periódicamente el rendimiento de la voz. Se ha encontrado disminución de TMF hasta un 70% de los pacientes asmáticos. De detectarse alteración puede enviarse al paciente a control con el médico especialista quien profundizara los estudios. Las pruebas objetivas como el análisis acústico de la voz son útiles para una mejor orientación de la terapéutica. Los pacientes asmáticos se beneficiaran con el tratamiento foniátrico que les permitirá un uso más eficiente del aire durante la fonación, mejorando su calidad de vida.

Bibliografía

1.Voice Problems as Side Effects of Inhaled Corticosteroids in Asthma Patients—A Prevalence Study
*Eva Ihre, †Olle Zetterstro¨m, ‡Elisabeth Ihre, and *Britta Hammarberg
Stockholm and Linko¨ping, Swede, n Journal of Voice, Vol. 18, No. 3, pp. 403–414 0892-1997 2004
2 The Young Adult Voice ,Joseph R. Spiegel, Robert Thayer Sataloff, and *Kate A. Emerich
Jefferson Medical College, Thomas Jefferson University, Philadelphia, Pennsyh,ania and *American Institute for Voice and Ear Research, Philadelphia, Pennsyh,ania, U.S.A. April 25, 1996
3. Cohn JR, Sataloff RT. Spiegel JR, Fish JE, Kennedy K. Airway reactivity-induced asthma in singers (ARIAS). J Voice 1990;5:332-7.
4 Toogood JH, Jennings B, Greenway R, Chuang L. Candidiasis and dysphonia complicating beclometasone treatment of asthma. J Allergy Clin Immunol. 1980;65:145–153.
5 Williamson IJ, Matusiewicz SP, Brown PH, Greening AP, Cromton GK. Frequency of voice problems and cough in patients using pressurized aerosol inhaled steroid preparations.J Europ Resp. 1995;8:590–592.
6 Allergies and Vocal Fold Edema: A Preliminary Report *Cristina A. Jackson-Menaldi, tAndrew I. Dzul, and SR. Wayne Holland *Lakeshore Professional Voice Center, ~-Allergy Clinic, and ~:Department of Speech-Language Pathology, St. Clair Shores, Michigan, U.S.A. Journal of VoiceVol. 13, No. 1, pp. 113-122© 1999 S
7 Buhl R. Local oropharyngeal side effects of inhaled corticosteroids in patientswith asthma. Allergy. 2006;61:518-526.
8 Hone SW, Donnelly MJ, Robertson J, Coakley R, O'Neill S, Walsh MJ. Dysphonia and inhalation of corticoids: a prospective study. Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord). 1996;117:331-333.
9 Inhaler devices for asthma. Drug Ther Bull. 2000;38:9-14.
10 DelGaudio JM. Steroid inhaler laryngitis: dysphonia caused by inhaled fluticasone therapy. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2002;128:677-681.
11 Baker BM, Baker CD, Le HT. Vocal quality, articulation and audiological characteristics of children and young adults with diagnosed allergies. Ann Otol Rhinol Laryngol.1982;91:277–280.
12 Mirza N, Kasper Schwartz S, Antin-Ozerkis D. Laryngeal findings in users of combination corticosteroid and bronchodilatortherapy. Laryngoscope. 2004;114:1566–1569
13 Lavy JA, Wood G, Rubin JS, Harries M. Dysphonia associated with inhaled steroids. J Voice. 2000;14:581–588.
14 Subjective and Objective Evaluation of Voice Quality in Patients With Asthma
*Muzeyyen Dogan, †Emel Eryuksel, ‡Ismail Kocak,†Turgay Celikel, and *Mehmet Ali ehitoglu*†‡Istanbul, Turkey Presented as a poster at the 28th Turkish National Congress of ENT and Head & Neck Surgery
15 Inhaled Corticosteroids: Hazardous Effects on Voice—An Update
*†‡Gregory J. Gallivan, §||K. Holly Gallivan, and {Helen K. Gallivan *Worcester, †{Springfield, ‡Palmer, §Boston, and kWinchester, Massachusetts Presented at the 33rd Annual Symposium: Care of the Professional
Voice, Doubletree Hotel, June 2–6, 2004, Philadelphia, Pennsylvania.
16 Kovess-Masfe´ty V, Sevilla-Dedieu C, Rios-Seidel C, Nerrie`re E, Chan Chee C. Do teachers have more health problems? Results from a French cross-sectional survey. BMC Publ Health. 2006;6:101–114.
17 Incidence and Predisposing Factors of Common Upper Respiratory Tract Infections in Vocal Students
During Their Professional Training *,†Joanna Zimmer-Nowicka and *Henryka Januszewska-Stan´ czyk, *Katowice and yŁo´dz´, Poland Journal of Voice, Vol. 25, No. 4, pp. 505-5100892-1997/$36.00_ 2011

LARINGITIS POR REFLUJO FARINGOLARINGEO

Dr. Marcelo Gabriel Sztajn
Médico especialista Otorrinolaringología, UBA, Certificación en ORL por la AMA
Jefe sección de ORL y audiología del Instituto nacional de Medicina aeronáutica y espacial.
Miembro de la Sociedad Argentina de la Voz, Aocba, y Federación Argentina de ORL.

Introducción:

Los trastornos de la voz a causa del reflujo gastroesofágico constituyen una entidad de relativa frecuencia, que a menudo no es diagnosticada ni tratada. Se estima que alrededor de dos tercios de los pacientes que consultan a un otorrinolaringólogo con trastornos laríngeos y de la voz padecen reflujo gastroesofágico como causa primaria o como un factor etiológico secundario. El primero en describir la existencia del RFL fue James Koufman en el año 1988, el cual surgió tras la necesidad de definir una entidad patológica, la cual se pensaba estaba relacionada con el RGE

Fisiopatología del RGE:

Las causas de la génesis del REG son varias y pueden estar todas presentes o en forma aisladas. La disminución de la motilidad esofágica es uno de los factores que intervienen en la producción de RGE, como así la disminución crónica del tono del esfínter esofágico inferior (EEI) asociado o no a la presencia de una hernia hiatal. Otro mecanismo que puede intervenir en la producción de dicha afección es la disminución o retardo en la evacuación gástrica provocando que el acido permanezca más tiempo del habitual en la cavidad gástrica facilitando la subida de este por el esófago. Por último la relajación transitoria anormal del EEI causada por ejemplo, por la presencia de una sonda nasogástrica facilita la salida hacia el esófago del acido.

Los mecanismos de protección que presenta la cavidad gástrica: mecánicos (EEI, peristaltismo, barrera mucosa y epitelio) y químicos (mucinas, Bicarbonatos) No se encuentran presentes en la laringe. Así es que solo el EES es la única barrera de protección contra el pH acido. Aun no se sabe si realmente el bicarbonato presente en la saliva logra generar una mínima protección de la mucosa laríngea.

Todas estas causas fisiopatológicas asociadas a la carga genética del individuo mas los hábitos y vicios hacen que el reflujo faringolaringeo sea una entidad tan habitual en la consulta diaria.

Formas clínica de presentación del RGE

A) Clásica: caracterizada por la presencia de pirosis y regurgitación
B) Grave: caracterizada por sangrado, anemia y disfagia

C) Extraesofágicas: manifestaciones Otorrinolaringológicas y Pulmonares.

Diagnóstico de la laringitis por reflujo

Se basa principalmente en los síntomas, en la visión endoscópica y en la pHmetría doble de 24hs

Síntomas:

*__Disfonía:__ En la anamnesis el paciente con RFL refiere no tener sintomatología, sin embargo su voz se percibe con un grado de ronquera variable, pero mayormente presente. La altura tonal suele estar agravada, la intensidad tiene poca variación, la calidad vocal está alterada.

***Tos:** de características irritativa, seca que por momentos puede tornarse intensa e incapacitante.

***Globus faríngeo:** se caracteriza por la sensación de cuerpo extraño en hipofaringe o sensación mucus en dicha zona que no puede ser expulsado con la tos.

***Laringoespasmos:** principalmente nocturnos

***Disfagia**

***Halitosis**

***Cervicalgia**

Hallazgos endoscópicos:

- Edema e hiperemia de la pared faríngea posterior
- Estasis salivar
- Edema y congestión de los cartílagos aritenoides y espacio interaritenoideo
- Edema retrocricoideo
- Seudosurco
- Granulomas
- Ulceras

Partiendo de la base que no existen hallazgos patognomónicos de RFL, Belafsky y cols., elaboraron una escala que evalúa 8 ítems clínicos, con el fin de objetivar la severidad de los hallazgos laringoscopios. Dichos ítems son evaluados del 0 al 4 e Incluyen la presencia de: edema subglótico, obliteración ventricular, eritema e hiperemia, edema de la cuerda vocal, edema laríngeo difuso, hipertrofia de la comisura posterior y la presencia de granulomas. Esta escala parece ser útil tanto para el diagnóstico como para el tratamiento de los pacientes y permite asegurar

con 95% de certeza que con un puntaje mayor o Igual a 7, se está frente a hallazgos propios de RFL

Tratamiento:

Educación y cambios conductuales

Como parte de las medidas generales que se deben tomar una vez hecho el diagnóstico de RFL, está el educar a los pacientes con respecto a la naturaleza del problema y los cambios dietéticos y de comportamiento que deben realizar para disminuirlo. Dentro de los hábitos saludables se Incluyen la pérdida de peso, dejar de fumar y evitar el alcohol. Los cambios en la dieta, incluyen, disminuir el consumo de chocolate, grasas, cítricos, bebidas carbonatadas, ciertos condimentos hechos en base a tomate, vino tinto, café y las comidas a media noche.

Tratamiento Farmacológico

Se basa principalmente en la indicación de inhibidores de la bomba de protones (IBP) por lo menos durante 4 meses. La consulta con el gastroenterólogo es imprescindible ya que no nos olvidemos que el acido se produce en el estomago, y nosotros como orl no podemos descartar la presencia de por ejemplo un Barret.

Los proquinéticos no son de mucha utilidad en el RFL, solo se indican cuando este está asociado a una diminución de la motilidad esofágica.

Bibliografía:

Pharyngoiaryngeai reflux: A literature review,Rodolfo Nazar S[1], Juan Fullá O[2], Mª Antonieta Varas P[2], Alfredo Naser, Rev. Otorrinolaringol. Cir. Cabeza Cuello v.68 n.2 Santiago ago. 2008

Koufman J. The otolaryngologic manifestations of gastroesophageal reflux disease (GERD): a clinical investigaron of 225 patients using ambulatory 24-hour pH monitoring and an experimental investigaron of the role of acid and pepsin in the development of laryngeal injury. *Laryngoscope.* 1991; 101 (4 pt 2 suppl 53): 1 -78.

Belafsky PC, Postma GN, Koufman JA. Validity and reliability of the Reflux Symptom Index (RSI). *J Voice* 2002; 16: 564-79

Revista de la sociedad Brasileira de ORL

Encyclopedy medico quirúrgica, Tratado de ORL

Koufman J, Sataloff RT, Toohill R. Laryngopharyngeal reflux: consensus conference report. *J Voice.* 1996; 10:215-6

DIAGNOSTICO DE DISFONÍAS POR ABUSO VOCAL

Dra. Silvia Maksymenko
Médico especialista en otorrinolaringología otorgado por la UBA
Vocal de la Sociedad Argentina de la Voz
Medica a cargo del área de laringología del Policlínico del docente (OSPLAD)

ANAMNESIS:

- Datos identificatorios
- Motivo de Consulta: anotar textualmente lo que refiere.
- Enfermedad Actual: se usa para ampliar el motivo de consulta, evolución y tratamientos que se está realizando.
- Antecedentes Personales
- Antecedentes Familiares

Revisión por sistemas: Examen Físico céfalo-caudal y consta de cuatro partes: 1. Inspección u observación 2. Palpación 3. Percusión 4. Auscultación

Datos identificatorios

-Nombre y apellidos
-Edad
-Sexo
-Raza
-Religión
-Ocupación
-Estado civil
-Escolaridad
-Dirección y teléfono

Motivo de consulta

Síntomas

Voz hablada /cantada / profesional /comunicacional
Inicio, duración y momento de aparición
Interrogar acerca de si mejora o empeora con algo.

Enfermedad actual

Antecedentes personales

- ✓ Alimentación
- ✓ Hidratación
- ✓ Actividad física
- ✓ Descanso
- ✓ Estrés
- ✓ Consumo de tóxicos
- ✓ Medicación habitual
- ✓ Ambiente
    - Grado de Humedad

- Temperatura
- Ventilación y renovación de aire
- Exposición a irritantes químicos / biológicos / minerales
- Ruido ambiental
- Calidad acústica del local

✓ Otros

Cantante

Registro
Tipo de Repertorio: Popular / Lírico
Nivel de exigencia física durante el ejercicio profesional
Frecuencia y duración de ensayos
Frecuencia y duración de actuaciones
Antigüedad del ejercicio profesional
Ambiente

Docentes

Nivel de exigencia física durante el ejercicio profesional
Frecuencia y duración del ejercicio profesional
Antigüedad del ejercicio profesional
Cantidad de alumnos
Ambiente

Locutores

Nivel de exigencia física durante el ejercicio profesional
Frecuencia y duración del ejercicio profesional
Antigüedad del ejercicio profesional

Infantil y Adolescente

- Coincide con inicio disfonía curso
- Voz hablada Voz proyectada Voz gritada
- Actividades extraescolares
- Actividades con voz
- Instrumentos musicales
- Salir de noche
- Ronca / Boca abierta: Deglución : atípica/normal Pecho/biberón
- Estado hormonal

EXAMEN FÍSICO

Para usar equipos diagnósticos (Rinofibroscopio, estroboscopio) en patología relacionada con voz, hay que tener la formación y experiencia para diagnosticar. Es importante derivar al paciente si no se tienen los elementos para diagnostico adecuado.

El examen de la laringe del paciente que manifiesta alteración de la voz, debe hacerse por lo menos con un rinofibrolaringoscopio

En alteraciones de la voz, en caso de no verse patología o de existir dudas diagnosticas se indicara una estroboscopía.

La Estroboscopía nos permite visualizar los distintos momentos del Ciclo vibratorio de las cuerdas vocales.

El sistema visual humano es limitado en su habilidad de percibir más de 5 imágenes por segundo y la oscilación de las cuerdas vocales es de 100 a 1000 ciclos por segundo, de tal manera que el examinador no puede distinguir detalles en movimientos asociados con cada ciclo vibratorio.-El efecto Estroboscópico se basa en una ilusión óptica de enlentecimiento ficticio de un movimiento regular, lo que permite, a nivel laríngeo, visualizar la vibración cordal (Plateau 1829 - Stampfer 1832)
Se coloca un micrófono en la parte anterior del cuello que detecta la Frecuencia Fundamental del paciente y transmite la información al estroboscopio para que pueda manejar el generador de la luz.

Considerar una laringoscopia directa bajo anestesia en caso de no poder llegar a un diagnostico y ante la persistencia de los síntomas.
En profesionales de la voz con síntomas de alteración vocal es recomendable registrar el estudio en video. El video del estudio debe poder verlo el fonoaudiólogo que hará la rehabilitación.
Se recomienda no utilizar anestesia tópica en la laringe a menos que sea necesario porque disminuye la sensopercepción del tracto vocal.
En profesionales de la voz con alteración vocal, se recomienda la evaluación conjunta Laringológica//Fonoaudiológica
Evaluación Psicoanalítica/psicológica
Es conveniente hacer una descripción de todo lo observado, evitando enviar el informe solo con un diagnostico (Ej. En vez de informar solo: “nódulos”, informar las características de las cuerdas vocales, describir aéreas congestivas o la presencia de edema, escribir el comportamiento funcional de la laringe)

Posición para el examen diagnostico:

a) Paciente sentado, inclinado levemente hacia adelante lo que permite una elongación de la laringe y separa la lengua de la pared posterior, permitiendo una mayor visión de la glotis.
b) Paciente lo más relajado posible, con los ojos abiertos (ya que si los cierra se concentra más en lo que está pasando, FLR)
c) Antes de la fibroscopía se evalúan fosas nasales con el frontoluz, constatando el estado de las mismas, eligiendo por cuál de ellas se realizará el examen; descartando otras patologías.
d) La boca, observando lengua para evaluar hipertrofias y tonismo muscular de la misma. Se evalúa el paladar y su motilidad, con visión frontal.
e) Fosas nasales, cavum ver los rodetes tubarios, que pueden interferir en la resonancia.
f) Luego la rino y la orofaringe evaluando morfología y aspecto de la mucosa.
g) Observar la epiglotis y sus características e informarlo.
h) Los repliegues deben ser observados descartando patología quística.

i) Bandas ventriculares, no deben cubrir las cuerdas vocales, se consignará así su posición.
j) Cuerdas vocales: se consignará su aspecto, proporciones y motilidad.
k) Con óptica rígida evaluar la vibración, la amplitud, la periodicidad, la simetría, especialmente los bordes libres.
l) Se evalúa la motilidad no sólo de la cuerda sino también de la onda mucosa, el espacio interaritenoideo, la motilidad de los aritenoides tanto en aducción como en abducción, la comisura posterior (que presenta hipertrofia en casos de posible RFL).
m) La subglótis puede evaluarse parcialmente Evaluando fonación inspirada pueden observarse alteraciones que no se ven de otra manera.
n) Evaluación del seno piriforme: Se resalta su importancia ya que se relaciona con la deglución y pueden observarse alteraciones en patologías malignas.

Maniobras para evaluar al paciente:

Darle la indicación en forma neutra para evitar la imitación del sonido del evaluador

a) Respiración regular- actitud de reposo
b) Inspiración profunda
c) Fonación en inspiración
d) Emisión de vocales sostenidas /e/ /i/ /modal “pecho”
e) Emisión de vocales falsete “voz de cabeza”
f) Serie de sonidos cortados con vocales- sniff
g) Glissando
h) Voz hablada: Voz suave – fuerte
i) cuchichiada
j) voz de mando
k) días de la semana
l) voz cantada
m) Tos

Evaluación aerodinámica: tomar siempre tiempo máximo de fonación (TMF)
Análisis Acústico de la Voz

Trastornos anatómicos relacionados al abuso vocal

Cabe mencionar que algunas de las patologías que se mencionarán, el abuso vocal no es la única etiología.
Nódulo
Se denominara así a lesiones bilaterales simétricas o no. Se sugiere informarlo como **lesión inflamatoria bilateral compatible con nódulos**. Se relacionan con

abuso vocal. Son engrosamientos de la mucosa de las cuerdas vocales y se localizan debajo del borde libre de las cuerdas vocales, entre el tercio anterior y el tercio medio (punto nodular). Otros aspectos son el edema en huso bilateral asimétrico y el pseudoquiste seroso unilateral con una lesión de contacto contralateral. El examen anatomopatológico muestra un engrosamiento del epitelio, asiento de una queratinización superficial, y la presencia de acantosis entre las crestas epidérmicas. En las formas de pseudoquiste seroso y de edema en huso, existe un edema del corion que rechaza al epitelio, adelgazándole.

Pólipo:

Se denominara así a una lesión unilateral. Se relacionan con esfuerzo vocal puntual como grito o acceso de tos. Se sugiere informarlo como **lesión inflamatoria unilateral de aspecto polipoideo.** El pólipo es una formación mucosa unilateral del borde libreo de la cara superior de la cuerda vocal, a nivel del punto nodular. La cuerda vocal contralateral presenta una lesión de contacto. Sus características son polimorfas por su tamaño y su tipo, angiomatosos (de aspecto rojizo), fibrosos o edematosos(de aspecto blancuzco). La base es más frecuentemente sésil que pediculada. En el examen anatomopatológico se encuentra un exudado de fibrina en la mucosa. El corion es el lugar de una producción conjuntivovascular donde se acumulan los fibroblastos entre los neovasos.

De Santo distingue los quistes canaliculares vinculados a una patología retencional y los quistes apendiculares malformativos, desarrollados a partir del apéndice ventricular y cuya patogenia, por lo tanto, se parece a la de los laringoceles. Se recuerdan también los quistes epidérmicos intracordales.

Quistes de retención

Se denominara así a lesiones unilaterales encapsuladas, de aspecto quístico. Cuando están en área de fonación, se relacionan con abuso vocal. Se sugiere informarlo como **lesión inflamatoria unilateral de aspecto quístico.**

Pseudoquistes

Se denominara así a lesiones unilaterales no encapsuladas, de aspecto quístico, pudiendo ser pólipos o edema localizado. Se sugiere informarlo como **lesión inflamatoria unilateral de aspecto quístico**

Trastornos funcionales relacionados al abuso vocal

La tensión laríngea se definió como aumento de la contractura muscular del sistema laríngeo durante la fonación, posible de determinar a través de signos perceptivo acústicos, tales como: la calidad de voz de esfuerzo, tono vocal desplazado; a través de la palpación, con la cual es factible encontrar la laringe en un aposición elevada o descendida durante la emisión de voz, dolor de grupos cervicales y paralaríngeos, resistencia al movimiento durante la fonación; y signos visuales y laringoscópicos, como contractura supraglótica, disminución del diámetro antero-posterior, hiperaducción de las cuerdas vocales y bandas ventriculares. Se sugiere describir el trastorno funcional realizado.

Hiatus/hiato/cierre glótico incompleto: Se describirá como patología sin manifestación orgánica con cierre glótico incompleto, se sugiere estroboscopía.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hirano; Clinical Examination of Voice. New York Springer Verlag. 1981.
2. Paulo Pontes, Leny Kyrillos, Mara Behlau[c], Noemi De Biase[b], Antonio Pontes; Journal of Voice**.** Volume 16, Issue 3, September 2002, Pages 408–414.
3. Isshiki, N.; Von Leden, H.; Approach to the objective diagnosis of hoarseness. Folia phonatrica. 1966.
4. Titze IR; Principles of Voice. Productions, Englewood Cliffs, NJ, Pattience Halls, 1995.
5. Johns, Michael M. Update on the etiology, diagnosis, and treatment of vocal fold nodules, polyps, and cysts Current Opinion in Otolaryngology & Head & Neck Surgery: December 2003 - Volume 11 - Issue 6 - pp 456-461.
6. Canuyt Georges: La Voz. Ed Hachette 1945.
7. Pontes P. Examen laringológico. En: Behlau M, Pontes P, eds. Availacao e tratamento das disfonias. Sao Paulo: Lovise, 1995;143-6.
8. Sataloff RT, Hawshaw M, Hoover CA, Spiegel JR. Vocal fold nodule and cyst. Ear Nose Throat J 1998; 779-728.
9. Sataloff RT, MC Carter AA, Hawshaw M. Bilateral vocal fold masses: cycts versus reactive nodules. Ear Nose Throat J 1998; 77-86.
10. Rosen CA, Combard LE, Murry T. Acoustic, aerodynamic, and videostroboscopic features of bilateral vocal fold lesions. Ann Otol Rhinol Laryngol 2000; 109:823-8.
11. Andersson K, Schalen L. Etiology and treatment of psychogenic voice disorder: results of a follow-up study of thirty patients. Journal of Voice 1998;12(1):96-106.
12. Bovo R, Galceran M, Petruccelli J, Hatzopoulos S. Vocal Problems Among Teachers: Evaluation of a Preventive Voice Program. Journal of Voice 2006;(In Press).
13. Broaddus-Lawrence PL, Treole K, McCabe RB, Allen RL, Toppin L. The effects of preventive vocal hygiene education on the vocal hygiene habits and perceptual vocal characteristics of training singers. Journal of Voice 2000;14(1):58-71.
14. Carding PN, Horsley IA. An evaluation study of voice therapy in non-organic dysphonia. European Journal of Disorders of Communication 1992;27:137-58.
15. Carding PN, Horsley IA, Docherty GJ. The effectiveness of voice therapy for patients with non-organic dysphonia. Clinical Otolaryngology and Allied Sciences 1998;23(4):310-8.
16. Fex B, Fex S, Shiromoto O, Hirano M. Acoustic analysis of functional dysphonia: before and after voice therapy (accent method). Journal of Voice 1994;8(2):163-7.
17. Lehto L, Alku P, Backstrom T, Vilkman E. Voice symptoms of call-centre customer service advisers experienced during a work-day and effects of a short vocal training course. Logopedics, Phoniatrics, Vocology 2005;30(1):14-27.
18. Isshiki, N.; Von Leden, H.; Approach to the objective diagnosis of hoarseness. Folia phonatrica. 1966.
19. Titze IR; Principles of Voice Productions, Englewood Cliffs, NJ, Pattience Halls, 1995

EVALUACIÓN PERCEPTUAL

Fga. María Dalmasso Fonoaudióloga otorgado por UMSA

Secretaria de la Sociedad Argentina de la Voz
Docente de foniatría en carrera de locución UNLAM adscripta a ISER

Los clínicos bien entrenados son capaces de determinar la patología que subyace a una voz anormal basándose en su impresión psicoacústica. (Hirano 1981, Clinical examination of voice)

Al inicio de la consulta, mientras el paciente refiere su sintomatología y nos relata todo lo que considera relacionado con su alteración vocal, iniciamos la evaluación perceptual que luego será cuantificada.

Evaluamos la postura, el sistema estomatognático, la presencia de esfuerzo, el tipo y modo respiratorio, la coordinación fono respiratoria y las características vocales.
Nos detenemos en estas últimas controlando F0, el TMF (tiempo máximo fonatorio) la intensidad de la emisión, el sostén de la misma, la resonancia, el timbre y la calidad vocal

Para evaluar esta última se utilizan escalas perceptuales como la RASAT en la cual se denominan las alteraciones como Ronquera, Aspereza, Soplo, Astenia y Tensión y se las cuantifica. Siendo 0: normal 1: alteraciones leves 2: moderadas 3: severas.
También medimos el rango de frecuencias que emite, los registros vocales.Todos estos valores pueden alterarse con la presencia de cuadros congestivos de origen alérgico y su tratamiento.

Las alteraciones vocales percibidas en cuadros congestivos y/o alérgicos son:

F0: desplazada hacia graves en presencia de mucosa congestiva, desplazada a agudos en casos de sequedad de la mucosa.

TMF: disminuido

Intensidad y sostén de la emisión: proporcional a la severidad del cuadro.

Resonancia: Alterada. Con predominio nasal.

La calidad vocal puede alterarse. Las alteraciones más frecuentes son: ronquera, soplo y aspereza.

El diagnóstico fonoaudiológico nos permite conocer el origen del trastorno vocal y su severidad, elaborando un plan terapéutico considerando el pronóstico.

En la evaluación del trastorno vocal deben coincidir los hallazgos perceptuales, el análisis acústico y la imagen laríngea.

ALERGIA Y VOZ: ANÁLISIS ACÚSTICO.

Prof. Lic. María Elena Vaccari
Profesora Regular Asociada. Cátedra: Fonoaudiología Preventiva. A cargo de Cátedra: Metodología de la Investigación y Estadístican II. Facultad de Medicina UBA.
Directora Proyectos de Investigación UBACYT, de Investigación Clínica en curso en el LIS - Laboratorio de Investigaciones Sensoriales- Hospital de Clínicas José de San Martín.
1- Pruebas clínicas de análisis de la voz y el habla. Mejoras en la Evaluación Audio Perceptual. Evaluación objetiva de la prosodia. (ubacyt-2011-2014).
2- La evaluación vocal: la electroglotografía. (ubacyt-2013-2016).
Tesista de la Maestría en Administración de Sistemas y Servicios de Salud. Escuela de Salud Pública. Facultad de Medicina. UBA.
Vice-presidente. Sociedad Argentina de la Voz (período 2012-2014).

La alergia respiratoria se presenta en numerosos cuadros de disfonía como causa o como factor condicionante, ya que sus consecuencias afectan las diferentes estructuras que intervienen en la producción vocal: pulmones, laringe, faringe, tracto vocal, resonadores.

Esta situación es aun más frecuente en los sujetos que hacen un uso intensivo de su voz ya sea en niños gritones o expuestos a actividades ruidosas (deportes, comedor escolar, etc), o en adultos profesionales de la voz (docentes, locutores, actores, cantantes, telemarketers).

Las consecuencias habituales son: laringitis, edema de c.v., nódulos, rinitis, con su consecuente disfonía que será de diferentes tipos y grados de severidad, detectables mediante la evaluación audioperceptual y el análisis acústico vocal.

Este último informará en detalle sobre las alteraciones a nivel de la emisión vocal producidas en la fuente glótica, en la presión subglótica, en la resonancia, en la nasalidad, en los comportamientos de los órganos fonoarticuladores, etc., a través de los indicadores acústicos: energía, frecuencia fundamental, shimmer, jitter, relación armónico/ruido, amplitud del cepstrum, espectrograma, formantes, relación frecuencia/energía, curvas de entonación, acentos, ritmo, velocidad del habla, grado de perturbación vocal, precisión vocálica.

Estos métodos diagnósticos de la alteración vocal permitirán, luego de la intervención médica, determinar las características del trastorno vocal así como el grado de riesgo vocal en voces sanas pero no eficientes, y planificar las estrategias fonoaudiológicas ya sea terapéuticas o de capacitación vocal para disminuir el riesgo y evitar el esfuerzo vocal y sus consecuencias.

TRATAMIENTO PARA LA DISFONÍA

Lic. María Eugenia el Ali de Radi
Licenciada en Fonoaudiología
Atención foniátrica y asesoramiento de actores, cantantes y personalidades del mundo artístico./Talleres para operadoras telefónicas
Asesora en la Universidad Nacional de Tecnología (Grupo de docentes).
Gabinete foniátrico del Instituto Joaquín V. González.
Profesora titular de las cátedras de foniatría de la carrera de Técnica en Locución Integral (COSAL).

- la terapia de la voz mejora significativamente la calidad vocal.
- la voz identifica a cada una de las personas y le permite comunicarse y establecer las relaciones sociales cotidianas.
- para ello debemos entender el mecanismo de nuestro cuerpo.

Una disfonía puede ser síntoma de una lesión de la laringe repercutiendo considerablemente en las relaciones personales como en el ámbito laboral.

Esta patología es diagnosticada por un médico especialista en otorrinolaringología dando un tratamiento específico.

se desarrolla por diferentes causa:

- infecciosas
- inflamatorias
- alérgicas
- tumorales, etc.

Así como el médico diagnostica a nivel orgánico, las foniatras somos las responsables del diagnostico funcional , es decir, conocer el funcionamiento de la laringe en relación a la voz..

Para que con un correcto tratamiento podamos corregir malos habito orales y obtener el mejor rendimiento posible, optimizando nuestro principal recurso.

cuando exploramos nos encontramos con datos importantes a saber:

- exceso de tensión,
- mala coordinación fono-respiratoria,
- cansancio vocal, etc.

trabajamos con técnicas respiratorias de la relajación y control muscular

Aplicamos técnicas de intensidad, tono, timbre y volumen en función de las necesidades vocales.

Ejercitamos la dicción, articulación ritmo y velocidad y entonación del habla teniendo como fin optimizar la comunicación.

Recordemos:

"si hay aire hay voz"

Ser constantes en las prácticas de los ejercicios es provocar que el sonido natural que se produce por la apertura y el cierre de las cuerdas vocales vibren en las cavidades de resonancia con el fin de lograr un resultado óptimo con un mínimo esfuerzo

algunos hábitos que afectan a nuestra voz:

- tabaco.
- alcohol.
- bebidas excesivamente frías.
- factores climáticos (humedad y calor).
- mala colocación de la voz en nuestra oratoria.
- mal uso de nuestra resiración y de su disificación.
- el stress cotidiano y un mal descanso.

Bibliografía:

- Elier. D. Gómez, "Teoría sobre el buen y mal uso de la voz", segunda edición, Buenos Aires, 1980.
- Dumn Nora, Favorito Graciela y Hongary Marta, "Voz, habla y habilidad lectora", editorial De La Campana.
- Peace Steaware, "La alquimia de la voz", editorial Gaiea

ANAMNESIS

Lic. Débora Gutkin
Lic. en fonoaudiología en la UBA
Protesorera de la Sociedad Argentina de la Voz
Profesora de Foniatría I, II, y III en la carrera de locución del COSAL

Cuando un paciente llega a la consulta fonoaudiológica por un trastorno vocal éste ya le ha estado provocando dificultades en su vida de relación así como en su trabajo, esto último, sobre todo, si se trata de un profesional de la voz.
Estas circunstancias hacen que el individuo llegue con un nivel de ansiedad por encontrar una solución a su problema "lo antes posible" depositando toda la confianza en el terapeuta vocal.
Ese primer encuentro es fundamental para generar el rapport necesario para la continuidad efectiva del tratamiento y en el que debemos dejar hablar al paciente para que nos relate TODO lo que crea importante relacionado a su dificultad vocal aportándonos datos de importancia: síntomas como carraspeo, ardor, dolores; registro del comienzo de los síntomas; relación del aumento de la dificultad vocal con diferentes momentos del día, actividades, emociones o alimentos. Más tarde nosotros HAREMOS una investigación más exhaustiva sobre aquellos ítems que no fueron mencionados en el relato espontáneo (medicación, tipo de alimentación, horas de sueño, entrenamiento vocal previo, consumo de drogas, presencia de alergias con síntomas respiratorios, etc.) y aquellos otros que nos parecieron relevantes y que pueden servirnos para realizar una mejor orientación en la reeducación vocal.
Si es profesional de la voz deberemos saber, según el tipo de profesión, qué tipo de comportamiento vocal necesita: no es lo mismo un actor de TV que uno callejero; una docente de nivel inicial que una universitaria; un político que un sacerdote….
Es increíble la cantidad de elementos que aporta un individuo en esa primera consulta que nos ayudan para poder brindarle una serie de consejos para ir mejorando su desenvolvimiento vocal hasta que, si no lo tenemos aún, tengamos un diagnóstico laríngeo del médico laringólogo y las imágenes de la laringe, y podamos comenzar con el tratamiento específico para su patología vocal.

Bibliografia de consulta:

1.The Professional Voice: Part I. Anatomy, Function, and General Health
Robert Thayer Sataloff.
Department of Otolaryngology, Thomas Jefferson University, Philadelphia, Pennsylvania, U.S.A.
Journal of VoiceVol. 1, No. 1, pp. 92-104© 1987
2 Epidemiology of Voice Disorders in Teachers and Nonteachers in Brazil: Prevalence and Adverse Effects.*Mara Behlau, *,†Fabiana Zambon, *,†Ana Cl_audia Guerrieri, and ‡Nelson Roy, *yS~ao Paulo, Brazil, zSalt Lake City, Utah

APORTE PSICOANALÍTICO EN EL ABORDAJE DE DISFONÍAS

Lic. Carmen Lorusso
Lic. en Psicología de la U.B.A.
Psicoanalista, egresada de la Fundación Luis Chiozza
Miembro de la S.A.V
Ex docente de Salud Mental de la carrera de Medicina de la U.B.A.
Lic. Marcela Rodríguez
Psicoanalista
Egresada de la Universidad Catolica Argentina
Miembro de la Sociedad Argentina de la Voz
Miembro Egresado de la Fundacion Luis Chiozza

A modo de Introducción:

Cuando vemos a una persona llorar por la pérdida de un ser querido, pensamos en el duelo; ni llora con el cuerpo ni llora con el alma; simplemente llora. Cuando vemos a un sujeto llorar, pero que no se 'siente' llorando ni se 'siente' triste, pensamos en un trastorno orgánico, un resfrío; el sujeto ha perdido el afecto; llora y no sabe que llora. Si en cambio el sujeto al que vemos llorar, se 'siente' llorando, pero no sabe por qué, pensamos en un trastorno psíquico, una melancolía; el sujeto ha perdido el recuerdo; llora, sabe que llora, pero no sabe por qué llora. (G.Chiozza, 1996)

Solemos partir del prejuicio de considerar que existen, más allá de nuestra conciencia, dos tipos diferentes de síntomas corporales, los somáticos y los histéricos.

Desde el campo de observación del psicoanálisis no encontramos ningún argumentoque justifique una separación de los síntomas corporales en somáticos e histéricos.En otras palabras, el diagnóstico diferencial toma, para la medicina dualista, dos variables: lo somático y lo psíquico; una inversamente proporcional a la otra. Cuanto más evidente se revele el nexo entre un determinado síntoma y las motivaciones anímicas, más se dudará de su "realidad orgánica", y el diagnóstico se inclinará hacia un origen "emotivo". Inversamente, cuanto más patentes se muestren las alteraciones orgánicas de un síntoma, más se dudará de la influencia del llamado "factor emocional".

El psicoanálisis, a partir de las ideas de Sigmund Freud, más tarde enriquecidas y profundizadas por la teoría de Luis Chiozza, considera que el síntoma corporal es, en todos los casos, el sustituto de un afecto reprimido.

Freud (1915e) sostiene que el genuino motivo de la represión es impedir el desarrollode un afecto displacentero; es decir que enfermamos en el intento de evitar hacer conciente un determinado afecto. A partir de allí, el Dr. LuisChiozza (1975b) considera al síntoma corporal de la enfermedad somática el sustituto desfigurado de un afecto al que simboliza y significa.

Resumiendo lo expuesto hasta aquí, consideramos al enfermar como el fracasado intento de desalojar algo de la conciencia; vale decir, el síntoma ocupa el lugar del afecto penoso reprimido.

Nuestra tarea:

Como psicoanalistas nos dedicamos a tratar de descifrar el drama oculto en el síntoma del paciente, en este caso, la disfonía.

En nuestra experiencia clínica, surgida desde nuestra inclusión en el equipo de profesionales que participan del Día Mundial de la Voz, organizado por la Sociedad Argentina de la Voz, hemos observado:

1- Que las disfonías son el principal motivo de consulta.
2- Que la aparición de una disfonía está ligada a una situación vital específica.
3- Que la disfonía está relacionada con un conflicto en el decir que al paciente le resulta penoso.
4- Que el paciente disfónico manifiesta a través de su historia biográfica, sentimientos de frustración, impotencia y de tener la sensación de estar haciendo esfuerzos que lo exceden.
5- Que en la disfonía el paciente expresa el conflicto con un objeto por el que siente ambivalencia y con el que mantiene un vínculo de dependencia conflictiva.

Es nuestra intención seguir trabajando junto a los profesionales de la Sociedad Argentina de la Voz para poder profundizar estas ideas y así enriquecer nuestro trabajo interdisciplinario, unido en el esfuerzo de mejorar nuestra comprensión de esta patología vocal.

Bibliografía:

CHIOZZA, Gustavo(1996) “Sobre la relación entre la histeria de conversión y la enfermedad somática” (1996), en*Cuerpo, afecto y lenguaje*, Chiozza, Luis, Alianza Editorial, 2ª. Edición, Buenos Aires, 1998.

CHIOZZA, Luis (1975b) “La enfermedad de los afectos”, en *Trama y figura del enfermar y del psicoanalizar*

Luis Chiozza, Biblioteca del Centro de Consulta Médica Weizsaecker, Ed.Paidós, Buenos Aires, 1980, pág. 245-253.

FREUD, Sigmund (1915e) “Lo inconciente”, en *Obras Completas*, Amorrortu Ed., Buenos Aires, 1989.

SIMPOSIO. Rinitis Alérgica, alteraciones del olfato y disfunción sexual

EL OLFATO: EL MÁS PERSONAL, INSUSTANCIAL, FRÁGIL Y PERSISTENTE DE LOS SENTIDOS

Claudia Alicia Ramognino
Lic. en Psicología Magister en Psiconeuroinmunoendocrinología
Doctoranda en Psicología con Orientación Cognitivo-Existencial

El lunes 4 de octubre de 2004, la Academia Sueca otorgó a Linda Buck y Richard Axel, el Premio Nobel de Medicina y Fisiología, por sus descubrimientos en el campo de la fisiología del olfato, que incluyeron, desde aspectos moleculares de la estructura de los receptores olfativos y su interacción con las partículas odoríferas, hasta el modo como los axones se organizan, para establecer las conexiones en los glomérulos del bulbo olfativo.

Gracias a sus hallazgos, podemos explicar cómo, un aroma determinado o un perfume específico, nos llevan a evocar tiempos y situaciones pasadas de especial significado en nuestras vidas.

El sistema olfativo se convirtió así, en el primer sistema sensorial en ser descifrado y los principios generales descubiertos en estas investigaciones, que vinculan a los genes con la percepción y a esta con la conducta, han resultado ser aplicables a otros sistemas, planteando nuevos interrogantes.

Pero la historia de este sentido empieza mucho tiempo antes. Hace casi 3.500 millones de años, durante la aparición de la vida en la Tierra, las primeras células, desarrollaron un sentido químico, para percibir la información que les llegaba de su entorno. El sentido del olfato, es pues el más primitivo, fue el primero en aparecer en la escala evolutiva, y ejerció una función vital, durante millones de años, para los organismos vivos. Las plantas, utilizan el olor de sus flores para atraer insectos y diseminar su polen. Algunos insectos, como las hormigas, se reconocen y orientan por el olor; otros, como los mosquitos, seleccionan a sus presas también por el olor. Los machos de algunas mariposas, encuentran a sus hembras, rastreando su olor a través de kilómetros de distancia. Peces, como el salmón, reconocen las rutas fluviales a seguir para desovar, por el olor. Los mamíferos, usan odorantes para marcar su territorio y reconocen a sus hijos por el olor. Los carnívoros, como los leones o los guepardos, localizan por el olor, a sus presas, mientras los herbívoros detectan a sus depredadores mediante este sentido.

A lo largo de nuestra evolución, los seres humanos, hemos aprendido a asociar los olores a sensaciones de rechazo (alimentos en mal estado), de miedo (al humo o depredadores), de atracción (flores y perfumes o seres amados), etc.

Nuestro olfato atraviesa una importante una fase de aprendizaje hasta los 20 años, manteniéndose estable hasta los 40 años y comienza a decaer a partir

de los 50. Se ha demostrado que las mujeres, tienen mejor olfato que los varones y lo pierden en menor grado al envejecer.

Es, además, un sentido con gran capacidad de evocar recuerdos y emociones.

El genoma humano, incluye cerca de 1 000 genes que codifican receptores olfativos, forman la familia de genes, más grande descrita hasta hoy en mamíferos (mayor que las familias de genes de receptores de inmunoglobulinas y células T combinadas), aunque más de la mitad son pseudogenes. Esto quiere decir, que codifican receptores no funcionales, son resabios del pasado de la especie y de su evolución.

Es asombroso, que cerca del 3% de todos nuestros genes, estén dedicados a la detección de olores. Esta enorme cantidad de información genética, asociada a esta modalidad sensorial, refleja su importancia en la supervivencia de muchas especies, incluida la humana.

El tamaño y la impresionante diversidad de la familia de receptores olfativos, tiene como finalidad, sin duda, llevar a cabo, la discriminación de una amplia variedad de sustancias odoríferas.

Si bien estos receptores, poseen una estructura bastante similar a otros ya conocidos, como los receptores adrenérgicos (pertenecen a la familia de receptores acoplados a proteínas G con siete dominios transmembrana), diferencias sutiles entre ellos, les confieren especificidad hacia las moléculas odoríferas.

En el ser humano, se han identificado alrededor de 350 tipos de receptores funcionales diferentes, que nos permiten discriminar alrededor de 10 000 sustancias odoríferas.

Cada célula receptora, exhibe sobre su superficie, es decir, expresa, un solo tipo de receptor. Por lo tanto, debe haber al menos tantas células, como receptores posibles. Hay cerca de 5.000 células, que exhiben sobre su superficie, cada uno de los tipos de receptores. Cada receptor, tiene la capacidad de detectar, un número determinado de moléculas odoríferas, respondiendo a ellas con distinta intensidad.

En general, los odoríferos están compuestos por varias moléculas y cada una de ellas, activa varios receptores específicos.

Dado que una sustancia olorosa, interactúa con más de un receptor y un receptor, puede ser estimulado por más de una sustancia olorosa, lo que permite distinguir las sustancias olorosas entre sí, es la combinación exclusiva de receptores olfativos activados.

Las neuronas que expresan un receptor específico, proyectan sus axones a un glomérulo común, dentro del bulbo olfativo. La posición de los glomérulos específicos es bilateral y muestran simetría, y es constante en diferentes individuos, dentro de una especie. Estos datos sugieren, que la exposición a un odorante, puede resultar en la estimulación de un conjunto de glomérulos espacialmente restringidos, que a su vez, pueden ser asociados con áreas específicas de patrones topográficos de actividad en el bulbo olfativo.

De modo que se genera un complejo código combinatorio, que forma lo que se denomina “patrón odorífero” de una sustancia. Estos patrones, son los que proporcionan la base de nuestra capacidad de reconocer y recordar tantos olores diferentes.

Los receptores olfativos, contienen secuencias, que permite a las neuronas en que se expresan, reconocerse y llegar de modo coincidente a un glomérulo prefijado. Es decir, les brindan una identidad que determina, tanto los olores que van a reconocer, como la diana glomerular que van a inervar, desempeñando un papel instructor, en el establecimiento del mapa topográfico.

De esta forma, los propios receptores, sirven de moléculas guía, que reconocen las claves posicionales establecidas en el bulbo.

INMUNOMODULACIÓN Y ALERGIA EN VÍAS RESPIRATORIAS

Dr. José E. Mori San Román
Servicio de Alergia, Asma e Inmunología, Clínica San Borja
Lima – Perú

La fisiopatología de la tolerancia inmunológica de condiciones tales como la alergia, el asma y las enfermedades autoinmunes es muy compleja y participan diversos factores como la genética del individuo, el tipo de antígeno que inicia el proceso (por ejemplo, dosis de antígeno, el tiempo de la exposición, la vía de exposición y sus características estructurales) y la posible exposición a sustancias que estimulan la respuesta inmune innata, como las infecciones y flora bacteriana.

Para el control de la sintomatología o modificar las alteraciones de base, empleamos en el tratamiento de la enfermedad alérgica respiratoria, los antihistamínicos, antileucotrienos, β2 agonistas de los receptores adrenérgicos , y corticosteroides, los cuales suelen proporcionar una supresión temporal de los mediadores de la inflamación y las células inmunes.

INMUNOMODULACION

A pesar de todo ello, sentimos que no podemos lograr el control total de la enfermedad y que deberíamos tener otras armas para manipular la respuesta inmunológica. Es entonces que se nos plantea la posibilidad de recurrir a la *Inmunomodulación*.

La *inmunomodulación* comprende todos aquellos mecanismos utilizados para potenciar o disminuir la respuesta inmunológica.

Ejemplos extremos de la inmunomodulación serian:

a) La vacunación para evitar infecciones, provocando una respuesta inmunológica de memoria capaz de eliminar la infección contra la que se ha vacunado, en un posterior encuentro;

b) La inmunosupresión que se utiliza para la aceptación de un órgano o células no totalmente compatibles, en los transplantes.

Entre las enfermedades que pueden beneficiarse de la manipulación inmunológica encontramos las Inmunodeficiencias, procesos alérgicos y autoinmunes.

Los Inmunomoduladores pueden ser

a) Inespecíficos: Son agentes que logran una estimulación o supresión de la respuesta inmune sin que la actividad de las células estimuladas vaya dirigida hacia un antígeno determinado
b) Específicos: Logran su acción sobre células del sistema inmune, por la presencia de un antígeno o inmunógeno dado, por lo que hay especificidad selectiva en la acción de estas células para producir una respuesta inmune

El sistema inmunitario consta de varias líneas de defensa principales: La inmunidad innata (natural o inespecífica), y la inmunidad adquirida (adaptativa o específica), también conocida como respuesta inmunitaria

Una respuesta inmunitaria eficiente dependerá de la interacción entre el sistema inmunitario innato y el adquirido

Hoy en día sabemos que la activación del sistema inmunitario innato constituye un paso crucial para el desarrollo de la inmunidad adquirida específica contra antígenos

RECEPTORES TIPO TOLL

En el caso de los patógenos, la respuesta primaria en el sistema inmunitario innato esta mediada por receptores de reconocimiento de patrones (PRR, patterns recognition receptors), que reconocen patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP, pathogen- associated molecular patterns), los cuales están presentes en una variedad muy amplia de microorganismos.

Entre los PRR figuran de forma destacada los receptores toll-like (TLR, toll-like receptors), los cuales reconocen con selectividad un amplio número de variados y complejos PAMP, moléculas características de microorganismos como los lipopolisacáridos, las flagelinas, los mananos o los acidos nucleicos de virus y bacterias.

Tras el reconocimiento de estas moléculas propias de microorganismos por parte de los PRR, en especial los TLR, se desencadena una respuesta inmunitaria innata al activar la producción de mediadores inflamatorios como un gran número de interleucinas (IL), los interferones (IFN) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α).

Los TLR son proteínas transmembranarias de tipo I que incluyen múltiples copias de LRR (leucine-rich repeats) en el dominio extracelular y un dominio de señalización intracelular compartido por los receptores toll y los receptores de la IL-1llamado TIR (toll/interleukin-1 receptor)

TIR tiene la habilidad de ligar y activar distintas moléculas, entre ellas la MyD88, TIRAP, TRIF, TRAM, IRAK, TNF, y TRAF6

Todas ellas necesarias para activar diferentes vías, tales como las proteincinasas activadas por mitógeno (MAP), los transductores de señales y activadores de la transcripción (STAT) y la vía del factor nuclear kB (NF-kB)

La descripción y función de cada una de las moléculas escapa al propósito del presente texto.

Cada TLR reconoce un grupo de moléculas características.

Los TLR expresados en la membrana celular reconocen moléculas como las lipoproteínas de bacterias grampositivas (TLR2 asociado a TLR1 o TLR6), los lipopolisacaridos de las bacterias gramnegativas (TLR4) y las flagelinas de los flagelos bacterianos (TLR5).

Los TLR se encuentran en numerosas células, entre ellas las células presentadoras de antígeno como monocito-macrófago, células dendríticas y células B.

Dichas células, en especial las dendríticas, constituyen la interfaz entre ambos tipos de respuestas (innata y adquirida).

Un tipo de células Dendríticas denominadas Plasmocitoides también conocidas como Linfoides o CD123+ son poductoras de INF-α1 en infecciones virales.

Los ligandos de los TLR provocan que estas células dendríticas maduren y se conviertan en células presentadoras de antígeno para luego activar linfocitos T.

Muchas IL inducidas por los TLR guían la diferenciación de las celulas T a linfocitos T helper (CD4+) o linfocitos citotóxicos (CD8+). Los linfocitos T helper-1 como sabemos producen IL-2, IFN-γ y TNF, y controlan reacciones de inmunidad celular útiles frente a infecciones por microorganismos de crecimiento intracelular. Los linfocitos T helper-2 producen IL-4, IL-5 e IL-6, y colaboran en las reacciones de inmunidad humoral, fundamentales para neutralizar toxinas e infecciones por gérmenes de crecimiento extracelular.

Se dispone de variada y concluyente evidencia que apunta a que la exposición a productos microbianos en la infancia desempeñan un papel importante en la maduración posnatal del sistema inmunitario

Se desarrolla entonces la ‘‘Teoría de la higiene’’, por apreciación que en países desarrollados hay una relación inversa entre el incremento de las enfermedades alérgicas y una menor exposición microbiana los primeros años de vida, conduciendo ello a un defecto en los mecanismos inmunorreguladores.

Algunos estudios recientes han abierto interesantes expectativas al haber observado que en el asma neutrofílica hay un aumento de la expresión de

- TLR2

- TLR4
- CD14
- Proteína A del surfactante (SP-A)

Y también que la activación del TLR, por ejemplo por un alergeno, genera una cascada de señales dirigidas por la activación y translocación nuclear del NF-kB, que da como resultado una respuesta inflamatoria mediada por citocinas:

- TNF-α
- IL-8
- IL-1α

Entre los factores etiológicos del asma no eosinofílica, se ha postulado la implicación de alérgenos no identificados, de la autoinmunidad o de infecciones bacterianas o víricas.

El asma no alérgica se asocia a menudo con infecciones víricas (Rhinovirus, Coronavirus) o bacterianas previas, lo cual podría significar que los TLR podrían también estar implicados en esta otra forma clínica de asma.

FARMACOS Y TLRs

Todo ello conduce a plantearse la posibilidad de emplear diversos agonistas de los TLR como adyuvantes en vacunas, tratamientos antimicrobianos y tratamientos contra la alergia y el cáncer, así como análogos estructurales de los agonistas que se unan al receptor pero no induzcan ninguna señal a la célula. El desarrollo de fármacos que actúen sobre los TLR se centra en el uso de ligandos agonistas y antagonistas.

AGONISTAS DE TLR4

Lípido A, el componente activo de LPS, es un agonista de TLR4 que induce respuestas TH1.

Una formulación acuosa de monofosforil lípido A, CRX-675, es un agonista de TLR4 que ha sido evaluado como una terapia potencial para la rinitis alérgica estacional.

El perfil de acontecimientos adversos de pacientes tratados con CRX-675 fue similar a la de los tratados con placebo

No hubo una tendencia clara en la capacidad de CRX-675 para inhibir respuestas de desafío al alergeno nasal, pero los resultados al final fueron de una mejoría en los síntomas nasales a la dosis de 100 mg

AGONISTAS DE TLR9 (OLIGONUCLEOTIDOS)

CpG

Pacientes asmáticos atópicos fueron tratados con una preparación CpG a través de inhalación. Pese al aumento de expresión de genes de IFN-α, ningún efecto se observó en los eosinófilos inducidos por alérgenos o la expresión de genes relacionados con TH2. Por otra parte, no se observó inhibición de respuesta de las vías respiratorias a alérgenos.

Los Genomas bacterianos y virales tienen secuencias ADN inmunoestimulantes que contienen secuencias CpG no metiladas. El TLR9 es el receptor para el ADN CpG, que en el ser humano se expresa en concentraciones más altas en las células B y células dendríticas plasmacitoides.

En otro estudio la conjugación de Amb a 1 (el alérgeno predominante en ambrosía) con CpG indujo una respuesta inmune Th1 específica-Amb a 1 y supresión de las respuestas TH2 en sujetos humanos con alergia a la ambrosía.

Tolamba

Tolamba es un oligonucleótido inmunoestimulante covalentemente relacionado con Amb a 1. En un ensayo de sujetos adultos con rinitis alérgica estacional a la ambrosía, se trataron con 6 inyecciones semanales de Tolamba o placebo antes de la temporada de ambrosía y luego durante 2 estaciones mas

Los pacientes tratados con Tolamba experimentaron una reducción significativa en los síntomas nasales totales durante las 2 semanas de la temporada pico de polen en comparación con los pacientes tratados con placebo, tanto en el primero y segundo año de la temporada de ambrosía.

CITOCINAS

Las Citocinas también se han vuelto blanco para intervención terapéutica. Dentro de ellas tenemos:

- Interleuquinas
- Quimioquinas
- Interferones
- Factores estimuladores de colonias
- Factores de crecimiento
- Factores de necrosis tumoral

De ellas se han investigado la manipulación de Interleuquinas y Factor de Necrosis Tumoral

IL-4 e IL-5

La interleuquina 4 (IL-4) interviene en importantes funciones pro inflamatoria en el asma, incluyendo la diferenciación de los linfocitos Th0 en Th2 y es la única citosina que controla esta diferenciación lo que determina a su vez la producción de IL-4, IL-5, IL-9 e IL-13

La IL-4 participa también de manera fundamental en:

- Producción de IgE
- Regulación de la expresión de los receptores para la IgE
- Expresión de VCAM 1
- Promoción de la trasmigración de los eosinófilos en los pulmones
- Inhibición de la apoptosis de los linfocitos T
- Secreción de moco

Los niveles de IL-4 aumentan en suero y en LBA en individuos alérgicos así como el número de linfocitos T que expresan RNAm para IL-4.

La IL-5 es una citocina llave para el desarrollo, diferenciación, maduración y supervivencia, de los eosinófilos

En ratones deficientes del gen de la IL-5 se inhibe sustancialmente la respuesta eosinofílica al alérgeno y la hiperreactividad bronquial secundaria. Actúa por interacción con un receptor específico miembro de la familia de citoquinas y compuesto por dos subunidades: una cadena α exclusiva para la IL-5 y una cadena β común con los receptores de la IL-3 y del GM-CSF

BLOQUEADORES DE CITOCINAS

Dentro de los bloqueadores de citocinas tenemos:

- Inhibidores Orales de Síntesis
  - Suplastat
  - AVP13358
- Anticuerpos Monoclonales Anti-Interleucinas

- Anti IL-4
- Anti IL-5
- Anti IL-13
- Anti TNF-α

Inhibidores Orales de Síntesis

Los ensayos clínicos con Suplatast han demostrado una mejoría en la inflamación bronquial, hiperreactividad bronquial, síntomas clínicos y tasas de flujo espiratorio máximo

Suplatast también demostrado que disminuye los niveles de IgE sérica

AVP-17-13358 ha demostrado suprimir la IgE, CD23, y respuestas de citoquinas TH2 ex vivo e in vitro en ratón y células humanas

Anticuerpos Monoclonales Anti-Interleucinas

Anti IL-4: diversos estudios se han dejado de lado por falta de eficacia

Anti IL-5: efecto modesto en asma; parece ser mejor en síndromes de hipereosinofilia

Anti IL-13: puede reducir la inflamación de las vías aéreas. Actualmente hay 3 productos en investigación

Anti TNF-α: Los resultados de ensayos clínicos recientes a gran escala con bloqueadores del TNF-α han sido decepcionantes, y por lo tanto, no está claro si esta estrategia se llevará a cabo

ANTIRECEPTORES

Anti receptores contra IL-2 e IL-4 parecen ser prometedores

Algunos están en Fase IIa por lo que todavía no podemos afirmar o negar su utilidad

Referencias Bibliográficas

Akdis, C. A. Mechanisms of allergic disease. *Curr. Opin Immunol.* 18, 718–726 (2006).
Redecke V, Hacker H, Datta S, Fermin A, Pitha P, Broide D, et al. Cutting edge: activation of toll-like receptor 2 induces a Th2 immune respose and promote experimental asthma. J Immunol. 2004;172: 2739–43

Duez C, Gosset P, Tonnel A. Dendritic cells and toll-like receptors in allergy and asthma [review]. Eur J Dermatol. 2006;16:12–16.
Akira S. Mammalian Toll-like receptors. Curr Opin Immunol. 2003;15:5–11.
Fritz JH, Girardon DE. How toll-like receptors and Nod-like receptors contribute to innate immunity in mammals. J Endotoxin Res. 2005;11:390–4
Eiland CW, Knapp S, Florquin S, De Vos AF, Takeda K, Akira S, et al. Nonmannose-capped lipoarabinomannan induces ling inflammation via toll-like receptor 2. Am J Respir Crit Care Med. 2004;170:1367–74.
Sa Silva J, Soldau K, Cristen U, Tobias PS, Ulevith RJ. Lipopolysaccharide is in close proximity to each of the proteins in its membrane receptor complex, transfer from CD14 to TLR4 and MD-2. J Biol Chem. 2001;276:21129–35.
Smith KD, Andersen E, Hayashi F, Cookson BT, Aderem A. Toll-like receptor 5 recognizes a conserved site on flagellin required for protofilament formation and bacterial motility. Nat Immunol. 2003;4:1247–53.
Duez C, Gosset P, Tonnel A. Dendritic cells and toll-like receptors in allergy and asthma [review]. Eur J Dermatol. 2006;16:12–16.
Martínez FD. The coming-of-age of the hygiene hypothesis. Respir Res. 2001;2:129–32.
Weiss ST. Eat dirt — the hygiene hypothesis and allergic diseases. N Engl J Med. 2002;347:930–1
Simpson J, Grissell T, Douwes J, Scott R, Boyle M, Gibson P. Innate immune activation in neutrophilic asthma and bronquiectasis. Thorax. 2007;62:211–18
Tan WC. Viruses in asthma exacerbations. Curr Opin Pulm Med. 2005;11:21–6
Simpson JL, Scott R, Boyle MJ, Gibson PG. Inflammatory subtypes in asthma: assessment and identification using sputum. Respirology. 2006;11:54–61
Casale TB, Kessler J, Romero FA. Safety of the intranasal toll-like receptor 4 agonist CRX-675 in allergic rhinitis. Ann Allergy Asthma Immunol 2006;97:454-6.
Guavreau GM, Hessel EM, Boulet LP, Coffman RL, O'Byrne PM. Immunostimulatory sequences regulate interferon-inducible genes but not allergic airway responses. Am J Respir Crit Care Med 2006;174:15-20.
Marshall JD, Abtahi S, Eiden JJ, Tuck S, Milley R, Haycock F, et al. Immunostimulatory sequence DNA linked to Amb a 1 allergen promotes TH1 cytokine expression while downregulating TH2 cytokine expression in PBMCs from human patients with ragweed allergy. J Allergy Clin Immunol 2001;108:191-7.
Creticos PS, Shroeder JT, Hamilton RG, Balcer-Whaley SL, Khattignavong AP, Lindblad R, et al. Immunotherapy with ragweed-toll-like receptor agonist vaccine for allergic rhinitis. N Engl J Med 2006;355:1445-55.
Yoshida M, Aizawa H, Inoue H, Matsumoto K, Koto H, Komori M, et al. Effect of suplatast tosilate on airway hyperresponsiveness and inflammation in asthma patients. J Asthma 2002;39:545-52.
Richards ML, Lio SC, Sinha A, Tieu KK, Sircar JC. Novel 2-(substituted phenyl) benzimidazole derivatives with potent activity against IgE, cytokines, and CD23 for the treatment of allergy and asthma. J Med Chem 2004;47:6451-4.
Borish LC, Nelson HS, Corren J, Bensch G, Busse WW, Whitmore JB, et al. Efficacy of soluble IL-4 receptor for the treatment of adults with asthma. J Allergy Clin Immunol 2001;107:963-70.
Kips JC, O'Connor BJ, Langley SJ, Woodcock A, Kerstjens HAM, Postma DS, et al. Effect of SCH55700, a humanized anti-human interleukin-5 antibody, in severe persistent asthma: a pilot study. Am J Respir Crit Care Med 2003;167:1655-9.
Bu¨ttner C, Lun A, Splettstoesser T, Kunkel G, Renz H. Monoclonal anti-interleukin-5 treatment suppresses eosinophil but not T-cell function. Eur Respir J 2003;21:799-803.
Nelson HS, Busse WW, Israel E, Baker JW, Charous BL, Kim KT, et al. Daclizumab improves asthma control in patients with refractory asthma. J Allergy Clin Immunol 2005;115(suppl):S134
Brightling C, Berry M, Amrani Y. Targeting TNF-a a novel therapeutic approach for asthma. J Allergy Clin Immunol 2008;121:5-10.

¿ANTIBIÓTICOS COMO INMUNOMODULADORES? ACCIÓN DE LA CLARITROMICINA?

Dra. Noemí Aida Coe 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 la Asociación de Asma Alergia e Inmunología Buenos Aires. UBA

Introducción:

Hace más de 50 años que se realizaron las primeras observaciones sobre los ***macrólidos*** y aún hoy, se plantea la utilidad de estos antibióticos como moduladores de la respuesta inflamatoria en distintas afecciones respiratorias crónicas. Hay trabajos publicados en las últimas tres décadas que evalúan el rol de los macrólidos como fármacos inmunomoduladores en la vía aérea inferior, especialmente en la fibrosis quística (FQ), asma, bronquiectasias, bronquiolitis obliterante (BO), panbronquiolitis difusa (PBD) y en la vía aérea superior, como la rinosinusitis crónica (RSC).

Sus principales acciones antinflamatorias e inmunomoduladoras se ejercen sobre: la cascada inflamatoria, la función del neutrófilo y en la formación de biofilms (Pseudomona aeruginosa).

Debemos mencionar que se definen como ***inmunomoduladores*** a aquellas sustancias que modifican, aumentando o disminuyendo la capacidad del sistema inmune de ejercer una o más de sus funciones, estas acciones se realizan por: a)Producción de anticuerpos; b)Reconocimiento antigénico y/o c)Secreción de mediadores inflamatorios.

Los inmunomoduladores están presentes naturalmente en el organismo y en otros casos provienen de microorganismos, plantas o se presentan disponibles en preparaciones farmacéuticas para su aplicación en humanos: corticosteroides, agentes citotóxicos, inmunoglobulinas, extractos bacterianos, probióticos, etc.

Desde el punto de vista terapéutico, esta capacidad de modulación tiene un potencial amplio como terapia adyuvante en la enfermedad neoplásica, alérgica y por inmunodeficiencia.

En las enfermedades infecciosas, el creciente problema de la resistencia a los agentes antibióticos y quimioterapéuticos, hace aún más evidente el impacto favorecedor que puede tener la modulación de la respuesta inmune en la resolución de la enfermedad.

Macrólidos

Si hacemos historia, la Eritromicina fue el primer macrólido que se descubrió en 1952, por Mc Guire y colaboradores. Los investigadores hallaron este compuesto en los productos metabólicos de una cepa del *Streptomyces erytherus*, obtenido originalmente de una muestra de tierra recolectada en el archipiélago de las Filipinas.

El efecto inmunomodulador de los macrólidos comenzó en 1959 cuando Kaplan y Goldin, observaron que pacientes asmáticos severos, consumidores de

esteroides diarios, después de la administración de troleandomicina necesitaron menos dosis de esteroides. Posteriormente, Itkin y colaboradores en la década del 70, reportan el beneficio de administrar macrólidos, logrando disminuir las dosis de esteroides, en pacientes con la denominada “asma infecciosa”. Estas dos experiencias fueron las primeras evidencias publicadas que sugirieron alguna propiedad no antibiótica de los macrólidos.

La más convincente demostración del efecto inmunomodulador de los macrólidos en el pulmón, tuvo su origen en Japón con el tratamiento de la panbronquiolitis difusa (PBD); una enfermedad de origen desconocido, mencionada por primera vez en 1969 por Homme. Sus síntomas se inician, generalmente después de la cuarta década de la vida con características clínicas similares a la FQ: patrón obstructivo-restrictivo, colonización por P. aeruginosa y desarrollo de bronquiectasias, en quienes la sobrevida a 5 años era inferior a 30%.

Un estudio retrospectivo que enroló 498 adultos con PBD, demostró que los sujetos que utilizaron eritromicina por períodos variables de 2 a 48 meses, mostraron un incremento significativo de la sobrevida a 10 años, desde 12,4 hasta 90%, observando además una reducción de la morbilidad con mejoría del volumen espiratorio forzado (VEF1) y de la capacidad vital forzada (CFV). Este efecto fue más evidente en aquellos pacientes con PBD de mayor edad y colonizados por P. aeruginosa. A pesar de las grandes similitudes que existen con FQ, la mutación DF508 no ha sido descrita en la PBD.

Desde entonces, intentando poner en evidencias estos efectos antiinflamatorios, se han realizado numerosos estudios en diversas enfermedades con: ***eritromicina, claritromicina, roxitromicina y azitromicina***, tanto in vitro como in vivo.

Su efectividad como agentes inmunomoduladores parece estar limitada sólo para los miembros del grupo lactona de 14, 15 o 16 átomos de carbono, al que se unen mediante enlaces glucosídicos, uno o varios azúcares neutros. Estas drogas han demostrado mejorar la función pulmonar y disminuir la morbi-mortalidad de pacientes con PBD y FQ.

Con excepción de la azitromicina, todos ellos se metabolizan en el hígado empleando la vía metabólica del sistema enzimático del citocromo P450, por lo que pueden interaccionar con otros fármacos que comparten esa vía. La azitromicina posee una larga vida media y mantiene elevadas concentraciones séricas durante más de 7 días después de la administración de la última dosis.

Los macrólidos son antimicrobianos de amplio espectro de acción generalmente bacteriostática, aunque a dosis altas pueden ser bactericidas; actúan inhibiendo la síntesis proteica porque se unen reversiblemente al componente 23 S de la subunidad 50 S del ribosoma bacteriano, bloqueando la translocación de la cadena polipéptica naciente. Estos fármacos son concentrados por los fagocitos alcanzando concentraciones intracelulares entre 10 y 150 veces mayores que las extracelulares, según el agente del que se trate; esta acumulación intracelular es importante en lo que se refiere a la acción antimicrobiana sobre microorganismos intracelulares, pero también es considerada

como un componente principal de la capacidad de estos agentes para modificar la capacidad de respuestas de células involucradas en la inmunidad

En líneas generales, poseen actividad antibacteriana fundamentalmente frente a cocos y bacilos Gram positivos (estreptococo beta hemolítico del grupo A, neumococo, estafilococo meticilino sensible), así como algunos bacilos y cocos Gram negativos (Haemophilus ducreyi, Vibrio cholerae, Bordetella pertussis, Helicobacter Pylori, Legionella, Haemophilus Influenzae, Campylobacter jejuni, Moraxella) y bacterias de crecimiento intracelular como Mycoplasma, Chlamydia o Legionella. Aunque carecen de actividad frente a Pseudomona aeruginosa, in vitro y con una exposición superior a 48 h muestran cierta actividad subinhibitoria.

Los macrólidos, interfieren en los mecanismos de señales que permiten al germen conocer la densidad bacteriana que regulan genéticamente la producción de factores de virulencia. Por otra parte, reducen la adherencia bacteriana y reducen la expresión de flagelina, que es una potente estimuladora de la inflamación.

Características de la claritromicina

La claritromicina se absorbe bien en el tracto gastrointestinal, no depende de la presencia de comida, posee una biodisponibilidad del 50%.

Su rápida bio-transformación produce un metabolito activo el cual mantiene un pico de 3 h posteriores a su administración. Además presenta buenas concentraciones en los tejidos, mayores que las de eritromicina, pero menores que las de azitromicina.

Presenta una buena penetración en los macrófagos alveolares y los leucocitos PMN.

Su vida media prolongada se debe a la producción de su metabolito activo, lo cual permite su dosificación 2 veces al día.

La Claritromicina es extensamente metabolizada en el hígado por el sistema enzimático citocromo P450, y su excreción es renal. Una alteración de la función renal eleva la vida media sérica de la claritromicina, por lo tanto se debe realizar un ajuste de la dosis en pacientes con esta alteración.

La dosis usual de claritromicina es 250 a 500 mg por vía oral 2 veces al día por 7 a 14 días.

El efecto inmunomodulador de claritromicina se empezó a estudiar en Japón desde 1990 con estudios en el tratamiento de panbronquiolitis difusa y rinosinusitis crónica. En 1999 se realizó un estudio al azar, doble ciego placebo controlado efectuado en individuos con bronquitis crónica, bronquiectasias o panbronquiolitis difusa, la claritromicina disminuyo el volumen del esputo e incrementó la composición sólida y la capacidad sin cambiar su viscosidad dinámica. También se ha demostrado que la claritromicina inhibe la secreción de moco y la expresión de ARNm de MUC5AC (gen relacionado con la hipersecreción de moco) en células NCI-H292 (línea de células muco-epidermoides obtenida a partir de carcinoma de pulmón humano) y en células epiteliales nasales humanas.

En otro estudio, la claritromicina administrada por 2 meses a 55 personas con otitis media, demostró que el porcentaje de curación fue significativamente

mayor (66%) comparado con el grupo control (16%) que había recibido claritromicina por menor tiempo; los que tenían otitis media concomitante con sinusitis crónica tuvieron un porcentaje mayor de curación.

En general, disminuyen el ARN mensajero de las proteínas mucínicas y de este modo restringen, a su vez, la viscoelasticidad de las secreciones respiratorias. Asimismo, reducen los lipopolisacáridos originados por las células caliciformes, con lo que disminuyen el volumen de las secreciones e incrementan el transporte mucociliar.

Mecanismo anti-inflamatorio propuesto

Numerosos estudios han proporcionado interesantes hipótesis para tratar de explicar el efecto antinflamatorio e inmunomodulador que exhiben los macrólidos en diversas condiciones respiratorias; probablemente no existe un único mecanismo ya que estas drogas actúan a lo largo de toda la cascada inflamatoria in vitro e in vivo.

Supresión de la expresión de endotelina.

La endotelina 1, el más potente vasoconstrictor conocido, también tiene efecto bronconstrictor; ha sido reportado como estimulante de la secreción mucosa con el consiguiente importante edema secundario. Los corticoides reducen la producción de endotelina 1. Similares efectos han sido observados con los macrólidos.

Modulación de la cascada inflamatoria.

Se conjetura que las propiedades antiinflamatorias de los macrólidos son debidas a su capacidad de inhibir el factor nuclear β y a la proteína activadora 1(AP-1), con disminución en la secreción de citoquinas proinflamatorias y quimioquinas. Tanto en modelos in vitro como en muestras de sangre y lavado broncoalveolar (LBA) de pacientes con PBD, se demostró que los macrólidos inhiben la producción y secreción de citoquinas pro-inflamatorias (IL-1, IL-6, IL-8 y TNFα). Se cree que este efecto se produce por la inhibición del factor nuclear kappa β (NF-Kβ), una proteína esencial para la transcripción de genes que codifican moléculas pro-inflamatorias como la interleuquina 8 (IL-8), que es liberada como respuesta a los lipopolisacáridos, complejos inmunes y otras citoquinas. La IL-8 es un potente factor quimiotáctico para neutrófilos, eosinófilos y otros mediadores inflamatorios.

In vitro, generalmente disminuyen la producción de citoquinas proinflamatorias por fagocitos estimulados, mientras se incrementa la producción de la citoquina antiinflamatoria IL-10. La modulación en la producción de citoquinas proinflamatorias ha sido también observada en eosinófilos. En términos generales la supresión de la liberación de citoquinas proinflamatorias va acompañada por una disminución paralela de la expresión del ARN mensajero.

Se ha demostrado que la claritromicina inhibe diversas funciones de los neutrófilos (quimiotaxis, mecanismos microbicidas intracelulares) y tienen un importante potencial de aplicaciones clínicas ya que modula las primeras reacciones inflamatorias locales y sistémicas debidas al trauma quirúrgico, por lo

que puede utilizarse tempranamente para prevenir complicaciones infecciosas y como antiinflamatorio. Esta acción inhibidora de la claritromicina se extiende a la producción de citoquinas por las células TH1.

Estas propiedades de los macrólidos han promovido investigaciones sobre su posible uso como agentes antiinflamatorios, especialmente en estados inflamatorios de la mucosa respiratoria.

La claritromicina reprime en las células de la mucosa bronquial humana, la transcripción del gen que codifica para IL8, impidiendo la unión de la proteína activadora (AP-1) a su sitio en la región promotora del dicho gen. En el mismo sentido, Taamaoki en el año 2004, recopiló varias publicaciones que demostraron el efecto inhibidor de la claritromicina sobre la activación del factor de transcripción NF-κβ, lo que significa que estos agentes son capaces de modular negativamente una vía de transducción de señales de activación. Esta capacidad de los macrólidos para inhibir la producción de citoquinas proinflamatorias, la quimiotaxis e infiltración de neutrófilos en la mucosa de las vías respiratorias y la secreción de moco hace que se haya propuesto su uso en la terapia de enfermedades como panbronquiolitis difusa, fibrosis quística, asma, rinosinusitis y bronquiolitis crónica.

La liberación de IL8 posterior a la estimulación con lisados de células de Escherichia coli y P. aeruginosa, se ve reducida después de la administración de claritromicina en concentración de 1 gr intravenoso.

Los fosfolípidos bioactivos, factor de activación plaquetaria, factor de activación sobre lisis plaquetaria y la lisofosfatidilcolina pueden dañar al epitelio ciliado humano con o sin oxidantes reactivos derivados de fagocitos. La claritromicina protege al epitelio ciliado de estos oxidantes reactivos derivados de fagocitos.

En general, los macrólidos inhiben la expresión de la enzima óxido nítrico sintetasa inducible disminuyendo la formación de anión superóxido y de radicales libres, lo que puede tener algún rol en condiciones pulmonares crónicas con predominio del componente oxidativo como la FQ.

Efecto en los Neutrófilos.

Diversos estudios han mostrado la disminución en la migración y actividad quimiotáctica de los neutrófilos luego de la exposición con macrólidos, ya que inhiben la formación de citoquinas (en especial IL6 e IL8), leucotrienos B4 (LTB4) y otras macromoléculas necesarias para la adhesión de estas células, como las ICAM.

En modelos in vitro usando microscopía electrónica, se observó el incremento en los niveles de AMPc en neutrófilos a manera dosis-dependiente, lo cual acelera los fenómenos de apoptosis celular en las primeras 24 horas, con una marcada reducción del número de neutrófilos en el esputo. Otro factor importante es su capacidad para acumularse en el neutrófilo e interferir en su quimiotaxis y migración al foco inflamatorio, posiblemente regulando en su superficie celular la expresión de selectinas, integrinas y otras moléculas de adhesión intracelular y vascular. Se ha demostrado también, favorecer la apoptosis del neutrófilo y su aclaramiento celular por los macrófagos.

Asimismo, los distintos autores mencionan otros mecanismos de los macrólidos, como la capacidad de suprimir el exceso de neutrófilos (PMN) en el pulmón, producido por la reducción de la quimiotaxis y la disminución de las citoquinas responsables, como la IL8 (hoy conocido su importante rol en la producción de eosinófilos). También se ha demostrado una reducción de IL 8 liberada por eosinófilos en pacientes atópicos que recibieron macrólidos, y parece que éstos pueden reducir el reclutamiento de eosinófilos en la vía aérea.

Biofilms.

Las bacterias gram negativas como pseudomonas, forman biopelículas a través de varios estadios secuenciales. Las bacterias que se localizan en el interior de una biopelícula tienen un metabolismo disminuido y están protegidas del efecto de los antibióticos; por lo tanto, los antibióticos a concentraciones normalmente eficaces no lo son versus una biopelícula.

La mayor parte de los microorganismos gram negativos suelen considerarse resistentes a los macrólidos, sin embargo en un modelo animal con biopelícula concomitante e infección respiratoria crónica por pseudomona aeruginosa, la claritromicina fue capaz de disminuir la cantidad de bacterias viables.

La colonización permanente por P. aeruginosa (mucoide y no mucoide) es frecuente en pacientes con PBD (70%), FQ (80%) y RSC. Esta colonización reduce la sobrevida de los pacientes a medida que se incrementa el número de polimorfonucleares y proteasas en el esputo y por consiguiente se amplía el daño pulmonar. Los macrólidos modifican la virulencia de la P. aeruginosa, disminuyendo la liberación de elastasa, proteasa, fosfolipasa y exotoxinas.

La P. aeruginosa mucoide produce alginato, formando un biofilms que hace difícil la erradicación de esta bacteria; se comporta como un antígeno que induce una reacción antígeno-anticuerpo especifica en la superficie de la vía aérea. Los macrólidos sobre la P. Aeruginosa inhiben la síntesis de proteínas, disminuyen la secreción y producción de sus exoproductos; además reducen el efecto protector del biofilms bacteriano inhibiendo la producción de alginato necesario para su formación.

Recientemente se ha reportado la producción de alginato en otras formas de P. aeruginosa.

La azitromicina disminuye los complejos inmunes séricos, la inflamación secundaria y la adherencia de la P. aeruginosa al epitelio respiratorio de la vía aérea. Algunos estudios randomizados y controlados en pacientes con FQ, demostraron que el tratamiento diario con azitromicina por al menos 3 meses, disminuye el número de exacerbaciones respiratorias sin alterar significativamente la flora respiratoria, efecto más evidente en los pacientes infectados por P. aeruginosa. Las dosis empleadas son inferiores a la concentración inhibitoria mínima contra este germen, lo cual hace suponer que el efecto antibacteriano no es el responsable, sugiriendo la presencia de algún otro mecanismo.

Un estudio in vitro, comparó la combinación con ciprofloxacina y azitromicina vs ciprofloxacina sola demostrando que la terapia combinada aumentó la erradicación de P. aeruginosa, sugiriendo una mayor penetración de la quinolonas al biofilms, probablemente favorecida por la acción del macrólido. Se

ha mencionado además, que los efectos de los macrólidos como inmunomoduladores consisten en reducir la formación de biopelículas inhibiendo el ciclo de producción de la deshidrogenasa de guanosina-difosfato-d-manosa, o previniendo la movilidad a través de la contracción espasmódica dependiente de fimbrias.

Acciones sobre el moco.

Los macrólidos inhiben la expresión de genes productores de mucina de las células del epitelio bronquial, disminuyendo por lo tanto, la producción de moco por las células caliciformes. En los pacientes con FQ colonizados por P. aeruginosa, los macrólidos disminuyen hasta un 80% la viscosidad del moco comparado con placebo, probablemente relacionado con la disminución en la producción de alginato. Rubin y colaboradores, compararon la secreción de mucus en pacientes sanos vs rinitis purulenta; después de 2 semanas de terapia con claritromicina, observaron una disminución de la secreción del moco en ambos grupos, pero en el grupo con rinitis purulenta, disminuyó también la viscosidad.

Broncoconstricción.

Los macrólidos disminuyen la expresión de endotelina-1, un potente vasoconstrictor y broncoconstrictor natural. Un estudio in vitro demostró que la administración de eritromicina inhibe la contracción de las células musculares lisas del epitelio bronquial humano en respuesta al estímulo eléctrico. Esta acción la ejercería probablemente al inhibir la respuesta colinérgica, ya que la administración de acetilcolina bloquea este efecto biológico.

Efectividad clínica

Fibrosis Quística:

Basados en la similitud que existe entre la FQ y la PBD, un estudio piloto conducido por investigadores del Hospital Brompton, en Londres, estudió 7 niños con FQ e infección con P. aeruginosa quienes recibieron azitromicina diaria por al menos 3 meses, sin otras terapias concomitantes, demostrando un incremento de la CVF y del VEF1 del 11%.

Posteriormente, dos estudios randomizados, controlados, doble ciego, evaluaron el efecto de los macrólidos en el tratamiento de la FQ demostrando una mejoría del VEF1 de 3,5-5,5% y una disminución en el uso de antibióticos y número de exacerbaciones respiratorias. Se sugirió que existía una mejor respuesta en los sujetos homocigotos DF508, pero de manera curiosa, no existió diferencia en la bacteriología de cultivos de esputo, niveles de elastasa o IL-8. Un ensayo con datos preliminares con 185 pacientes sugirió una sustancial mejoría de la función pulmonar en aquellos pacientes que recibieron macrólidos en forma crónica.

Por su parte, el grupo Cochrane concluyó que el beneficio de la azitromicina en pacientes con FQ es pequeño pero significativo. De manera similar, la administración de DNASA nebulizada a pacientes con FQ, ha mostrado un incremento del FEV1, CVF así como una reducción del número de exacerbaciones agudas atribuido a la reducción de los niveles de DNA en las muestras de LBA.

En la fibrosis quística (FQ) se ha observado que los macrólidos son capaces de restaurar la conductancia transmembrana en la vía aérea, al incrementar la síntesis de ARN mensajero de una proteína denominada “proteína relacionada con resistencia a múltiples fármacos”, que parece actuar como una bomba transportadora de cloro y regular la secreción de agua en la luz a la vía aérea. La roxitromicina disminuye hasta en un 80% la viscosidad del moco, y parece que esto está relacionado con la disminución en la producción de alginato. Esto también ha sido comprobado en pacientes con adenocarcinoma endometrial.

Bronquiectasias.

Un estudio doble ciego que evaluó a 21 adultos con bronquiectasias no asociadas a FQ, demostró que el uso de eritromicina a dosis bajas por 8 semanas produjo un incremento del VEF1 y CVF del 15%, y una disminución del volumen del esputo en 24 horas, pero no existió un paralelismo en la mejoría de los gérmenes obtenidos en el esputo, recuento de leucocitos, IL-1 α, IL-8, TNFα o LTB4.

En niños, sólo hay un estudio reportado que no encontró diferencias en las pruebas de función pulmonar en el seguimiento de pacientes tratados con Roxitromicina por 12 semanas, en donde se observó una disminución de la hiperreactividad bronquial (HRB) y mejoramiento en la viscosidad del moco en el grupo tratado. Estos estudios no excluyen el potencial efecto antibacteriano de estos antibióticos aunque las dosis subterapéuticas sugieren un mecanismo alternativo.

Muchos de los estudios que incluyen sujetos con FQ colonizados por P. aeruginosa tienen bronquiectasias, por lo que es difícil desvincular el responsable de uno de los dos componentes inflamatorios. Existen razones válidas para ensayar algún esquema a dosis bajas por períodos largos en aquellos sujetos con capacidad de realizar pruebas de función pulmonar que permita monitorizar la respuesta y establecer un seguimiento, o en su defecto, aquellos que fracasan a terapias convencionales. Algunos consensos europeos, recomiendan ensayar DNASA nebulizada por dos meses en los pacientes que fracasan a un ensayo con macrólidos.

Asma.

Es el prototipo de enfermedad inflamatoria de la vía respiratoria. Algunos pacientes con asma severa, dependientes de corticoides sistémicos que recibieron macrólidos, son capaces de disminuir o suprimir los corticoides sin un empeoramiento en su función pulmonar. El uso de azitromicina ha mostrado beneficios, pese a que no interactúa con el metabolismo de los esteroides, lo cual sugiere una actividad antiinflamatoria directa de los macrólidos, reduciendo la HRB. Los pacientes con asma alérgica logran disminuir los niveles de IL-8 liberada por los eosinófilos de una forma dosis y tiempo dependiente. Las dosis bajas de macrólidos podrían ser “ahorradores” de esteroides sistémicos en los pacientes con asma más grave, ya sea por la inhibición en la proliferación de linfocitos, disminución de la acumulación de neutrófilos, moco o contracción del músculo liso,

por su acción directa (inhibitoria) sobre el factor NF-Kβ o por la disminución de la apoptosis de los eosinófilos inducida.

Los macrólidos son eficaces en reducir la HRB e inflamación eosinofílica. Amayasu y colaboradores, midieron la broncoconstricción causada por la inhalación de metacolina en 17 pacientes asmáticos que recibieron placebo o claritromicina 200 mg dos veces al día por 8 semanas, encontrando una disminución significativa de todos los índices inflamatorios, síntomas, HRB y niveles de eosinófilos en el grupo tratado. Una posible explicación para estos efectos mostrados, es el rol que tienen algunas infecciones por gérmenes atípicos en la persistencia de la inflamación de la vía aérea.

El Mycoplasma pneumoniae puede iniciar o perpetuar una crisis de asma en sujetos previamente sanos o estables; además induce la expresión de RANTES en cultivos celulares, un efecto que es inhibido luego del uso de macrólidos. Es muy discutido el efecto anti-inflamatorio de los macrólidos en asma por la frecuente asociación con M. pneumoniae y Chlamydia pneumoniae, no sólo por el rol que tienen en las exacerbaciones respiratorias, sino como responsables de prolongar el proceso inflamatorio. El tratamiento con macrólidos mejora significativamente el VEF1 en pacientes asmáticos con aislamiento positivo para los gérmenes antes citados mediante las técnicas de PCR. También se observó una reducción de los mediadores inflamatorios como IL-5, IL-12 y de los niveles de neutrófilos e IL-8 liberada por los eosinófilos en pacientes atópicos. La mayoría de los pacientes requiere de al menos 2 meses de tratamiento para demostrar mejoría clínica y los beneficios desaparecen al suspender los macrólidos por más de 3 meses.

La Chlamydia pneumoniae, junto con el Mycoplasma pneumoniae, también juegan un papel importante en la patogénesis del asma crónico, hay estudios en pacientes asmáticos que recibieron tratamiento con claritromicina, donde se observó mejoría de las pruebas de función pulmonar, sólo en pacientes con PCR positivo para dichos gérmenes. Estas respuestas son asociadas con baja regulación de la respuesta antinflamatoria inespecífica del huésped a la lesión de estos tejidos.

En ausencia de estudios controlado doble ciego, no es posible aún recomendar el uso de macrólidos en el tratamiento del asma. A pesar de la dificultad en identificar y separar el componente inflamatorio vs el infeccioso (causa-efecto), debe de considerarse la posibilidad de infección por bacterias atípicas en pacientes con asma que no responden a las dosis usuales de esteroides inhalados.

Otras condiciones respiratorias específicas

Panbronquiolitis difusa (PBD),

Enfermedad respiratoria crónica que afecta a personas que residen en países de Asia Oriental, se caracteriza por una limitación progresiva del flujo de aire e infección recurrente de las vías respiratorias (IVR). La prevalencia de la PBD en Japón es de aproximadamente 11 casos por 100 000 personas; aún se desconoce la prevalencia fuera de Japón. Los macrólidos han sido los antibióticos de primera elección para el tratamiento de la PBD desde los años ochenta, sobre

la base de varios estudios que encontraron la mejoría de manera significativa en la PBD. Sin embargo, las pruebas de alta calidad para apoyar su uso son inciertas.

Yang M, y colaboradores en 2010 realizaron una revisión sistemática sobre la base de datos médicos principales (Cochrane Database of Systematic Reviews 2010 Issue 12) en las que se buscaron ensayos de alta calidad sobre el uso de macrólidos en el tratamiento de la PBD. Se rescató sólo un ensayo controlado aleatorio que involucraba a 19 participantes y era de calidad metodológica deficiente. El mismo halló que las imágenes de tomografía computarizada de los participantes tratados con una dosis baja y a largo plazo de un macrólido (eritromicina) mejoraron en relación con el valor inicial, mientras que las imágenes del 71,4% de los participantes en el grupo de control (sin tratamiento) empeoraron y el 28,6% se mantuvo sin cambios. No se informaron efectos adversos.

Se llegó a la conclusión de que el uso de macrólidos para el tratamiento de la PBD se basa en estudios de ensayos controlados no aleatorios o retrospectivos y que hay pocas pruebas de ensayos controlados aleatorios (ECA). Los autores informan que no es posible dar ninguna nueva recomendación en base a los hallazgos de esa revisión y hasta esa fecha. Sin embargo, aconsejan que mientras se aguardan las pruebas de nuevos estudios, de alta calidad y bien diseñados, es razonable utilizar bajas dosis de macrólidos luego del diagnóstico y continuar el tratamiento por al menos seis meses de acuerdo con lo establecido por las guías actuales.

Síndrome de Bronquiolitis obliterante (BO).

Desde la década de los 80 se reconoce a la BO como una grave complicación post trasplante, si bien la patogénesis es desconocida, existen condiciones de riesgo bien identificadas. El diagnóstico de la BO usualmente es difícil.

En un estudio realizado por Khalid y colaboradores, se evaluaron 20 pacientes adultos tratados con 500 mg. de azitromicina por tres días, seguidos de 250 mg. en días alternos por 12 semanas, observando una mejoría del CVF y VEF1 de 20 y 22% respectivamente.

Otro estudio recientemente publicado, abierto no controlado, evaluó 6 pacientes receptores de trasplante pulmonar quienes recibieron azitromicina en días alternos, mostrando una mejoría significativa promedio del VEF1 de 17,1% respecto el valor basal previo a la terapia. Aunque los mecanismos aún se desconocen, la tolerancia a la droga fue buena. Todavía se requieren más estudios que determinen la seguridad y el beneficio de estas terapias.

Sinusitis crónica.

Desde 1991 diversas publicaciones, especialmente japonesas, han demostrado que los macrólidos, principalmente la claritromicina a dosis de 500 mg dos veces al día, producen una mejoría del clearence mucociliar, disminución del volumen de secreciones y reducción de los marcadores de inflamación en la mucosa de pacientes con RSC. Ha sido publicada con dosis de claritromicina 600 mg/día por 7 meses, una reducción de los síntomas sinusales del 50-100%. Por

otra parte, los pacientes con sinusitis crónica y pólipos nasales obtuvieron una reducción en el tamaño de los pólipos, correlacionado con el grado de disminución de la IL-8. La mejoría clínica fue de 5%, 48%, 63% y 71% respectivamente después de 2, 4, 8, y 12 semanas de tratamiento. Los autores pensaron que los efectos clínicos hallados, eran secundarios a algún control en la liberación de citoquinas circulantes y a su acción sobre el epitelio nasal. No se ha evaluado el efecto a largo plazo en términos de recurrencia luego de la suspensión de éstas terapias.

Remodelación ósea en la RSC

En la RSC se observa remodelación del hueso subyacente, citoquinas inflamatorias no infecciosas como la osteonectina (OPN) y la periostina (POSTN) pueden conducir a la remodelación.

En RSC con pólipos nasales, la OPN puede modular el depósito de la matriz extracelular relacionado con el factor de crecimiento y transformación β (TGF-β).

La POSTN es osteoblástica específica, también llamada factor 2, tiene un rol importante en la formación del hueso y está supra regulada en la RSC con poliposis nasal.

El tratamiento con Claritromicina en la RSC disminuye la expresión celular del TGF-β, modificando la inflamación y la remodelación

Efectos adversos

En general, los nuevos macrólidos son bien tolerados y la mayoría de los efectos adversos son leves. Las alteraciones más frecuentes son náuseas y diarrea (6%), dispepsia, dolor abdominal o cefalea (1,6%). Un efecto secundario menor, típico de la claritromicina fue la alteración del gusto en un 9 a 14% de los pacientes. El 1-6% de los pacientes han abandonado el tratamiento por efectos secundarios, tasa similar a otros antibióticos o placebos.

Debe considerarse algunos aspectos del volumen de distribución en los pacientes con FQ, quienes usualmente reciben dosis superiores e intervalos diferentes a los estándares conocidos. Por otra parte, los pacientes con FQ no metabolizan normalmente los macrólidos y para obtener efectos beneficiosos se requieren de tratamiento largos, por lo que se desconoce la dosis correcta en este subgrupo de paciente. Finalmente, debe considerase el monitoreo anual de enzimas hepáticas en los pacientes con FQ que han recibido estas drogas.

Es importante resaltar que el uso prolongado de los macrólidos no se ha asociado con una emergencia de resistencias bacterianas clínicamente significativas o inmunosupresión. El uso de bajas dosis de claritromicina, por largo plazo, utilizado en estudios clínicos controlados aleatorios en problemas crónicos como sinusitis y otitis media con derrame han mostrado que no se produce ningún efecto en la selección de patógenos de la nasofaringe de estos niños; tampoco la selección de portadores de S pneumoniae eritro-resistente, con igual efecto benéfico del antibiótico, independiente de la presencia o ausencia de S. pneumoniae.

Aunque es un riesgo teórico, el sobreuso de antibióticos puede producir una peligrosa alza en la resistencia bacteriana que requiere monitorización

constante; sin embargo, las dosis inmunomoduladoras empleadas son bajas y parece poco probable.

En Resumen:

Conclusiones

Las indicaciones para el uso de macrólidos como antibiótico de primera elección no han cambiado en los últimos 30 años. Han surgido modificaciones en las guías de antibióticos empíricos en pacientes con infección de vías aéreas debido al surgimiento de patógenos penicilino-resistentes, que muestran una sensibilidad variable a los macrólidos, con falla terapéutica clínica y bacteriológica, motivo por el cual no son de primera elección a menos de que se trate de paciente con reacción anafiláctica probada a la penicilina y sinusitis aguda leve a moderada. La utilización de macrólidos en pacientes con inflamación en la vía aérea asociada a infección respiratoria, podría ser una alternativa de primera línea, ya que no sólo se controlaría la infección respiratoria, sino que se tendría un efecto benéfico antiinflamatorio como se ha demostrado en pacientes asmáticos o con padecimientos pulmonares crónicos.

En la mayoría de las publicaciones, el uso de macrólidos se ha asociado con un aumento de la sobrevida (especialmente en la PBD) y la función pulmonar. Existen numerosas evidencias in vitro e in vivo que habla del efecto inmunomodulador de los macrólidos; sin embargo, se requieren más estudios para determinar la dosis, el tiempo de administración y las posibles consecuencias de su empleo prolongado.

Basado en las propiedades anti-inflamatorias y la efectividad clínica demostrada, es recomendable el ensayo clínico de estas terapias en FQ y bronquiectasias que no respondan a terapias convencionales, considerándose el VEF1 un buen instrumento para el seguimiento. Podría ser considerado en el caso

de asma de difícil control refractaria a tratamiento con esteroides o considerando la posibilidad infecciosa por gérmenes atípicos. De la misma forma, en que el médico se decide a cómo y cuándo iniciar un ensayo terapéutico, más importante aún es decidir cuándo suspenderlo.

Es probable que los macrólidos exhiban un efecto sobre otras condiciones crónicas respiratorias como bronquiolitis obliterante o sinusitis crónica; sin embargo aún se requieren más estudios randomizados, ciegos y controlados para recomendar el uso rutinario de estas drogas en niños con enfermedades pulmonares específicas.

A pesar de los años que han transcurrido desde sus primeros usos, el interés por ellos ha ido aumentando. Es indudable que algunos pacientes mejoran, sin embargo, otros no, no existiendo aún forma de predecir esta respuesta. Independiente de la bacteriología del esputo o lavado broncoalveolar, debe suspenderse su empleo de no evidenciar alguna respuesta. Es claro que aún, es un área en trabajo e investigación y que se requiere establecer su costo beneficio.

Bibliografía

1. Marisela García-Hernández, et al: Inmunomoduladores como terapia adyuvante en la enfermedad infecciosa- ELSEVIER-. Medicina Universitaria 2009;11(45):247-259
2. Rubin BK, Tamaoki J: Macrolides antibiotic as biological response modifiers. Curr Opin Investig Drugs 2000; 1: 169-72.
3. Jaffé A, Bush A: Anti-inflammatory effects of macrolides in lung disease. Pediatr Pulmonol 2001; 31: 464-73
4. Itkin I, Menzel M: The use of macrolide antibiotic substances in treatment of asthma. J Allergy 1970; 45: 146-62.
5. Kudoh S, Azuma A, Yamamoto M, Izumi T, Ando M: Improvement of survival in patients with diffuse panbronchiolitis treated with low-dose erythromycin. Am J Respir Crit Care Med 1998; 157: 1829-32.
6. Rubin B, Henke M: Inmunomodulatory activity and effectiveness of macrolides in chronic airway disease. Chest 2004; 125: 70-8.
7. Luis E. Vega B.et al.: Efecto Inmunomodulador de los macrólidos en las enfermedades pulmonares Rev Chil Pediatr 76 (6); 559-566, 2005 ACTUALIDAD/CLINICAL OVERVIEW
8. Tamaoki J, et al: The effects of macrolides on inflammatory cells. Chest 2004; 125: 41-51.
9. Black P: Anti-inflamatory effects of macrolides antibiotics. Eur Respir J 1997; 10: 971-2.
10. Sparkman L, Boggaram V: Nitric oxide increases IL-8 gene transcription and mRNA stability to enhance IL-8 gene expression in lung epithelial cells. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2004; 287: 764-73
11. Pease JE, Sabroe: The role of interleukin-8 and its receptors in inflammatory lung disease: implications for therapy. Am J Respir Med 2002; 1: 19-25
12. Tamaoki J, Kadota J, Takizawa H: Clinical implications of the inmunomodulatory effects of macrolides. Am J Med 2004; 117: 5-11
13. Abe S, Nakamura H, Inoue S, et al: Interleukin-8 gene repression by clarithromycin is mediated by the activator protein-1 binding site in human bronchial epithelial cells. Am J Respir Cell Mol Biol 2000; 22: 51-60.
14. Aoshiba K, Nagai A, Konno K: Erythromycin shortens neutrophil survival by accelerating apoptosis. Antimicrob Agents Chemother 1995; 39: 872-7.
15. Ichimiya T, et al: Influence of azithromycin on the biofilm formation of P. aeruginosa in vitro. Chemotherapy 1996; 42: 186-91.

16. Hirakata Y, Mitsuo K, Mizukane R, et al: Potential effects of erythromycin on host defense systems and virulence of P. aeruginosa. Antimicrob Agents Chemoter 1992; 36: 1922-7.
17. Bragonzi A, Worlitzsch D, Pier GB, et al: Nonmucoid Pseudomonas aeruginosa Expresses Alginate in the Lungs of Patients with Cystic Fibrosis and in a Mouse Model. J Infect Dis 2005; 192: 410-9.
18. Wolter J, Seeney S, Bell S, Bowler S, Masel P., and McCormack J: Effect of long term treatment with azithromycin on disease parameters in cystic fibrosis: a randomized trial. Thorax 2002; 57: 212-6.
19. Equi A, et al: Long term azithromycin in children with cystic fibrosis: a randomized, placebo-controlled crossover trial. Lancet 2002; 360: 978-84.
20. Saiman L, Marshall BC, Mayer-Hamblett N, et al: Azithromycin in patients with cystic fibrosis chronically infected with Pseudomonas aeruginosa: a randomized controlled trial. JAMA 2003; 290: 1749-56.
21. Kobayashi H: Biofilm disease: its clinical manifestation and therapeutic possibilities of macrolides. Am J Med 1995; 99: 26-30.
22. Rubin BK, Druce H, Ramírez OE, Palmer R: Effect of clarithromycin on nasal mucus properties in healthy subjects and patients with purulent rhinitis. Am J Respir Crit Care Med 1997; 155: 2018-23
23. Gotfried MH: Macrolides for the treatment of chronic sinusitis, asthma and COPD. Chest 2004; 125: 52-61.
24. Amayasu H, et al: Clarithromycin suppresses bronchial hyperresponsiveness associated with eosinophilic inflammation in patients with asthma. Ann Allergy Asthma Immunol 2000; 84: 594-8.
25. Khalid M, et al: Azithromycin in bronchiolitis obliterans complicating bone marrow transplantation: a preliminary study. Eur Respir J 2005; 25: 490-3.
26. Gerhardt S, McDyer J, Reda G, et al: Maintenance azithromycin therapy for bronchiolitis obliterans syndrome. Am J Respir Crit Care Med 2003; 168: 121-5.
27. Hashiba M, Baba S: Efficacy of long term administration of clarithromycin in the treatment of intractable chronic sinusitis. Acta Otolaryngol 1996; 525: 73-8.
28. Yamada T, Fujieda S, Mori S, Yamamoto H, Saito H: Macrolide treatment decreased the size of nasal polyps and IL-8 levels in nasal lavage. Am J Rhinol 2000; 14: 143-8.
29. Bachert C, Wagenmann M, Rudack C, et al: The role of cytokines in infectious sinusitis and nasal polyposis. Allergy 1998; 53: 2-13.
30. Rosa María Girón y Julio Ancochea: Macrólidos, no sólo son antibióticos. Arch Bronconeumol. 2008;44(5):229-32
31. Yang M, Dong B, Lu J, Lin X, Wu H. Macrólidos para la panbronquiolitis difusa. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010 Issue 12. Art. No.: CD007716. DOI: 10.1002/14651858.CD007716
32. América Edith Ortega Guillén; Uso de los Macrólidos en infecciones pediátricas ENF INF MICROBIOL 2010 30 (4): 134-138
33. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps – Volume 50/supplement 23/March 2012.